



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Fakultät für Medizin

**Läsionsmapping autonomer kardialer Funktionsstörungen nach akutem
Hirnfarkt: eine prospektive Kohortenstudie**

Anna-Lena Keßler

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzende/-r: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Christian L. Seifert
2. Priv.-Doz. Dr. Friederike Liesche-Starnecker

Die Dissertation wurde am 21.06.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 09.11.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Ischämischer Schlaganfall	1
1.2 Aufbau und Funktion des autonomen Nervensystems	2
1.3 Die autonome Steuerung des Herzens	3
1.4 Erfassung autonomer kardialer Dysfunktion.....	5
1.5 Risikostratifizierung bei Vorliegen autonomer kardialer Dysfunktion	6
1.6 Überblick über den Forschungsstand der Hirn-Herz-Achse	8
1.6.1 Troponinerhöhung nach Schlaganfall.....	8
1.6.2 Autonome Dysregulation nach Schlaganfall.....	9
1.7 Fragestellung und Hypothesen.....	11
2 Material und Methoden	12
2.1 Studienaufbau.....	12
2.2 Patientenkollektiv	13
2.2.1 Einschlusskriterien.....	13
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	13
2.3 Nicht-invasive Messung autonomer kardialer Biosignale.....	13
2.3.1 Aufbau der Messung	14
2.3.2 Erhobene Biosignale	14
2.4 Magnetresonanztomographie	16
2.5 Ischämiesegmentierung mit ITK-SNAP	17
2.6 Räumliche Normalisierung	18
2.7 MRIcron und NPM.....	19
2.8 Statistische Auswertung.....	20
3 Ergebnisse	22
3.1 Epidemiologische und krankheitsspezifische Patientendaten	22
3.1.1 Demographische Patientendaten	22
3.1.2 Medizinische Vorgeschichte	23
3.1.3 Genese der ischämischen Hirninfarkte.....	25
3.1.4 Ergebnisse der NIH Stroke Scale.....	26
3.1.5 Betroffene Gefäßterritorien und Hirnareale	26
3.1.6 Volumenanalyse der ischämischen Läsionen	27
3.2 Ergebnisse der nicht-invasiven Messung.....	28
3.2.1 Datenauswertung der BRS	28
3.2.2 Datenauswertung der DC	28

3.2.3 Datenauswertung der RespRate	29
3.2.4 Datenauswertung der ETA	30
3.2.5 Datenauswertung der MeanHR	30
3.2.6 Prävalenz pathologischer Werte in der Messung	31
3.3 Ergebnisse des Läsionsmappings für die BRS	34
3.3.1 Summationsanalysen der ischämischen Läsionen.....	34
3.3.2 Subtraktionsanalysen der ischämischen Areale.....	36
3.3.3 Nicht-parametrische Statistik.....	38
3.4 Ergebnisse des Läsionsmappings für die DC	39
3.4.1 Summationsanalysen der ischämischen Läsionen.....	40
3.4.2 Subtraktionsanalysen der ischämischen Areale.....	42
3.4.3 Nicht-parametrische Statistik.....	44
3.5 Ergebnisse des Läsionsmappings für die RespRate.....	45
3.5.1 Summationsanalysen der ischämischen Läsionen.....	45
3.5.2 Subtraktionsanalysen der ischämischen Areale.....	47
3.5.3 Nicht-parametrische Statistik.....	48
3.6 Ergebnisse des Läsionsmappings für die ETA	49
3.6.1 Summationsanalysen der ischämischen Läsionen.....	50
3.6.2 Subtraktionsanalysen der ischämischen Areale.....	51
3.6.3 Nicht-parametrische Statistik.....	53
3.7 Ergebnisse des Läsionsmappings für die MeanHR	54
3.7.1 Summationsanalysen der ischämischen Läsionen.....	54
3.7.2 Subtraktionsanalysen der ischämischen Areale.....	56
3.7.3 Nicht-parametrische Statistik.....	58
3.8 Übersicht der statistisch signifikanten anatomischen Regionen.....	60
4 Diskussion	61
4.1 Diskussion der angewandten Methoden.....	61
4.1.1 Nicht-invasive Messung autonomer kardialer Biosignale	61
4.1.2 Läsionsmapping	62
4.2 Diskussion der Ergebnisse	63
4.2.1 Beurteilung des Patientenkollektivs.....	63
4.2.2 Häufigkeit der pathologischen Biosignale.....	64
4.2.3 Bestätigte hypothetische Hirnareale.....	65
4.2.4 Der insuläre Kortex als autonomes Kontrollzentrum	66
4.2.5 Der cinguläre Kortex und das autonome Nervensystem	69
4.2.6 Der Hirnstamm und seine Rolle in der autonomen kardialen Kontrolle.....	70
4.2.7 Weitere signifikante Hirnareale.....	71

4.2.8 Klinische Relevanz	75
4.3 Limitationen der vorliegenden Studie	75
4.4 Fazit	76
5 Zusammenfassung.....	78
Tabellenverzeichnis	79
Abbildungsverzeichnis	80
Literaturverzeichnis	81
Danksagung	102

Abkürzungsverzeichnis

AAL	Automated anatomical labelling
Abb.	Abbildung
ACA	Arteria cerebri anterior
ACC	anteriorer cingulärer Kortex
ACI	Arteria carotis interna
ANS	Autonomes Nervensystem
ANTs	Advanced Normalization Tools
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
BRS	Baroreflex Sensitivity
bzw.	beziehungsweise
CFM	Cost Function Masking
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
DC	Deceleration Capacity of Heart Rate
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DRG	Ganglia der Hinterwurzel
DWI	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ETA	Expiration-triggered Sinus Arrhythmia
FDR	False Discovery Rate
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
HRT	Heart Rate Turbulence
HRV	Heart Rate Variability
Hz	Hertz
ICNS	Intrinsisches kardiales Nervensystem
IDDM	insulinpflichtiger Diabetes mellitus
inf	inferior

KHK	koronare Herzkrankheit
MCA	Arteria cerebri media
MCC	mittlerer cingulärer Kortex
MeanHR	mean Heart Rate
mid	mittlere(r)
min	Minute
mm ³	Kubikmillimeter
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
MNI	Montreal Neurological Institute
MR-Angiographie	Angiographie mittels Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
n	Größe der Stichprobe
Natbrainlab	Neuroanatomy and Tractography Laboratory
NIDDM	nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NPM	Non-Parametric Mapping
PACS	Picture Archiving and Communication System
PCA	Arteria cerebri posterior
PCC	posteriorer cingulärer Kortex
PFO	persistierendes Foramen ovale
QRS	Kammerkomplex
RespRate	mean Respiratory Rate
RSB	Rechtsschenkelblock
SD	Standardabweichung
SG	Ganglion stellatum

sup	superior
SyN	Symmetric normalization
T1-MPRage	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo in T1-Wichtung
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
VLSM	Voxel Based Lesion Symptom Mapping
vs.	Versus
Z. n.	Zustand nach
z-Score	standardisierte Zufallsvariable

1 Einleitung

Zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Erkrankungen zählen zu den weltweit führenden Todesursachen (Lopez, Mathers et al. 2006). Beide Erkrankungen hängen eng miteinander zusammen: Einerseits ist der ischämische Schlaganfall eine häufige Komplikation kardialer Erkrankungen, andererseits verursachen kardiale Komplikationen wiederum vielfach frühzeitige klinische Verschlechterung oder den Tod nach einem Schlaganfall (Adams, Bendixen et al. 1993, Kumar, Selim et al. 2010). Natelson beschrieb bereits im Jahr 1986 das interdisziplinäre Gebiet „Neurokardiologie“, welches die wechselseitigen Interaktionen zwischen Pathologien des zerebrovaskulären Systems und des autonomen Nervensystems untersucht (Natelson 1985). Dieses relativ neue Gebiet besteht aus vielen verschiedenen Dimensionen, wobei Thema der vorliegenden Arbeit die Beeinflussung des autonomen Nervensystems des Herzens durch zerebrale Ischämien ist (Samuels 2007). Folgend werden sowohl der theoretische Hintergrund als auch die Relevanz des Themas im wissenschaftlichen Kontext aufgezeigt und zur Fragestellung der Doktorarbeit hingeleitet.

1.1 Ischämischer Schlaganfall

Laut der Definition der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahr 1970 ist ein Schlaganfall eine schnelle Entwicklung klinischer Zeichen fokaler (oder globaler) Störung der zerebralen Funktion, wobei diese Symptome mindestens 24 Stunden anhalten oder zum Tode führen und keine andere ersichtliche Ursache als einen vaskulären Ursprung haben (Aho, Harmsen et al. 1980). Der Schlaganfall stellt jedoch eine sehr heterogene Erkrankung dar. Anhand der zugrundeliegenden Ursache können verschiedene Subtypen unterschieden werden, welche wiederum abweichende Behandlungen, Prognosen und präventive Strategien bedingen (Warlow 1998). Im Zuge dessen ist die Differenzierung zwischen hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfällen essentiell, wobei die ischämiebedingten Schlaganfälle mit circa 80 Prozent den deutlich größeren Anteil darstellen (Bamford, Sandercock et al. 1991, O'Donnell, Xavier et al. 2010).

Populationsübergreifend hoch sind dabei die schlaganfallbedingten Mortalitätsraten. Der Schlaganfall stellte 2001 weltweit die zweithäufigste Todesursache dar, im selben Jahr starben 5,4 Millionen Menschen infolge eines Hirninfarkts (Lopez, Mathers et al. 2006). Die Global Burden of Disease Study zeigte außerdem, dass die Anzahl der durch ischämischen Schlaganfall bedingten Todesfälle im Jahr 2010 im Vergleich zum Jahr 1990 um 26,5 Prozent gestiegen ist (Lozano, Naghavi et al. 2012). Umso zentraler bleibt also einerseits die Bedeutung der Prävention von akuten Hirninfarkten und andererseits sowohl die Akut- als auch die Langzeitbehandlung der Schlaganfallpatienten.

Aus diesem Grund stellt die Identifikation von Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Erkrankungen ein zentrales Element dar. Den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Rasse und genetischer Veranlagung stehen modifizierbare Risikofaktoren wie beispielsweise Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Vorhofflimmern oder Nikotinkonsum gegenüber (Boehme, Esenwa et al. 2017). Im Hinblick auf die bestmögliche Behandlung der Schlaganfallpatienten ist das frühzeitige Erkennen und Behandeln von Komplikationen wie beispielsweise Pneumonie, erhöhtem Hirndruck oder kardialer Arrhythmien essentiell (Koennecke, Belz et al. 2011, Fernández-Menéndez, García-Santiago et al. 2016).

1.2 Aufbau und Funktion des autonomen Nervensystems

Das autonome Nervensystem (ANS) ist nahezu in allen Aspekten des täglichen Lebens involviert. Das ANS reguliert eine Vielzahl physiologischer Prozesse, beispielsweise im respiratorischen, kardialen, vasomotorischen, digestiven oder endokrinen System (Jänig 2008). Die Steuerung des ANS erfolgt dabei nicht willkürlich und kann nicht bewusst gelenkt werden. Die efferente Aktivität des ANS beruht stattdessen zu einem Großteil auf autonomen Reflexen. Demnach werden afferente sensorische Informationen an Kontrollzentren unter anderem im Hirnstamm und im Hypothalamus übermittelt. Nach erfolgter Integration dieser Informationen wird über efferente Nervensignale die Aktivität präganglionärer autonomer Neurone beeinflusst und entsprechend an die Zielstrukturen weitergeleitet (McCorry 2007).

Bereits im Jahr 1921 beschrieb Langley den dreiteiligen Aufbau des ANS, bestehend aus dem sympathischen, dem parasympathischen und dem enterischen Nervensystem (Langley 1921). Sowohl das sympathische als auch das parasympathische Nervensystem sind tonisch aktiv, sie stimulieren ihre Zielgewebe also dauerhaft in einem gewissen Grad. Dabei zeigen Sympathikus und Parasympathikus antagonistische Effekte auf die jeweiligen Zielgewebe bzw. Zielorgane. Folglich wird die Aktivität in einem der Systeme hochreguliert und gleichzeitig im anderen System vermindert. Dies ermöglicht eine sehr schnelle und präzise Steuerung der Zielstrukturen (McCorry 2007).

Der sympathische Anteil des ANS dominiert, wenn der Körper in Alarmbereitschaft versetzt wird. Durch sympathische Aktivität wird der Körper auf physische Belastung vorbereitet, beispielsweise durch Erhöhung der Herzfrequenz. Demgegenüber überwiegt der Parasympathikus in ruhigen und erholsamen Bedingungen. Währenddessen wird die Herzfrequenz gesenkt und die Energie für grundlegende Aufgaben, wie zum Beispiel die Verdauung, genutzt. Der sympathische und parasympathische Arm des ANS können nicht nur anhand ihrer Funktion, sondern auch nach ihrer anatomischen Lage und den ausgeschütteten Neu-

rotransmittern differenziert werden. Die präganglionären Neurone des Sympathikus befinden sich im thorakolumbalen Bereich des Rückenmarks, die parasympathischen präganglionären Neurone sind hingegen einerseits im Hirnstamm und andererseits im sakralen Rückenmark lokalisiert (McCorry 2007). Außerdem wurden in Tierversuchen Hirnareale elektrisch stimuliert und autonome Veränderungen von arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz gemessen (Cechetto and Chen 1990). Dadurch und durch zahlreiche funktionelle Bildgebungsstudien sollte untersucht werden, ob auch Strukturen des zentralen Nervensystems Einfluss auf das autonome Nervensystem ausüben. In einer Metaanalyse bildgebender Untersuchungen von Beissner et al. wurden schließlich die linke Amygdala, die rechte und die linke Insel sowie die cingulären Kortizes als Kernzentren des sogenannten zentralen autonomen Netzwerks identifiziert (Beissner, Meissner et al. 2013).

1.3 Die autonome Steuerung des Herzens

Das Herz wird durch das ANS innerviert und gesteuert, worüber im Folgenden auf Basis des zusammenfassenden Überblicks von Goldberger et al. berichtet wird (Goldberger, Arora et al. 2019). Das autonome kardiale Nervensystem ist in mehreren Ebenen integrativer Zentren organisiert. Auf der Höhe des Herzens selbst befindet sich das intrinsische kardiale Nervensystem (ICNS). Dieses ist ein Netzwerk kardialer Ganglia, welche sich in den das Herz umgebenden Fettpolstern befinden (Armour, Murphy et al. 1997). Das ICNS ist mit den sympathischen paravertebralen Ganglia, mit den Ganglia der Hinterwurzeln, dem Ganglion nodosum des Nervus vagus und dem zentralen Nervensystem verbunden (Buckley, Shivkumar et al. 2015, Shivkumar, Ajjola et al. 2016). Dabei sind kardiale afferente Neurone mechanosensorischer, chemosensorischer oder multimodaler Qualität (Shivkumar, Ajjola et al. 2016). Die efferenten Projektionen zum Herzen werden mittels kurzer und langer Feedbackschleifen vermittelt. Über diese zahlreichen Feedbackmechanismen können die Ebenen des autonomen kardialen Nervensystems miteinander kommunizieren und Information über die kardiale Aktivität verarbeiten und senden (Goldberger, Arora et al. 2019). Letztendlich koordiniert das ICNS vor Ort die eingehenden sympathischen und parasympathischen Informationen der anderen Ebenen des kardialen ANS und hat die lokale Kontrolle am Herzen inne. Unter anderem kann es die Aktivität des Sinus- und des AV-Knotens steuern (Randall, Brown et al. 2003, Csepe, Zhao et al. 2016). Dieses komplexe System ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

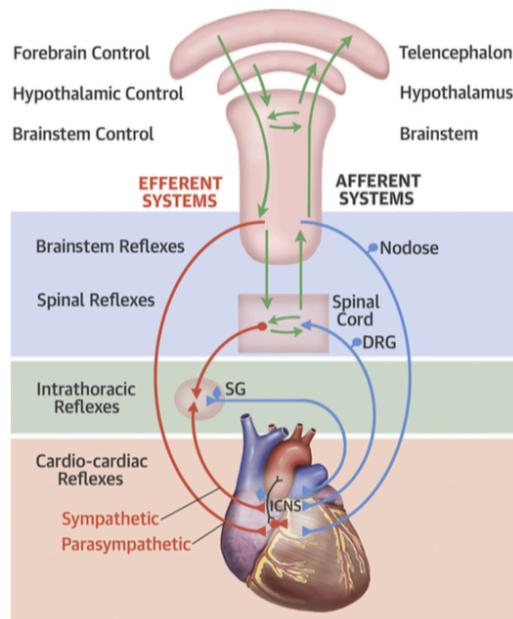


Abbildung 1: Schematische Darstellung der autonomen kardialen Innervation. (aus Goldberger, Arora et al. 2019; DRG=Ganglia der Hinterwurzel, ICNS=intrinsisches kardiales Nervensystem, SG=Ganglion stellatum)

Des Weiteren können die sympathischen und parasympathischen Anteile des kardialen ANS differenziert betrachtet werden. Die sympathischen Neurone, welche die kardiale Funktion beeinflussen, sind im Ganglion stellatum lokalisiert. Die efferenten postganglionären Nervenfasern ziehen von dort aus entlang des koronaren Gefäßsystems durch das Perikard bis zum Endokard des Herzens. Eine Stimulation des Ganglion stellatum bewirkt einen Anstieg der Dromotropie, der Chronotropie, der Lusitropie und der Inotropie des Herzens (Ajijola, Vaseghi et al. 2013). Der sympathische Einfluss resultiert also in einer erhöhten Frequenz des Sinusknotens und einer schnelleren Überleitung des AV-Knotens gefolgt von einer verkürzten Dauer ventrikulärer Aktionspotenziale (Vaseghi, Yamakawa et al. 2013).

Demgegenüber stehen die kardialen Auswirkungen unter parasympathischem Einfluss. Die Aktivität des Parasympathikus senkt die Herzfrequenz und den Blutdruck und stellt somit das Gegengewicht zum sympathischen System sicher. Diese parasympathischen Effekte werden über den zervikalen Vagusnerv vermittelt. Dieser innerviert, ähnlich wie der Sympathikus, unter anderem den Sinus- und den AV-Knoten als auch die Ventrikel (Randall, Brown et al. 2003, Ulphani, Cain et al. 2010). Ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz nach Durchtrennung des zervikalen Nervus vagus lässt außerdem eine wichtige Rolle in der Kontrolle der basalen Herzfrequenz vermuten (Ardell, Rajendran et al. 2015).

Einen weiteren wichtigen Kontrollmechanismus stellen die Barorezeptoren dar, welche in die Adventitia der Aorta und des Carotissinus gebettete Dehnungsrezeptoren sind. Diese übermitteln Blutdruckschwankungen an die kardiovaskulären Reflexbögen, welche die

Herzfrequenz und den Blutdruck regulieren (Kember, Armour et al. 2006). Die Rezeptoren leiten die Information an den Nucleus tractus solitarii im Hirnstamm weiter, welcher wiederum die an das kardiovaskuläre System gesendeten sympathischen und parasympathischen Signale modifiziert (Goldberger, Arora et al. 2019).

Damit wurde gezeigt, dass die Regulation des kardialen ANS unter der Kontrolle des zentralen Nervensystems steht. Das Ziel ist eine Balance zwischen Aktivierung und Inhibition, um eine an die physiologischen Schwankungen des Organismus angepasste Dynamik des Herzens zu garantieren (Kember, Ardell et al. 2017). In diesem Zusammenhang wurde der Begriff „Hirn-Herz-Achse“ geprägt (Manea, Comsa et al. 2015).

1.4 Erfassung autonomer kardialer Dysfunktion

Autonome Dysfunktion kann durch primäre oder sekundäre Schädigung des autonomen Nervensystems entstehen (Goldberger, Arora et al. 2019). Bei der Objektivierung autonomer Dysfunktion besteht die Herausforderung darin, zu unterscheiden, ob eine sympathische, parasympathische oder kombinierte Dysregulation vorliegt (Goldberger 1999, Kimmerly, O'Leary et al. 2005). Die Nutzung und zuverlässige Interpretation der Messung normaler und abnormaler autonomer Funktion stellt sich im klinischen Alltag bislang als schwierig dar (Goldberger, Arora et al. 2019).

In den letzten Jahrzehnten wurden mehrere Parameter zur Messung autonomer kardialer Dysfunktion entwickelt, welche im Weiteren auch als Biosignale bezeichnet werden. Einer dieser autonomen Parameter ist die Heart Rate Variability (HRV), bei welcher die Schwankung der Intervalle zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzschlägen analysiert wird (Goldberger, Arora et al. 2019). Die HRV ist seit langer Zeit eines der häufigsten erhobenen Biosignale und Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten (Korpelainen, Sotaniemi et al. 1996). Die HRV kann dabei mit Hilfe von aufgezeichneten Elektrokardiogrammen (EKG) sowohl in der Zeit- als auch in der Frequenzdomäne bestimmt werden (Malliani, Pagani et al. 1991, Kleiger, Stein et al. 1992). Ein weiteres weit verbreitetes autonomes Biosignal ist die Baroreflex Sensitivity (BRS). Die BRS ist ein Maßstab für die Fähigkeit des Körpers, auf einen plötzlichen Blutdruckanstieg reflexvermittelt die parasympathische Aktivität zu steigern oder die sympathische Aktivität zu senken (La Rovere, Mortara et al. 1995). Zur Bestimmung der BRS ist die simultane Aufzeichnung von Herzfrequenz und Blutdruck notwendig. Die BRS kann dabei mittels zwei verschiedener Methoden quantifiziert werden. Einerseits kann die Veränderung der Herzfrequenz nach medikamenteninduzierter Blutdruckveränderung untersucht werden, andererseits können spontane Fluktuationen von systolischem Blutdruck und Herzfrequenz Grundlage der Analyse sein (La Rovere, Pinna et al. 2008). Die Qualität der Messung der spontanen BRS wurde im Verlauf von Bauer et al. weiterentwickelt (Bauer, Morley-Davies et al. 2010).

Im Jahr 1999 etablierten Schmidt et al. anhand von post-Myokardinfarkt Patienten ein weiteres Biosignal, welches alleine auf Basis von EKG-Aufzeichnungen ermittelt werden kann. Der Parameter Heart Rate Turbulence (HRT) kann bei Patienten bestimmt werden, welche während des EKGs verfrühte ventrikuläre Herzschläge zeigen. Daraus können die Fraktionen Turbulence onset und Turbulence slope der HRT errechnet werden (Schmidt, Malik et al. 1999).

Ein Biosignal, welches vagale Effekte auf die Herzfrequenz widerspiegelt, ist die Deceleration Capacity of Heart Rate (DC). Die DC wurde von Bauer et al. zuverlässiger als die konventionelle Bestimmung der HRV bewertet. Zur Erhebung dieses autonomen Parameters werden ebenfalls ausschließlich EKG-Aufzeichnungen benötigt (Bauer, Kantelhardt et al. 2006).

Im weiteren Verlauf wurden auch autonome Biosignale untersucht, welche Veränderungen der Atemfrequenz berücksichtigen. Zur Ermittlung der mean Respiratory Rate (RespRate) wird dazu lediglich ein thorakaler Atembewegungssensor, zur Bestimmung der Expiration-triggered Sinus Arrhythmia (ETA) zusätzlich zum thorakalen Sensor ein EKG benötigt (Sinnecker, Dommasch et al. 2014, Sinnecker, Dommasch et al. 2016).

1.5 Risikostratifizierung bei Vorliegen autonomer kardialer Dysfunktion

In den dieser Arbeit zu Grunde liegenden Messungen wurden unter anderem die oben beschriebene BRS, die DC, die RespRate und die ETA erhoben. Über den prognostischen Wert und die klinische Relevanz abnormaler autonomer Parameter wird folgend ein Überblick gegeben.

Der Parameter HRV wurde sowohl bei Patienten mit kardialer Vorerkrankung als auch in gesunden Populationen untersucht. Dabei zeigte sich eine erniedrigte HRV bei vorliegender chronischer Herzinsuffizienz oder überlebtem Herzinfarkt als signifikanter Prädiktor für erhöhte Mortalität und plötzlichen Tod (Kleiger, Miller et al. 1987, La Rovere, Pinna et al. 2003). In großen Studienpopulationen herzgesunder Probanden wurde eine Assoziation zwischen erniedrigter HRV und kardialen Events, (kardialer) Mortalität und zufällig diagnostizierter koronarer Herzerkrankung festgestellt (Tsuji, Larson et al. 1996, de Bruyne, Kors et al. 1999, Dekker, Crow et al. 2000).

Die meisten Ergebnisse zur BRS wurden an Patienten nach Myokardinfarkt erhoben. Beispielsweise wurde ein Zusammenhang zwischen erniedrigter BRS und erhöhter Mortalität bei Patienten jünger als 65 Jahre beobachtet (La Rovere, Specchia et al. 1988). Erniedrigte Werte der BRS waren weiterhin sowohl bei Patienten mit verminderter als auch mit erhaltener linksventrikulärer Funktion mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert (La Rovere, Pinna et al. 2001, De Ferrari, Sanzo et al. 2007). In der ATRAMI-Studie wurden

bei Patienten nach Herzinfarkt die HRV und die BRS betrachtet. Dabei zeigten sich auch hier erniedrigte Werte beider autonomer Parameter als unabhängige Vorhersagewerte für erhöhte kardiale Mortalität (La Rovere, Bigger et al. 1998). Barthel et al. wiesen außerdem für die spontane BRS, welche mittels bivariater phasengerichteter Signalmittelung bestimmt wurde, einen Zusammenhang mit erhöhter Mortalität nach Myokardinfarkt nach (Barthel, Bauer et al. 2012).

Auch die beeinträchtigte HRT wurde mehrfach als unabhängiger Prädiktor für erhöhte Mortalität nach Myokardinfarkt nachgewiesen (Schmidt, Malik et al. 1999, Ghuran, Reid et al. 2002, Barthel, Schneider et al. 2003, Hallstrom, Stein et al. 2005, Mäkikallio, Barthel et al. 2005, Exner, Kavanagh et al. 2007, Bauer, Malik et al. 2008).

Bauer et al. führten die DC als weiteren autonomen kardialen Funktionsparameter ein. Anhand der DC können die Patienten in Gruppen niedrigen, moderaten und hohen Mortalitätsrisikos nach Herzinfarkt eingeteilt werden. Dabei liefert die DC bessere Ergebnisse als die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die HRV oder die Kombination beider Parameter (Bauer, Kantelhardt et al. 2006). Die beeinträchtigte DC ist auch nach transaortalem Klappenersatz und bei nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie ein signifikanter Prädiktor für erhöhte Mortalität (Demming, Sandrock et al. 2016, Duckheim, Bensch et al. 2017).

Der autonome Parameter RespRate kann nach Myokardinfarkt ebenfalls eine schlechtere Prognose vorhersagen (Barthel, Wensel et al. 2013). Bei Erhöhung der nächtlichen RespRate zeigten Patienten nach Myokardinfarkt eine erhöhte kardiale Mortalität und mehr nicht-plötzliche kardiale Todesfälle (Dommasch, Sinnecker et al. 2014). Außerdem profitieren Herzinsuffizienzpatienten mit erhöhter nächtlicher RespRate weniger von der Implantation eines kardialen Defibrillators (Dommasch, Steger et al. 2021).

Für erniedrigte Werte der ETA wurde ein von anderen Risikofaktoren unabhängiger Zusammenhang mit gesteigerter Mortalität nachgewiesen (Sinnecker, Dommasch et al. 2016).

Die Risikostratifizierung autonomer kardialer Dysfunktion kann durch die Erhebung mehrerer autonomer Parameter verbessert werden, beispielsweise durch die Kombination der HRT und der DC (Bauer, Barthel et al. 2009). Steger et al. erhoben einen Polyscore anhand einer 30-minütigen nicht-invasiven Messung von sieben autonomen Parametern wie der HRT, der BRS, der DC, der RespRate und der ETA (Steger, Müller et al. 2019, Steger, Dommasch et al. 2020).

Zusammenfassend ist das Vorliegen autonomer kardialer Dysfunktion somit mit einem schlechteren Outcome assoziiert.

1.6 Überblick über den Forschungsstand der Hirn-Herz-Achse

Folgend wird ein Überblick über vorliegende Erkenntnisse bezüglich der Hirn-Herz-Achse gegeben. Der Fokus liegt hierbei auf kardialen Veränderungen nach Hirninfarkt bzw. den ursächlichen zerebralen Ischämie lokalisationen.

1.6.1 Troponinerhöhung nach Schlaganfall

Kardiale Troponine gelten als sehr sensitive und spezifische Marker für das Vorliegen von Myokardschäden (Katus, Remppis et al. 1991). Dabei werden erhöhte Troponinspiegel nicht nur im Rahmen von Myokardinfarkten oder anderen kardialen Erkrankungen, sondern auch regelhaft bei Patienten nach Schlaganfall gemessen. Bei circa 14 bis 34 Prozent der Patienten nach Schlaganfall lagen erhöhte Troponinspiegel vor (Christensen, Johannesen et al. 2004, Barber, Morton et al. 2007, Kerr, Ray et al. 2009, Scheitz, Endres et al. 2012, Abdi, Oveis-Gharan et al. 2015, Mochmann, Scheitz et al. 2016, He, Wang et al. 2018). Schlaganfallpatienten mit erhöhten Troponinspiegeln wiesen außerdem im Vergleich zu den Patienten mit unauffälligen Troponinwerten ein schlechteres Outcome auf (Kerr, Ray et al. 2009). In der TRELAS-Studie wurde angiographisch gezeigt, dass bei Schlaganfallpatienten keine Assoziation zwischen erhöhtem Troponin und akutem Koronarsyndrom oder stenosierender koronarer Herzerkrankung (KHK) vorlag (Mochmann, Scheitz et al. 2016).

Im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen ischämischem Areal und Troponinerhöhung liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Einige Untersuchungen wiesen eine Assoziation zu Infarkten des (rechten anterioren) insulären Kortex nach (Ay, Koroshetz et al. 2006, Scheitz, Endres et al. 2012, Krause, Werner et al. 2017, He, Wang et al. 2018). Andere stellten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Inselbeteiligung und erhöhten Troponinwerten fest (Barber, Morton et al. 2007).

Der exakte Pathomechanismus der Troponinfreisetzung aus dem Myokard nach Schlaganfall bleibt also weiterhin unklar. Bereits 1986 zeigten experimentelle Tierversuche erhöhte Plasmakatecholaminspiegel und myokardiale Schädigung nach induzierter zerebraler Ischämie, am ehesten infolge gesteigerter sympathischer Aktivität (Hachinski, Smith et al. 1986). Als mögliche Ursache wird somit eine Störung der autonomen Balance in Form einer überschießenden Sympathikusaktivierung vermutet, welche zu kardialen Kontraktionsbandnekrosen und Myozytolyse mit folgender Troponinfreisetzung führt (Barber, Morton et al. 2007, Scheitz, Erdur et al. 2015).

1.6.2 Autonome Dysregulation nach Schlaganfall

Nach Xiong et al. liegt bei 76 Prozent der Patienten nach Schlaganfall eine signifikante autonome Dysfunktion vor, welche durch kardiovaskuläre Reflextests mittels Ewing Battery gemessen wurde (Xiong, Tian et al. 2018).

Ein häufig beobachtetes autonomes Phänomen nach Hirninfarkt im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen ist eine erniedrigte HRV. Im Rahmen dessen zeigte sich eine stärkere Assoziation zu rechtshemisphärischen Infarkten, insbesondere unter Beteiligung der rechten Insel (Barron, Rogovski et al. 1994, Naver, Blomstrand et al. 1996, Tokgözüoglu, Batur et al. 1999, Colivicchi, Bassi et al. 2004). Korpelainen et al. konnten hingegen keine relevante Assoziation zu einer Hemisphäre oder einer Struktur innerhalb der Schlaganfallgruppe feststellen (Korpelainen, Sotaniemi et al. 1996). Robinson et al. zeigten, dass auch die BRS nach Hirninfarkt im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt und mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (Robinson, Dawson et al. 2003). Zusätzlich wurde eine Assoziation beeinträchtigter BRS zu Infarkten des insulären Kortex festgestellt, wobei dieses Phänomen bei Ischämien der linken Insel stärker ausgeprägt war (Sykora, Diedler et al. 2009). In zwei funktionellen Bildgebungsstudien wurden unter anderem die Parameter HRV und BRS analysiert (Critchley, Mathias et al. 2003, Kimmerly, O'Leary et al. 2005). Dabei wurden im Hinblick auf die von Beissner et al. definierten Kernzentren des zentralen autonomen Nervensystems Übereinstimmungen hinsichtlich des insulären Kortex und des cingulären Kortex gefunden (Beissner, Meissner et al. 2013). Für das Biosignal RespRate wurde keine Assoziation zwischen abnormalen Werten und Ischämien einer bestimmten Hemisphäre gezeigt (Barron, Rogovski et al. 1994, Dütsch, Burger et al. 2007). Die Werte der DC waren nach Schlaganfall zwar im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt, jedoch waren die Ergebnisse nicht signifikant. Gleiches galt dabei hinsichtlich einer Assoziation zu rechts- oder linkshemisphärischen Infarkten (Xu, Wang et al. 2016).

Des Weiteren konnte für insuläre Infarkte ein Zusammenhang zu EKG-Veränderungen und neu diagnostiziertem Vorhofflimmern nach akutem Schlaganfall nachgewiesen werden (Christensen, Boysen et al. 2005, Scheitz, Erdur et al. 2015). Infolge von Ischämien des insulären Kortex lag eine gesteigerte sympathische Aktivität vor, wobei diese Beobachtung für die rechte Insel ausgeprägter war (Meyer, Strittmatter et al. 2004). Bereits im Jahr 1989 wurden ähnliche Erkenntnisse über die Auswirkung insulärer Infarkte in Tierversuchen gewonnen (Cechetto, Wilson et al. 1989). In einem von Zou et al. erstellten Überblick zu kardialen Phänomenen nach Hirninfarkt wurden der insuläre Kortex, der präfrontale Kortex, der Hirnstamm und der Hippocampus als Hirnregionen identifiziert, welche autonom vermittelte Funktionsstörungen auslösen können (Zou, Shi et al. 2017).

Zusammenfassend gibt es also keine einheitliche Evidenz für die Beteiligung bestimmter Hirnregionen an der kardialen autonomen Steuerung. Mehrere Ergebnisse deuten jedoch auf eine zentrale Rolle insbesondere des insulären Kortex und ferner des präfrontalen Kortex, des cingulären Kortex und des Hirnstamms hin.

1.7 Fragestellung und Hypothesen

Wie bereits beschrieben gibt es eine Vielzahl von Parametern, welche eine Dysbalance im autonomen Nervensystem anzeigen und mittels nicht-invasiver Messung bestimmt werden können. Diese sind jedoch hauptsächlich an Patienten mit kardialen Grunderkrankungen, wie beispielsweise Myokardinfarkt, untersucht worden. Dabei wurde gezeigt, dass autonome Funktionsstörungen das Outcome der Patienten signifikant negativ beeinflussen.

Der ischämische Schlaganfall ist ein sehr häufiges Krankheitsbild mit daraus resultierenden weitreichenden gesellschaftlichen Auswirkungen. Im Rahmen von akuten Hirninfarkten werden regelhaft erhöhte Herzenzyme und kardiale Arrhythmien festgestellt. Als Ursache für diese Phänomene wird eine Dysfunktion in der Steuerung des autonomen kardialen Nervensystems nach Schlaganfall angenommen. In bereits durchgeführten Studien wurde gezeigt, dass diese Pathologien vermehrt bei Schädigung bestimmter Hirnregionen, vor allem des insulären Kortex, auftreten. Ferner wurden der insuläre und präfrontale Kortex, der cinguläre Kortex und der Hirnstamm als übergeordnete autonome Steuerzentren identifiziert. Bisher wurden jedoch nur wenige Untersuchungen hinsichtlich der Erfassung autonomer Funktionsstörungen in Korrelation zur zerebralen Ischämie lokalisation durchgeführt.

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit war deshalb, ob bestimmte ischämische Läsionsmuster in der zerebralen Magnetresonanztomographie mit spezifischen autonomen Funktionsdefekten korreliert sind. Grundlage war dabei die Hypothese, dass abnormale Werte für die Parameter BRS, DC, RespRate, ETA und MeanHR mit Läsionen im Bereich des insulären Kortex, des präfrontalen Kortex, des cingulären Kortex und des Hirnstamms assoziiert sind.

Durch Bestätigung dieser hypothetischen Hirnareale oder Identifikation anderer relevanter Hirnregionen können Schlaganfallpatienten mit Ischämien in diesen Arealen möglicherweise schneller einer intensiveren kardiologischen Mitbehandlung zugeführt und somit deren Outcome verbessert werden.

2 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine monozentrische prospektive Kohortenstudie. Das Studienprotokoll wurde vor Studienbeginn von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München genehmigt (Antragsnummer 179/18S). Dabei wurde auf die Einhaltung der Bestimmungen der Deklaration von Helsinki geachtet. Außerdem wurden die Einwilligungen der Direktoren der beteiligten Kliniken eingeholt.

2.1 Studienaufbau

Die Durchführung der Studie fand in der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München statt. Alle Patienten¹ befanden sich im Rahmen der Akutbehandlung eines ischämischen Schlaganfalls stationär auf der Stroke Unit oder einer der neurologischen Normalstationen der Klinik. Die Studienteilnehmer wurden zuvor ausführlich über Ablauf, Nutzen und Risiken der Studie durch einen Studienarzt aufgeklärt und willigten anschließend schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein. Allen Patienten wurde zusätzlich ein Merkblatt zur Studie ausgehändigt und erklärt. Jeder Patient erhielt direkt bei Studieneinschluss eine pseudonymisierte Patienten-ID, um den Datenschutz während der kompletten Studiendauer zu gewähren.

Folgend wurden klinische Daten wie beispielweise kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorerkrankungen und vorbestehende Antikoagulation aus den Patientenakten der Patienten erhoben und in einer Excel-Tabelle auf dem Studienrechner verwaltet. Die Messung der autonomen Parameter erfolgte innerhalb von sieben Tagen nach dem Schlaganfall durch eine Doktorandin. Im Rahmen der klinischen Routine erhielten alle Studienpatienten im Verlauf ihres stationären Aufenthalts eine kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Klinikums rechts der Isar. Auf Basis der erhobenen Daten erfolgte anschließend sowohl eine klinische als auch eine bildmorphologische Analyse.

Im Rahmen des zweiten Teils der vorliegenden Studie wurde mit allen Patienten im Anschluss an die Messung der autonomen Parameter zusätzlich ein psychiatrisches Interview durchgeführt. Dabei wurde das Auftreten von Post Stroke Depression untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden jedoch in einer anderen Doktorarbeit aufgezeigt.

¹ Aus Gründen besserer Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet.

2.2 Patientenkollektiv

Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand der durch die Ethikkommission genehmigten und im Studienprotokoll festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien. Jeder Patient gab sein schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der prospektiven Studie und die notwendige Datenschutzerklärung. Bei Patienten mit gesetzlichem Betreuer wurde von diesem stellvertretend die Zustimmung eingeholt. Alle Studienpatienten erhielten im Rahmen ihres stationären Aufenthalts die standardisierte Behandlung bei ischämischem Schlaganfall und erfuhren somit keinerlei Nachteil durch die Studienteilnahme.

2.2.1 Einschlusskriterien

Voraussetzung zur Studienteilnahme war ein Mindestalter von 18 Jahren und die geleistete schriftliche Einwilligung. Bei jedem Patienten musste magnetresonanztomographisch ein ischämischer Hirninfarkt nachgewiesen sein.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Nicht zur Teilnahme an der Studie geeignet waren Patienten unter 18 Jahren. Außerdem durften keine Kontraindikationen für die cMRT wie ein Herzschrittmacher oder Metallimplantate vorliegen. Des Weiteren wurden hämorrhagische Hirninfarkte ausgeschlossen, um eine bessere Vergleichbarkeit und Einheitlichkeit der Läsionen zu ermöglichen. Da die Messung der autonomen Parameter und das psychiatrische Interview am gleichen Patientenkollektiv durchgeführt wurden, konnten ausgeprägt aphasische Patienten ebenfalls nicht eingeschlossen werden. Um die Kontamination der autonomen Messeinheit zu vermeiden, war auch der Einschluss von Patienten mit multiresistenten Erregern nicht möglich.

2.3 Nicht-invasive Messung autonomer kardialer Biosignale

Die nicht-invasive Messung autonomer kardialer Biosignale erfolgte innerhalb von sieben Tagen nach ischämischem Hirninfarkt. Im Mittel fand die Untersuchung 2.9 Tage nach Schlaganfall statt (Median 3 Tage, Spannweite 0 bis 7 Tage, SD 1.5 Tage). Dabei wurden Verfahren angewandt, anhand derer eine präzise Erfassung beider autonomer Komponenten möglich ist. Diese wurden von der Arbeitsgruppe „Biosignalverarbeitung“ der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München entwickelt und bereits mehrfach erfolgreich publiziert (Bauer, Kantelhardt et al. 2006, Barthel, Bauer et al. 2012, Sinnecker, Dommasch et al. 2014, Sinnecker, Dommasch et al. 2016, Steger, Müller et al. 2019).

2.3.1 Aufbau der Messung

Die 30-minütige nicht-invasive Messung der autonomen kardialen Parameter erfolgte nach Einnahme der Morgenmedikation in Rückenlage und ruhiger Umgebung. Während der gesamten Messung war eine Doktorandin anwesend, um eventuelle Störungen zu beheben oder Kalibrierungen vorzunehmen. Es wurde eine simultane Messung von EKG (5-Elektroden-EKG mit den Ableitungen I, II, III, aVR, aVL, aVF und V1, 300 Hz), kontinuierlichem arteriellen Blutdruck mittels Fingermanschette (Photoplethysmographischer Sensor; 200 Hz), Brustimpedanz (300 Hz) und eine Pulsoxymetrie durchgeführt. Die Signale wurden mit Hilfe des NOVA-Systems (Finapres Medical Systems B.V., Enschede, Niederlande) aufgezeichnet. Artefakteliminationen und die Klassifizierung von QRS-Komplex-Morphologien (normal übergeleitete Herzschläge, Überleitungsdefekte oder ventrikuläre Extrasystolen) wurden automatisch vorgenommen. Die so gewonnenen Daten wurden durch einen geblinden Ingenieur überprüft und gegebenenfalls korrigiert. Dieser Prozess dauerte in der Regel nicht mehr als zwei Minuten pro Aufzeichnung (Steger, Dommasch et al. 2020).

2.3.2 Erhobene Biosignale

Anhand der erhobenen Rohdaten wurden fünf autonome Parameter betrachtet, nämlich Baroreflex Sensitivity (BRS), Deceleration Capacity of Heart Rate (DC), mean Respiratory Rate (RespRate), Expiration-triggered Sinus Arrhythmia (ETA) und mean Heart Rate (MeanHR). Diese fünf Biosignale sind in der Arbeitsgruppe „Biosignalverarbeitung“ der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar etabliert und mehrfach an Patienten mit akutem Herzinfarkt und Herzinsuffizienz untersucht. Für jeden Parameter existiert ein Cut-Off-Wert, anhand dessen die Werte der Biosignale in Bereiche für erhöhtes kardiales Risiko, folgend als pathologisch bezeichnet, und nicht-pathologisch dichotomisiert werden können (Bauer, Kantelhardt et al. 2006, Barthel, Bauer et al. 2012, Sinnecker, Dommasch et al. 2016, Steger, Müller et al. 2019).

Baroreflex Sensitivity

Die Baroreflex Sensitivity (BRS) ist ein Maßstab für die Fähigkeit des autonomen Nervensystems, bei plötzlichen Blutdruckveränderungen reflexvermittelt die parasympathische Aktivität zu steigern beziehungsweise die sympathische Aktivität zu vermindern. Somit können die Herzfrequenz und der vaskuläre Widerstand schnellstmöglich in Abhängigkeit vom arteriellen Blutdruck reguliert werden (La Rovere, Mortara et al. 1995). Die BRS ist folglich ein kardiovaskulärer Kontrollmechanismus, der große spontane Blutdruckschwankungen verhindert (Steger, Müller et al. 2019). In dieser Studie wurde die spontane BRS analysiert, welche auf der Aufzeichnung spontaner Fluktuationen von systolischem Blutdruck und Herzfrequenz basiert. Die Auswertung erfolgte zweidimensional mittels phasengerichteter

Signalmittelung der Länge von RR-Intervallen, also den Abständen zwischen zwei R-Zacken im EKG, und den systolischen Blutdruckwerten (Bauer, Morley-Davies et al. 2010, Müller, Morley-Davies et al. 2012). Der vorher definierte Cut-Off-Wert betrug 1.58 ms / mm Hg, wobei Werte ≤ 1.58 ms / mm Hg als pathologisch angesehen wurden (Müller, Morley-Davies et al. 2012).

Deceleration Capacity of Heart Rate

Die Deceleration Capacity of Heart Rate (DC) beschreibt vagale Einflüsse auf das Herz und quantifiziert somit den Tonus des Parasympathikus. Das Prinzip beruht auf der Messung und Mittelung von dezelerationsabhängigen Veränderungen der Herzfrequenz. Analog zu vorherigen Untersuchungen wurde ein erhöhtes kardiologisches Risiko für Werte des durchschnittlichen RR-Intervalls unterhalb des Cut-Offs von ≤ 4.5 ms definiert (Bauer, Kantelhardt et al. 2006, Steger, Müller et al. 2019).

Mean Respiratory Rate

Die mean Respiratory Rate (RespRate), also die durchschnittliche Atemfrequenz, wurde bei stabilen Messbedingungen anhand der letzten zehn Minuten der 30-minütigen Messung bestimmt. Die Patienten wurden bewusst nicht nochmals explizit auf den thorakalen Sensor hingewiesen, um eine bewusste Beeinflussung der Atmung zu vermeiden (Barthel, Wensel et al. 2013). Anhand des vorher festgelegten Cut-Off-Werts von ≥ 18.6 Atemzügen pro Minute wurde eine abnormal schnelle Atemtätigkeit definiert (Dommasch, Sinnecker et al. 2014, Sinnecker, Dommasch et al. 2014).

Expiration-triggered Sinus Arrhythmia

Mit Hilfe des Parameters Expiration-triggered Sinus Arrhythmia (ETA) werden Veränderungen des Herzschlagintervalls betrachtet, welche durch einen expirationsbedingten Anstieg des vagalen Tonus bedingt sind. Für die Bestimmung der ETA ist die Aufzeichnung der Herzfrequenz und der thorakalen Atemexkursionen notwendig (Sinnecker, Dommasch et al. 2016). Es ist wiederum wichtig, dass der Patient spontan atmet und sich nicht über die Detektion seiner Atemtätigkeit bewusst ist, um die sympathovagale Balance nicht durch kontrolliertes Atmen zu beeinflussen (Howorka, Pumpila et al. 2013). Die Analyse basiert wie beim BRS auf dem Prinzip der bivariaten phasengerichteten Signalmittelung, wobei die RR-Intervall-Veränderungen während der frühen Expirationsphase untersucht werden (Bauer, Barthel et al. 2009). Der angewandte Cut-Off-Wert wurde in vorherigen Untersuchungen mit ≤ 0.19 ms ermittelt (Sinnecker, Dommasch et al. 2016).

Mean Heart Rate

Die mean Heart Rate (MeanHR) stellt die durchschnittliche Herzfrequenz während der gesamten Messung dar. Indirekt lässt dieser Parameter wiederum auf vagale und sympathische Einflüsse zurückschließen, weil diese die Herzfrequenz senken bzw. erhöhen. Als abnormale MeanHR wurden Ergebnisse von ≥ 70 Herzschlägen pro Minute gewertet, wobei dieser Cut-Off-Wert anhand vorangegangener Beobachtungen gewählt wurde.

2.4 Magnetresonanztomographie

Alle Studienpatienten erhielten im Verlauf ihres stationären Aufenthalts im Rahmen des Algorithmus der akuten Schlaganfallbehandlung eine klinisch indizierte kraniale Magnetresonanztomographie. Diese fand entweder direkt bei Aufnahme zur Diagnosestellung oder im Verlauf nach initialer Computertomographie statt, da Letztere zur Primärversorgung schneller verfügbar war. Durchschnittlich erfolgte die Magnetresonanztomographie 1.8 Tage nach Hirninfarkt (Median 1 Tag, Spannweite 0 bis 8 Tage, SD 1.6 Tage).

Die strukturelle Kernspintomographie wurde an einem 3-Tesla Scanner (Achieva, Philips AG, Best, Niederlande) der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie am Klinikum rechts der Isar durchgeführt. Dabei wurde das übliche Schlaganfallprotokoll verwendet, es wurden also keine zusätzlichen Untersuchungen benötigt. Die Untersuchung, bestehend aus T1-MPRage, 3D-FLAIR, axialer 2D-DWI, axialer T2* und MR-Angiographie, dauerte etwa 25 Minuten. Die Aufklärung für die bildgebende Darstellung erfolgte durch die Ärzte der Abteilung für Neuroradiologie.

Das menschliche Gehirn besteht aus verschiedenen Arten von weichem Gewebe, welche sich im magnetischen Feld unterschiedlich verhalten und in der cMRT somit differenziert werden können (Hasan and Linte 2018). Durch die Ischämie wird ein zytotoxisches Ödem verursacht, welches zu einer eingeschränkten Beweglichkeit von Wasser im Extrazellularraum führt. Auf Grundlage dieser Diffusionsrestriktion arbeitet die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DWI), welche ischämische Läsionen hell darstellt (Beauchamp, Barker et al. 1999). Der Einsatz von dreidimensionalen Fluid-Attenuated Inversion Recovery Sequenzen (3D-FLAIR) ermöglicht durch die Unterdrückung des Signals des cerebrospinalen Liquors eine bessere Identifikation von ventrikel- und sulcinahen Ischämien (Traboulee and Li 2008).

Im bildmorphologischen Teil der vorliegenden Studie wurde mit den DWI-Sequenzen und den FLAIR-Sequenzen der Studienpatienten gearbeitet. Alle Untersuchungen wurden als DICOM-Bilder aus dem PACS exportiert und mit der frei verfügbaren Software „dcm2niix“ in das offene NIfTI-Format umgewandelt (Li, Morgan et al. 2016).

2.5 Ischämiesegmentierung mit ITK-SNAP

Zur Segmentierung der Ischämien wurde das im Internet frei zum Download verfügbare Programm ITK-SNAP verwendet (<http://itksnap.org>; Version 3.6.0; (Yushkevich, Piven et al. 2006)). Hierzu wurden die Dateien in ITK-SNAP geladen und konnten nun simultan in axialer, coronaler und sagittaler Ebene betrachtet werden. Ein virtuelles Fadenkreuz ermöglichte die parallele Navigation in allen Ebenen und somit die gezielte Darstellung einer bestimmten Lokalisation in den drei Ebenen. Nach Aufsuchen der Ischämie war es nun möglich, das Volumen des Infarktgebiets dreidimensional zu segmentieren. Die Segmentierungen wurden in den DWI-Sequenzen der Bilddateien durchgeführt. Bei kleinen Läsionen erfolgte dies manuell durch Ausmalen des Infarktgebiets mit Hilfe eines angebotenen Pinsels. Bei größeren Ischämien wurde zur Zeitersparnis auf die Möglichkeit der halbautomatischen Füllung der infarzierten Areale mittels des angebotenen Snake-Tools zurückgegriffen. Dafür wurden zuerst in allen drei Ebenen Punkte innerhalb der zu segmentierenden Läsion markiert. Nach Festlegung eines Thresholds unterhalb der markierten Signalintensität füllte ITK-SNAP dann anhand der Intensität der mit den Punkten markierten Fläche die gesamte dreidimensionale, zusammenhängende Fläche dieser Intensität, also die komplette Ischämie, aus. Auf diese Weise wurde für jeden Patienten eine dreidimensionale binäre Ischämiesegmentierung in der DWI-Sequenz angefertigt und erneut als NIFTI-Datei gespeichert. Die durchgeführten Segmentierungen wurden anschließend durch einen erfahrenen Neurologen überprüft. Abbildung 2 zeigt zur Veranschaulichung einen Screenshot der ITK-Snap-Maske nach erfolgter Ischämiesegmentierung.

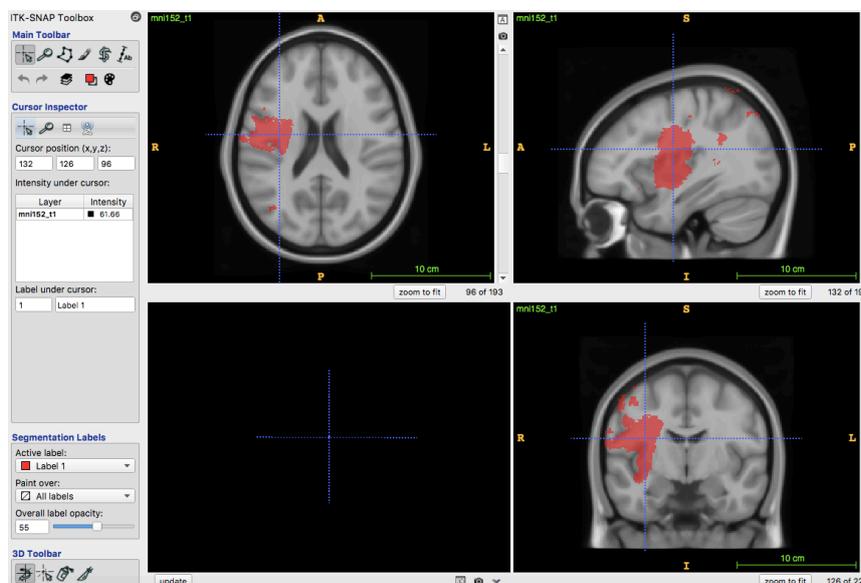


Abbildung 2: ITK-Snap Segmentierungsmaske

2.6 Räumliche Normalisierung

Der nächste wichtige Schritt war die Normalisierung der bildgebenden Dateien. Die Normalisierung ermöglicht es, die Abbildung des Gehirns eines beliebigen Individuums in einen standardisierten Raum zu übertragen (Ashburner and Friston 1999). Dadurch wird es möglich, Gehirnvolumina mehrerer Individuen in einem neuroanatomischen Referenzraum zu vergleichen (Crivello, Schormann et al. 2002). Beim Vergleich von fokalen Läsionen ist es somit möglich, diese in Position und Ausdehnung angepasst auf das Standardgehirn darzustellen und zu analysieren (Rorden and Brett 2000, Brett, Leff et al. 2001).

Als Standardvorlage, auch Template genannt, wurde in der vorliegenden Studie der MNI152 verwendet. Der MNI152 ist ein vom Montreal Neurological Institute (MNI) zur Verfügung gestellter Atlas. Dieser ist ein Durchschnittsbild 152 koregistrierter magnetresonanztomographischer Hirnscans von 152 gesunden Individuen mit einem durchschnittlichen Alter von 25 Jahren (Brett, Leff et al. 2001, Rorden, Bonilha et al. 2012).

Probleme bei der Normalisierung können sich durch Veränderungen der zu normalisierenden Gehirne, wie in unserem Fall durch das Vorhandensein ischämischer Läsionen, ergeben. Im Bereich der Läsionen liegen Signalveränderungen vor, welche im Standardgehirn nicht auftreten und somit die Normalisierung stören können (Crinion, Ashburner et al. 2007). Diese Verzerrung der Normalisierung kann mittels Cost Function Masking (CFM) vermindert werden. Beim CFM werden die Läsionen, bei uns also die ischämischen Areale, unterdrückt und vorerst nicht bei der Transformation in den standardisierten Raum berücksichtigt. Somit werden pathologiebedingte Fehler bei der Normalisierung auf das Standardtemplate reduziert (Brett, Leff et al. 2001).

In der vorliegenden Studie erfolgte die Normalisierung mittels der frei verfügbaren Software „Advanced Normalization Tools“ (ANTs; <https://github.com/ANTsX/ANTs>). In einem ersten Schritt wurde das jeweilige DWI-Bild rigide auf die zugehörige Patienten-FLAIR koregistriert. Mit der errechneten Transformationsmatrix wurden außerdem die mit ITK-SNAP angefertigten binären Ischämiesegmentierungen mit Nearest Neighbor-Interpolation in den FLAIR-Raum transformiert. Anschließend kam das Prinzip des CFM zum Einsatz, indem die über die Segmentierungsmaske identifizierten ischämischen Areale in der FLAIR durch das mediane Signal ersetzt wurden. Das mediane Signal stellt dabei die mediane Signalintensität von Voxeln innerhalb des Gehirns, jedoch außerhalb der definierten Läsion dar (Brett, Leff et al. 2001). Die auf diese Weise modifizierten FLAIR-Bilder wurden nun wieder mit ANTs deformierbar mit dem SyN-Algorithmus in den MNI-Raum registriert (Avants, Epstein et al. 2008). Beide Registrierungsschritte wurden dabei mittels Mattes Mutual Information getrieben. Abschließend wurde die Läsionsmaske erneut mittels Nearest Neighbor-Interpolation auf die nun bereits in den MNI-Raum normalisierten FLAIR-Bilder transformiert

(Cheng, Forkert et al. 2014). Das Ergebnis waren einheitlich aufbereitete Bilddateien für jeden Patienten, die nun für vergleichende Überlagerungsanalysen der ischämischen Areale verwendet wurden.

2.7 MRICron und NPM

MRICron ist ein im Internet frei zum Download stehendes Programm zum Analysieren neuroradiologischer Bilder im NIFTI-Format. Im Download enthalten ist zusätzlich das Programm NPM (non-parametric mapping), welches das Durchführen von Voxel Based Lesion Symptom Mapping (VLSM) ermöglicht. Wir verwendeten die Version 4/2011 des von Chris Rorden entwickelten Programms (Chris Rorden, Columbia, South Carolina; <https://www.nitrc.org/projects/mricron>).

MRICron ermöglicht die überlagerte Darstellung mehrerer Bilddateien und somit die Erzeugung sogenannter Summations- und Subtraktionsanalysen. Zuerst muss ein Hintergrundbild in MRICron geladen werden. Dafür stehen in MRICron mehrere Templates zur Auswahl, wobei wir in der vorliegenden Studie konsequent das CH2-Template verwendeten. Das CH2-Template basiert auf dem Durchschnitt von 27 T1-gewichteten Aufnahmen ein und desselben Individuums (Holmes, Hoge et al. 1998). Anschließend konnten die zuvor mit ITK-SNAP erstellten und normalisierten Ischämiesegmentierungen in MRICron geladen und die ischämischen Läsionen dreidimensional überlagert werden. MRICron arbeitet dabei mit Voxeln. Es ordnet also jedem Voxel genau den Wert zu, welcher der Anzahl der an diesem Punkt überlagerten Ischämiesegmentierungen entspricht. In Abhängigkeit der Überlagerungsanzahl pro Voxel kann das Ergebnis dann farbkodiert dargestellt werden.

Wir erstellten für jeden der fünf autonomen kardialen Parameter zwei Summationsanalysen und zwei Subtraktionsanalysen. Im ersten Summationsbild wurden alle Ischämiesegmentierungen derjenigen Patienten überlagert, die beim jeweiligen Biosignal entsprechend des Cut-Offs einen pathologischen Wert aufwiesen. Im zweiten Summationsbild wurden dann alle Ischämiesegmentierungen der anderen Hälfte der Patienten überlagert, also der Patienten mit Werten im physiologischen Bereich des jeweiligen Biosignals. Bei den Subtraktionsanalysen wurde sowohl das physiologische Summationsbild vom pathologischen Summationsbild als auch das pathologische vom physiologischen Summationsbild subtrahiert. Die durchgeführten Überlagerungsanalysen ermöglichten die Bestimmung der Lokalisationen maximaler Überlappung der vorhandenen Läsionen. Die Definition der exakten Lokalisation ist in MRICron durch Anzeigen der MNI-Koordinaten möglich. Weiterhin stellt MRICron verschiedene Atlanten zur Verfügung, anhand derer man über Eingabe der MNI-Koordinaten die jeweiligen anatomischen Strukturen identifizieren kann. Dies erfolgte in der vorliegenden Arbeit für Läsionen der grauen Substanz mit dem AAL-Atlas (Tzourio-Mazoyer, Landeau et al. 2002) und für Läsionen der weißen Substanz mit dem Atlas des

Natbrainlab (Catani and Thiebaut de Schotten 2008) oder dem entsprechenden Atlas der Johns Hopkins University (Mori, Oishi et al. 2008). Die erstellten Überlagerungsbilder konnten als Bitmap-Datei exportiert werden. Zur zweidimensionalen Darstellung der dreidimensionalen Ergebnisse bietet MRICron die Option, mehrere Hirnschnitte unterschiedlicher Höhe nebeneinander darzustellen. Außerdem gibt es in MRICron die Möglichkeit, zwischen neurologischer und radiologischer Ansicht der Bilddateien auszuwählen. Wir entschieden uns für die klinisch geläufige radiologische Darstellung der zerebralen Abbildungen, die linke Bildhälfte des Gehirns entspricht also der rechten Hemisphäre des Patienten.

Mit Hilfe von MRICron kann man also optisch darstellen, welche Hirnareale bei Patienten mit physiologischen beziehungsweise pathologischen Werten des jeweiligen Biosignals wie oft betroffen sind. Außerdem kann man mit der Subtraktionsanalyse die Unterschiede der Infarktlokalisationen beider Gruppen optisch hervorheben. Somit können Hirnregionen identifiziert werden, welche bei pathologischen bzw. nicht-pathologischen Biosignalwerten häufiger betroffen sind.

Zusätzlich führten wir für alle fünf autonomen Biosignale mit NPM ein voxelbasiertes Läsionsmapping durch (Bates, Wilson et al. 2003). Die nicht-parametrische statistische Berechnung beruhte dabei auf dem Brunner-Munzel-Test mit 1000 Permutationen und einer False Discovery Rate (FDR) von 0.05 (Medina, Kimberg et al. 2010). NPM verglich dabei für alle Patienten an jedem einzelnen Voxel das Vorliegen oder Nichtvorliegen einer Läsion. Als abhängige Variable diente jeweils das Vorhandensein eines der fünf pathologischen Biosignale (Cheng, Forkert et al. 2014). Das Ergebnis dieser statistischen Berechnung konnte anschließend in MRICron in Form einer Läsionskarte visuell dargestellt werden. Mit MRICron konnte außerdem eine Tabelle erstellt werden, welche die MNI-Koordinaten, die Clustergrößen und die entsprechenden z-Scores der jeweiligen Läsionen zeigt.

2.8 Statistische Auswertung

Sowohl die anhand der Patientenakte erhobenen klinischen Daten als auch die Ergebnisse der nicht-invasiven Messung der autonomen Parameter der Patienten wurden mit Hilfe von Microsoft Excel (Version 15.38, 2017) verwaltet. Die statistische Auswertung der binären und kontinuierlichen Daten erfolgte ebenfalls mit Microsoft Excel. Für kontinuierliche Daten wurden jeweils der Mittelwert, der Median, die Spannweite und die Standardabweichung ermittelt. Bei binären Daten wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten bestimmt. Beim Vergleich zweier Gruppen wurden Unterschiede bei p-Werten ≤ 0.05 als statistisch signifikant gewertet.

Die nicht parametrische Statistik wurde wie zuvor beschrieben mit dem in MRICron enthaltenen Programm NPM durchgeführt. Dabei wurde der Test nach Brunner und Munzel mit

1000 Permutationen angewandt. Um die Zahl falsch positiver Resultate auf maximal 5 % zu begrenzen, wurde die FDR von 0,05 gewählt (Cheng, Forkert et al. 2014). MRICron bietet außerdem die Funktion, sich parallel zur Abbildung der nicht parametrischen Ergebnisse einen farbkodierten Balken entsprechend des jeweiligen z-Scores anzeigen zu lassen.

3 Ergebnisse

Folgend werden zuerst die Ergebnisse der Auswertung der klinisch erhobenen Daten präsentiert. Anschließend folgt die Darstellung der bildmorphologischen Ergebnisse.

3.1 Epidemiologische und krankheitsspezifische Patientendaten

Die Rekrutierung der Studienpatienten erfolgte zwischen dem 16. Juli 2018 und dem 15. Mai 2019 in der Neurologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Innerhalb dieses Zeitraums konnten insgesamt 100 Patienten mit akutem ischämischen Hirninfarkt unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in die Studie eingeschlossen werden. Da zehn Patienten während der nicht-invasiven Messung Vorhofflimmern zeigten, konnten deren Daten für die Bestimmung der autonomen kardialen Parameter nicht valide ausgewertet werden. Somit mussten diese zehn Patienten rückwirkend aus der Studie ausgeschlossen werden, woraus eine finale Studienpopulation von 90 Patienten resultierte.

3.1.1 Demographische Patientendaten

Das mediane Alter der 90-köpfigen Studienpopulation betrug 66 Jahre. Dabei war die jüngste Patientin 22 Jahre und der älteste Patient 89 Jahre alt. Das mittlere Alter lag bei 64.9 Jahren, die Standardabweichung wurde mit 13.5 bestimmt. Insgesamt waren 52 der untersuchten Patienten männlich (57.8 %). Die Anzahl der Studienpatientinnen war mit 38 geringer (42.2 %). Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 übersichtlich dargestellt.

Demographische Patientendaten	Alle Patienten n=90
Alter (Jahre)	
Median	66
Spannweite	22 - 89
Mittelwert	64.9
Standardabweichung	13.5
Geschlecht	
Anzahl (%)	
weiblich	38 (42.2 %)
männlich	52 (57.8 %)

Tabelle 1: Demographische Patientendaten

3.1.2 Medizinische Vorgeschichte

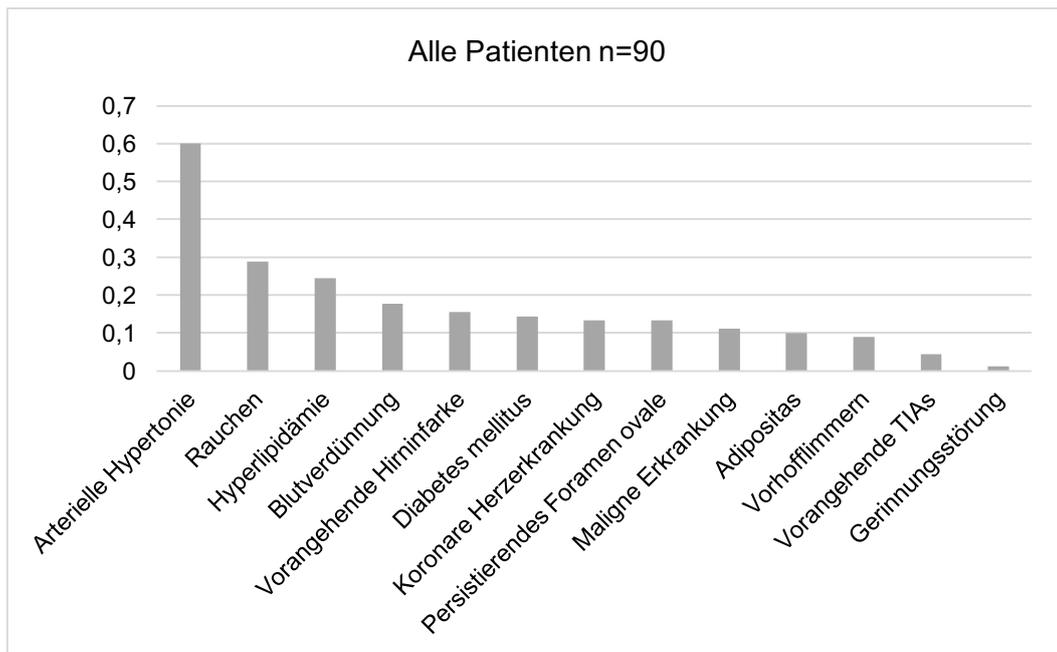


Abbildung 3: Übersicht der medizinischen Vorgeschichte der Patienten. Darstellung der relativen Häufigkeiten (%) der Vorerkrankungen und Risikofaktoren.

Anhand der Patientenakten wurde die medizinische Vorgeschichte aller Patienten erhoben. Dabei zeigte sich, dass mit 60.0 % über die Hälfte der Patienten eine bekannte arterielle Hypertonie als Risikofaktor boten. Wie in Abbildung 3 ersichtlich, waren Nikotinabusus mit 28.9 % und Hyperlipidämie mit 24.4 % weitere häufige Risikofaktoren. Acht Patienten (8.9 %) hatten die Diagnose Vorhofflimmern, wobei bei diesem Wert bedacht werden muss, dass zehn Patienten wegen Vorhofflimmerns während der nicht-invasiven Messung ausgeschlossen werden mussten. Die tatsächliche Häufigkeit wäre also höher. Für 15.6 % der Patienten war es nicht der erste Hirninfarkt, 4.4 % hatten in der Vorgeschichte bereits eine transitorisch ischämische Attacke (TIA). Hinsichtlich des Gerinnungssystems zeigte sich, dass 17.8 % der Patienten bereits eine blutverdünnende Medikation einnahmen. Ein Patient war außerdem Träger der Gerinnungsstörung Faktor-V-Leiden-Mutation. Eine detailliertere Übersicht über die Vorerkrankungen und Risikofaktoren der gesamten Studienpopulation zeigt Tabelle 2.

Medizinische Vorgeschichte	Alle Patienten n=90 Anzahl (%)
Arterielle Hypertonie	54 (60.0 %)
Rauchen	26 (28.9 %)
ex	4 (4.4 %)
aktuell	22 (24.4 %)
Hyperlipidämie	22 (24.4 %)
Adipositas	9 (10.0 %)
Diabetes mellitus	13 (14.4 %)
NIDDM	12 (13.3 %)
IDDM	1 (1.1 %)
KHK	12 (13.3 %)
PFO	12 (13.3 %)
Vorhofflimmern	8 (8.9 %)
Vorangehende Hirninfarkte	14 (15.6 %)
Vorangehende TIAs	4 (4.4 %)
Bestehende Blutverdünnung	16 (17.8 %)
ASS	11 (12.2 %)
NOAK	4 (4.4 %)
Marcumar	1 (1.1 %)
Gerinnungsstörung	
Faktor-V-Leiden	1 (1.1 %)
Maligne Erkrankung	10 (11.1 %)

Tabelle 2: Medizinische Vorgeschichte der Patienten

Da sich die vorliegende Studie mit der Auswirkung von zerebralen Ischämien auf autonome kardiale Parameter befasst, stellt Tabelle 3 die vorbestehenden kardialen Erkrankungen der Patienten dar. Neben den bereits erwähnten Pathologien Vorhofflimmern, PFO und KHK wiesen einige Patienten außerdem Veränderungen der Herzklappen oder eine Herzschwäche auf. Ebenso lagen bei manchen Patienten weitere elektrophysiologische Auffälligkeiten wie Vorhofflattern oder ein Rechtsschenkelblock (RSB) vor. Bei einzelnen Patienten wurde in der Vergangenheit bereits eine Herzoperation durchgeführt. Jeweils ein Patient war an einem pulmonalen Hypertonus oder einem Fibroelastom erkrankt.

Bestehende Herzerkrankung	Alle Patienten n=90 Anzahl (%)
Vorhofflimmern	8 (8.9 %)
Vorhofflattern	3 (3.3 %)
RSB	2 (2.2 %)
dilatative Kardiomyopathie	1 (1.1 %)
Herzinsuffizienz	2 (2.2 %)
KHK	12 (13.3 %)
Klappenvitium	7 (7.8 %)
Z.n. Klappenersatz	1 (1.1 %)
Z.n. Bypass-OP	2 (2.2 %)
PFO	12 (13.3 %)
Pulmonaler Hypertonus	1 (1.1 %)
Fibroelastom	1 (1.1 %)

Tabelle 3: Vorbestehende kardiologische Erkrankungen der Patienten

3.1.3 Genese der ischämischen Hirninfarkte

Während des stationären Aufenthalts wurde versucht, für jeden Patienten den der Ischämie zugrundeliegenden Auslöser zu identifizieren. Trotz zahlreicher diagnostischer Verfahren war es bei 60.0 % der Studienpatienten nicht möglich, die genaue Ursache für den Schlaganfall festzustellen. 23.3 % der Patienten erlitten eine kardial-embolisch bedingte zerebrale Ischämie. Des Weiteren zeigten sich mikroangiopathische, makroangiopathische und andere definitive Ursachen wie beispielsweise Gefäßdissektionen. Tabelle 4 zeigt die exakten Ergebnisse auf Grundlage der TOAST-Klassifikation (Adams, Bendixen et al. 1993).

Infarktgenese	Alle Patienten n=90 Anzahl (%)
mikroangiopathisch	5 (5.6 %)
kardial-embolisch	21 (23.3 %)
makroangiopathisch	5 (5.6 %)
andere definitive Ursache	5 (5.6 %)
kryptogen	54 (60.0 %)

Tabelle 4: Ursachen der ischämischen Infarkte nach der TOAST-Klassifikation

3.1.4 Ergebnisse der NIH Stroke Scale

Für jeden Patienten wurde sowohl initial bei Aufnahme in die Neurologische Klinik als auch bei Entlassung der Punktwert der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) erhoben. Dabei wurden im Rahmen der neurologischen Untersuchung elf Aspekte betrachtet und jeweils Punktwerte von null bis vier vergeben. Der NIHSS-Wert konnte minimal bei null Punkten und maximal bei 42 Punkten liegen (<https://www.ninds.nih.gov>).

In der vorliegenden Studie lag der mediane NIHSS-Wert bei Aufnahme bei 2 Punkten, wobei der niedrigste Wert 0 Punkte und der höchste Wert 27 Punkte betrug. Bei der Entlassung konnte ein medianer NIHSS-Wert von 1 Punkt mit einer Spannweite von 0 Punkten bis 12 Punkten ermittelt werden. Mittelwert und Standardabweichung der NIHSS-Werte sind Tabelle 5 zu entnehmen.

NIHSS-Werte	Alle Patienten n=90
NIHSS Aufnahme	
Median	2
Mittelwert	3.8
Spannweite	0 - 27
Standardabweichung	4.7
NIHSS Entlassung	
Median	1
Mittelwert	1.2
Spannweite	0 - 12
Standardabweichung	1.8

Tabelle 5: NIHSS-Werte bei Aufnahme und Entlassung

3.1.5 Betroffene Gefäßterritorien und Hirnareale

In der Analyse der Seitenzugehörigkeit der ischämischen Läsionen zeigte sich, dass mit 53.3 % über die Hälfte der Patienten rechtsseitige Ischämien aufwiesen. Bei 8.9 % lagen beidseitige Ischämien vor.

Weiterhin wurden betroffene Gefäßterritorien und Hirnareale untersucht, wobei den Patienten auch mehrere Strukturen zugeordnet werden konnten. Am häufigsten lag mit 46.7 % ein Verschluss der Arteria cerebri media (MCA) vor. Verschlüsse der Arteria cerebri posterior (PCA) und der Arteria cerebri anterior (ACA) waren mit 11.1 % bzw. 3.3 % deutlich seltener. Läsionen des Thalamus, des Kleinhirns und der Pons lagen jeweils bei 8.9 % der Studienpopulation vor. Einen detaillierten Überblick über die betroffenen Hirnstrukturen gibt Tabelle 6.

Ischämische Areale	Alle Patienten n=90 Anzahl (%)
Lateralisation	
rechts	48 (53.3 %)
links	34 (37.8 %)
beidseits	8 (8.9 %)
Gefäßterritorium	
MCA	42 (46.7 %)
PCA	10 (11.1 %)
ACA	3 (3.3 %)
Hirnareal	
Stammganglien	5 (5.6 %)
Thalamus	8 (8.9 %)
Capsula interna	4 (4.4 %)
Kleinhirn	8 (8.9 %)
Pons	8 (8.9 %)
Mesencephalon	7 (7.8 %)
Medulla oblongata	1 (1.1 %)
Zentrum semiovale	4 (4.4 %)
Zentralregion	2 (2.2 %)
Corona radiata	3 (3.3 %)
Grenzzone	3 (3.3 %)

Tabelle 6: Lateralisation, Gefäßterritorien und Hirnareale der Ischämien

3.1.6 Volumenanalyse der ischämischen Läsionen

Für jeden Patienten wurde das Volumen der ischämischen Läsionen, in Tabelle 7 als Infarktvolumen bezeichnet, in Kubikmillimeter (mm^3) bestimmt. Dabei ergab sich ein medianer Wert von 1682 mm^3 bei einer Spannweite des Infarktvolumens von 1 mm^3 bis 123005 mm^3 . Der Mittelwert des berechneten Volumens lag bei 9856.6 mm^3 .

Infarktvolumen (mm^3)	Alle Patienten n=90
Median	1682
Spannweite	1 - 123005
Mittelwert	9856.6
Standardabweichung	19651.2

Tabelle 7: Volumina der ischämischen Läsionen

3.2 Ergebnisse der nicht-invasiven Messung

Die nicht-invasive Messung am Patientenbett fand im Durchschnitt 2.9 Tage nach dem akuten Hirninfarkt statt (Median 3 Tage, Spannweite 0 bis 7 Tage, SD 1.5 Tage). Die anschließende Datenanalyse erfolgte durch einen geblindeten Ingenieur. Bei einer Patientin konnten dabei die Daten für die RespRate und die ETA technisch bedingt nicht ausgewertet werden, weshalb die Anzahl der betrachteten Patienten für diese beiden Werte insgesamt 89 beträgt. Für die übrigen drei Biosignale wurden die Daten aller 90 Patienten verwertet.

3.2.1 Datenauswertung der BRS

Für die Dichotomisierung der Messergebnisse der BRS wurde der Cut-Off-Wert von ≤ 1.58 ms / mm Hg angewendet. In Folge dessen zeigten 45.6 % der Patienten einen niedrigeren Wert, also einen Wert im pathologischen Bereich. Im Mittel lag die BRS bei 2.89 ms / mm Hg, wobei die Messspanne von -1.13 ms / mm Hg bis 26.67 ms /mm Hg reichte. Tabelle 8 fasst die Messergebnisse für die BRS zusammen.

BRS	Anzahl Patienten n=90
Cut-Off-Wert pathologisch wenn	≤ 1.58 ms / mm Hg
Dichotomisierung Anzahl (%) pathologisch	41 (45.6 %)
nicht-pathologisch	49 (54.4 %)
(ms / mm Hg) Mittelwert	2.89
Median	1.76
Spannweite	-1.13 - 26.67
Standardabweichung	3.88

Tabelle 8: Messergebnisse der BRS

3.2.2 Datenauswertung der DC

Analog zu Tabelle 9 betrug der Grenzwert für die Differenzierung der DC in pathologische und nicht-pathologische Werte ≤ 4.5 ms. Bei einem Mittelwert von 5.1 ms wiesen dabei 34.4 % der Patienten ein Messergebnis im pathologischen Bereich auf.

DC	Anzahl Patienten n=90
Cut-Off-Wert pathologisch wenn	≤ 4.5 ms
Dichotomisierung Anzahl (%) pathologisch nicht-pathologisch	31 (34.4 %) 59 (65.6 %)
(ms) Mittelwert Median Spannweite Standardabweichung	5.1 5.8 -21.8 - 15.1 5.0

Tabelle 9: Messergebnisse der DC

3.2.3 Datenauswertung der RespRate

Der autonome Parameter RespRate wurde anhand des Cut-Off-Wertes von ≥ 18.6 Atemzügen pro Minute dichotomisiert. Dies ergab einen Anteil von 29.2 % der pathologischen Werte. Außerdem wurde bei einer Spannweite von 12.2 bis 22.6 Atemzügen pro Minute ein Mittelwert von 17.7 Atemzügen pro Minute ermittelt. Tabelle 10 stellt diese Ergebnisse zusammenfassend dar.

RespRate	Anzahl Patienten n=89
Cut-Off-Wert pathologisch wenn	≥ 18.6 Atemzüge / min
Dichotomisierung Anzahl (%) pathologisch nicht-pathologisch	26 (29.2 %) 63 (70.8 %)
(Atemzüge / min) Mittelwert Median Spannweite Standardabweichung	17.7 17.6 12.2 - 22.6 2.0

Tabelle 10: Messergebnisse der RespRate

3.2.4 Datenauswertung der ETA

Die Einteilung der beiden Gruppen für die ETA erfolgte anhand des Grenzwertes von ≤ 0.19 ms, woraufhin 34.8 % der Patienten der pathologischen Gruppe zugeordnet werden konnten. Tabelle 11 zeigt unter anderem den errechneten Mittelwert von 0.58 ms.

ETA	Anzahl Patienten n=89
Cut-Off-Wert pathologisch wenn	≤ 0.19 ms
Dichotomisierung Anzahl (%)	
pathologisch	31 (34.8 %)
nicht-pathologisch	58 (65.2 %)
(ms)	
Mittelwert	0.58
Median	0.82
Spannweite	-8.69 - 6.06
Standardabweichung	2.12

Tabelle 11: Messergebnisse der ETA

3.2.5 Datenauswertung der MeanHR

Für das letzte untersuchte Biosignal, die MeanHR, lag der Cut-Off-Wert bei ≥ 70 Herzschlägen pro Minute. Dies ergab für einen Anteil von 36.7 % der Patienten einen pathologischen Wert. Die niedrigste mittlere Herzfrequenz eines Patienten lag bei 45.6 und die höchste bei 100.2 Herzschlägen pro Minute. Analog zu Tabelle 12 wurde ein Mittelwert von 67.5 Herzschlägen pro Minute errechnet.

MeanHR	Anzahl Patienten n=90
Cut-Off-Wert pathologisch wenn	≥ 70 Herzschläge / min
Dichotomisierung Anzahl (%)	
pathologisch	33 (36.7 %)
nicht-pathologisch	57 (63.3 %)
(Herzschläge / min)	
Mittelwert	67.5
Median	65.6
Spannweite	45.6 - 100.2
Standardabweichung	11.1

Tabelle 12: Messergebnisse der MeanHR

3.2.6 Prävalenz pathologischer Werte in der Messung

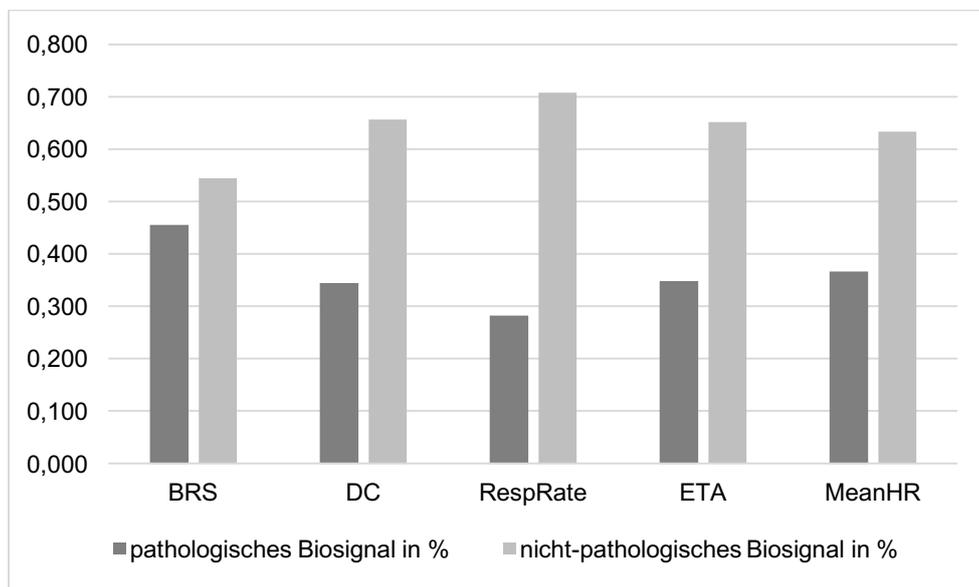


Abbildung 4: Relative Häufigkeiten pathologischer und nicht-pathologischer Werte der autonomen kardialen Biosignale

Wie in Abbildung 4 ersichtlich, wurden für die BRS mit 45.6 % am häufigsten und für die RespRate mit 29.2 % am seltensten pathologische Werte ermittelt. Außerdem wurde das Patientenkollektiv im Hinblick darauf untersucht, wie viele Biosignale bei jedem Patienten pathologisch waren. Wie in Tabelle 13 ersichtlich, war bei 78.9 % der Patienten mindestens ein Biosignal im abnormalen Bereich. Der Median der Anzahl pathologischer Biosignale pro Patient betrug 2. Bei 4.4 % der Patienten waren sogar alle fünf Biosignale im pathologischen Bereich. Abbildung 5 stellt dies nochmals graphisch dar.

Häufigkeit pathologischer Biosignale pro Patient	Alle Patienten n=90 Anzahl (%)
Anzahl pathologisches Biosignal	
0	19 (21.1 %)
1	24 (26.7 %)
2	21 (23.3 %)
3	11 (12.2 %)
4	11 (12.2 %)
5	4 (4.4 %)
≥ 1	71 (78.9 %)
Mittelwert	1.8
Median	2
Standardabweichung	1.5

Tabelle 13: Häufigkeiten pathologischer Biosignale pro Patient

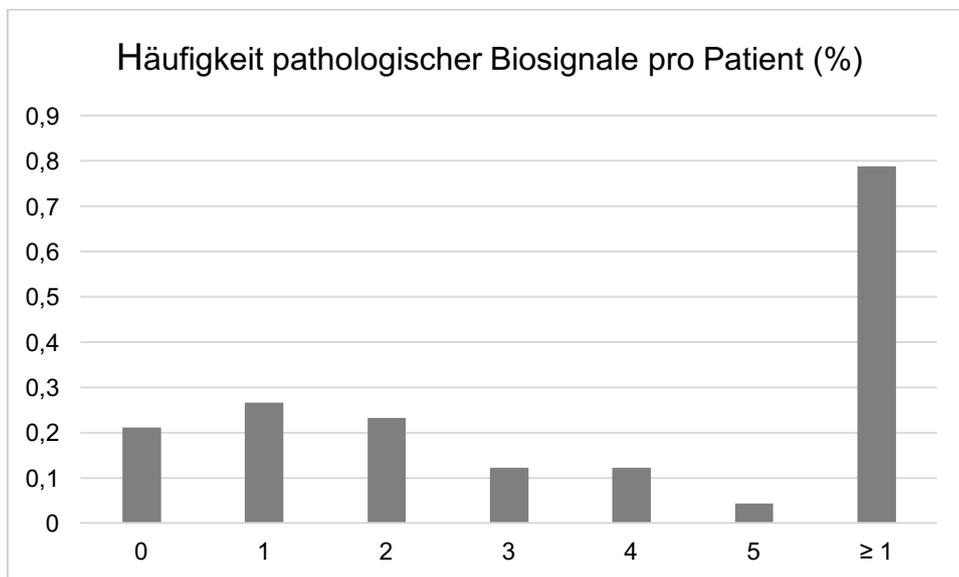


Abbildung 5: Relative Häufigkeiten der Anzahl pathologischer Biosignale pro Patient

Die Patienten mit (n=71) und ohne (n=19) autonome Dysfunktion wurden hinsichtlich epidemiologischer Aspekte, NIHSS-Werten, Infarktvolu- men und medizinischer Vorgeschichte miteinander verglichen. Patienten mit mindestens einem pathologischen Biosignal waren signifikant älter (66.6 vs. 60.1 Jahre), hatten höhere NIHSS-Werte bei Entlassung (1.4 vs. 0.4 Punkte), größere Infarktvolu- mina (11781.2 vs. 2664.5 mm³) und litten öfter an Diabetes mellitus (18.3 % vs. 0 %). Ansonsten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 aufgelistet.

	≥ 1 pathologisches Biosignal (n=71)	kein pathologisches Biosignal (n=19)	p-Wert
Alter (Jahre)			
Median	67	60	0.045*
Mittelwert; Spannweite	66.2; 22 - 89	60.1; 45 - 82	
Standardabweichung	14.0	10.5	
Geschlecht			
Anzahl (%)			
männlich	42 (59.2 %)	10 (52.6 %)	0.609
weiblich	29 (40.1 %)	9 (47.4 %)	
NIHSS-Wert Aufnahme			
Median	2	2	0.084
Mittelwert; Spannweite	4.2; 0 - 27	2.5; 0 - 14	
Standardabweichung	5.0	3.3	
NIHSS-Wert Entlassung			
Median	1	0	0.0002*
Mittelwert; Spannweite	1.4; 0 - 12	0.4; 0 - 2	
Standardabweichung	1.9	0.6	
Infarktvolumen (mm³)			
Median	2413	642	0.002*
Mittelwert; Spannweite	11781.2; 33 - 123005	2664.5; 1 - 17224	
Standardabweichung	21631.3	4530.1	
Medizinische Vorgeschichte			
Anzahl (%)			
Arterielle Hypertonie	41 (57.7 %)	13 (68.4 %)	0.081
Rauchen	20 (28.2 %)	6 (31.6 %)	0.771
Hyperlipidämie	19 (26.8 %)	3 (15.8 %)	0.323
Adipositas	8 (11.3 %)	1 (5.3 %)	0.438
Diabetes mellitus	13 (18.3 %)	0 (0 %)	0.044*
KHK	11 (15.5 %)	1 (5.3 %)	0.244
Vorangehende			
Hirnfarkte / TIAs	14 (19.7 %)	4 (21.1 %)	0.897
Bestehende Blutverdünnung	13 (18.3 %)	3 (15.8 %)	0.799
Maligne Erkrankung	8 (11.3 %)	2 (10.5 %)	0.927

Tabelle 14: Vergleich der Patienten mit und ohne autonome Dysfunktion (Berechnung mittels T-Test für unabhängige Stichproben oder Chi-Quadrat-Test. * = Signifikant ($p \leq 0.05$))

3.3 Ergebnisse des Läsionsmappings für die BRS

Der erste Schritt der folgenden MRT-Analyse bestand darin, einerseits die ischämischen Areale der Patienten mit abnormaler BRS und andererseits die der Patienten mit unauffälligen BRS-Werten zu überlagern. Im Anschluss daran wurde das Summationsbild der nicht-pathologischen BRS-Werte von dem Summationsbild der abnormalen BRS-Werten subtrahiert. Dieses Vorgehen wurde anschließend genau entgegengesetzt wiederholt, um die häufiger betroffenen Areale sowohl der pathologischen als auch der nicht-pathologischen Gruppe zu identifizieren. Dabei wurden jeweils die Areale maximaler Überlappung mit anatomischer Region, MNI-Koordinaten und Anzahl der Überlappungen bestimmt. Der zugehörige Farbbalken veranschaulicht die Anzahl der vorliegenden Überlappungen in den Abbildungen. Abschließend wird das Ergebnis der nicht-parametrischen Statistik, also die bei auffälligen BRS-Ergebnissen signifikant häufiger betroffenen Areale, dargestellt.

3.3.1 Summationsanalysen der ischämischen Läsionen

Wie in Abbildung 6 ersichtlich, zeigt die Überlagerung der Ischämien für pathologische als auch für nicht-pathologische Werte der BRS Orte maximaler Überschneidungen fast ausschließlich in der rechten Hemisphäre. Dabei sind in beiden Überlagerungsanalysen das rechte Putamen, die rechte Insel und die rechte Corona radiata superior (sup) besonders häufig betroffen. Bei der Überlagerung für abnormale BRS-Werte ergaben sich außerdem gehäufte Überschneidungen im Bereich der Pons, des rechten Temporal- und Okzipitalappens und der linken Insel. Bei den nicht-pathologischen BRS-Ergebnissen konnten der rechte Fasciculus uncinatus und der rechte Nucleus caudatus als weitere Überlappungsorte identifiziert werden. Die exakte Anzahl der Überlappungen mit entsprechenden MNI-Koordinaten sind in Tabelle 15 zu finden.

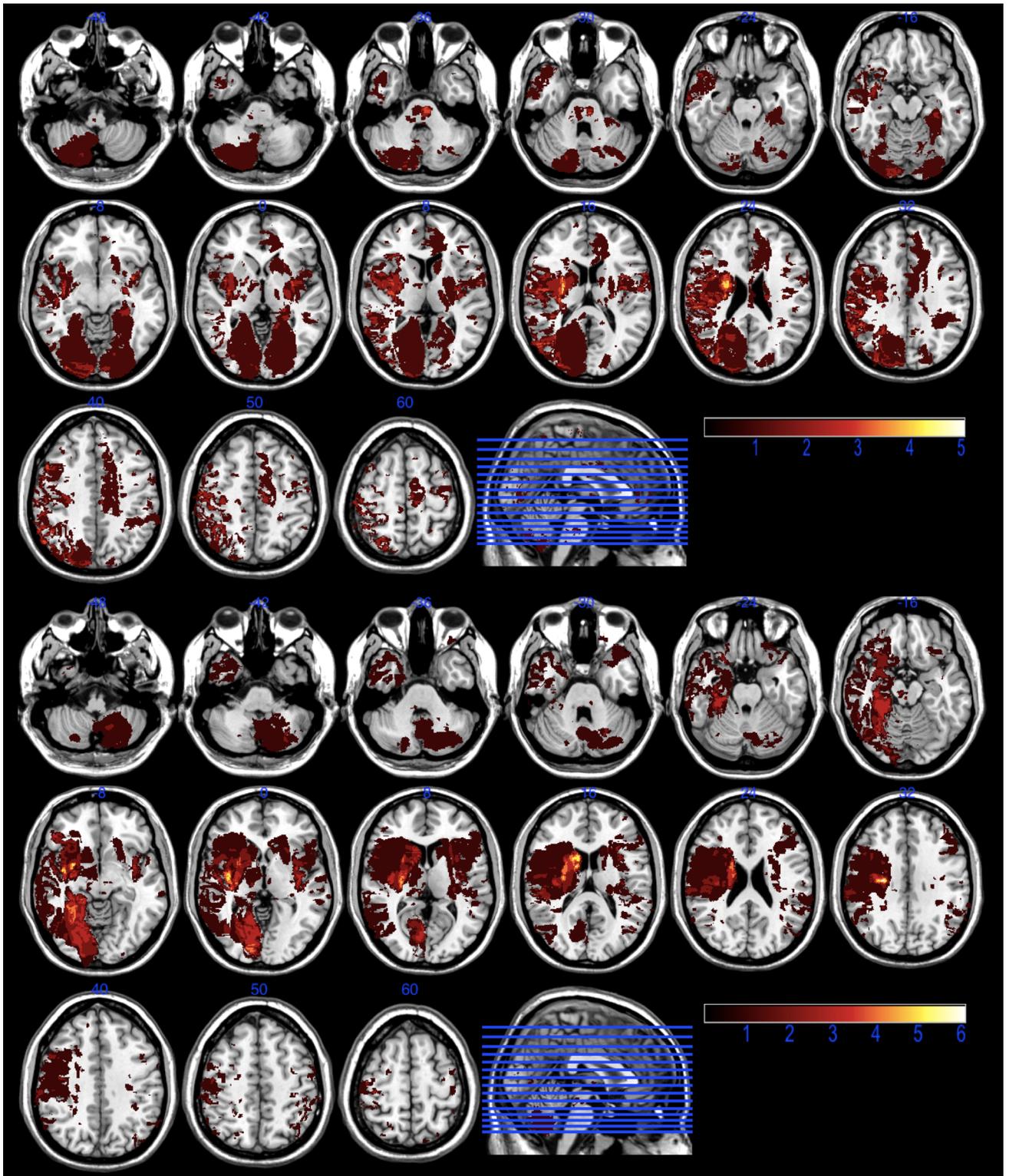


Abbildung 6: Summationsanalysen der BRS in axialen Schnitten. In den Reihen 1-3 sind die Ischämien der Patienten mit abnormalen Werten der BRS dargestellt, $n=41$. Die Reihen 4-6 zeigen die Überlagerungen der Ischämien mit unauffälligen Werten der BRS, $n=49$. Der Farbbalken entspricht der Anzahl an Überlagerungen.

Anatomische Region	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (x, y, z)	Anzahl Überlappungen
pathologisch			
Putamen	rechts	27, -8, 15	5
Corona radiata sup	rechts	26, -2, 23	5
Insel	rechts	35, -13, 5	4
Temporallappen, Operculum	rechts	55, 8, 2	3
Okzipitallappen, Cuneus	rechts	11, -77, 42	3
Pons		-6, -26, -35	3
Insel	links	-40, 1, -4	3
nicht-pathologisch			
Insel	rechts	37, -12, -2	6
Corona radiata sup	rechts	27, -15, 31	6
Insel	rechts	38, -4, -6	6
Fasciculus uncinatus	rechts	28, 4, -13	5
Putamen	rechts	28, 3, -8	5
Nucleus caudatus	rechts	17, 1, 21	5

Tabelle 15: Summationsanalysen der BRS. Ort und Anzahl der Überlappungen der Ischämien sowohl für die pathologischen (n=41) als auch für die nicht-pathologischen (n=49) Werte der BRS.

3.3.2 Subtraktionsanalysen der ischämischen Areale

Bei den Subtraktionsanalysen ergaben sich für beide Richtungen Areale maximaler Überlappung im Bereich der rechten Corona radiata superior, der rechten Capsula externa und der rechten Insel. Bei den Patienten mit pathologischen BRS-Werten waren im Vergleich häufiger die Pons, der rechte Okzipitallappen und das linke Putamen von den Ischämien betroffen. Schlaganfallpatienten ohne auffälligen BRS-Wert zeigen im Gegensatz dazu öfter Läsionen im Bereich des rechten Nucleus caudatus und des rechten Gyrus hippocampalis. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7 und Tabelle 16 dargestellt.

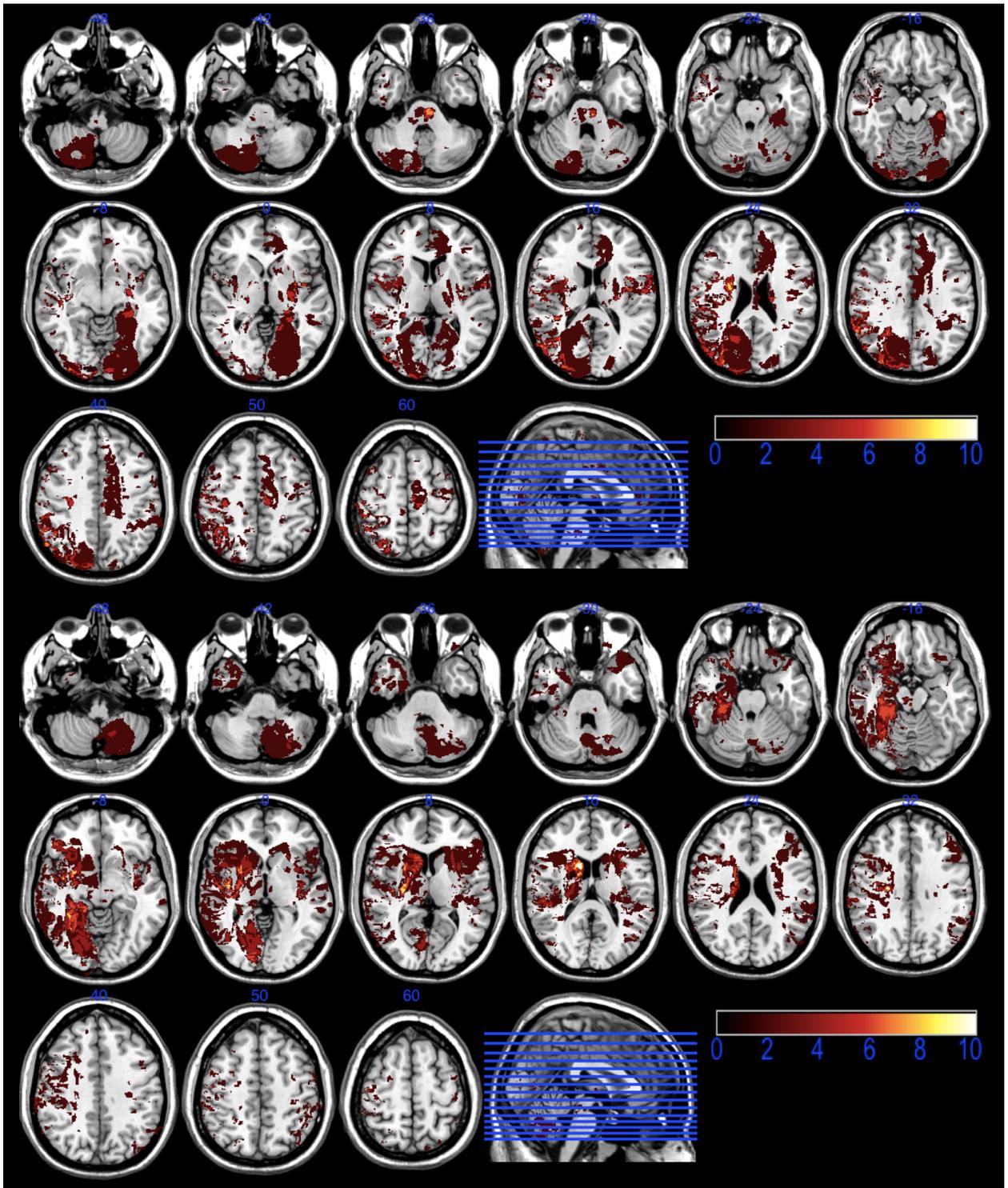


Abbildung 7: Subtraktionsanalysen der BRS in axialen Schnitten. In den Reihen 1-3 ist die Subtraktion der nicht-pathologischen von den pathologischen Ergebnissen, in den Reihen 4-6 die Subtraktion der pathologischen von den nicht-pathologischen Ergebnissen dargestellt. Der Farbbalken entspricht der Anzahl an Überlagerungen.

Anatomische Region	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (x, y, z)	Anzahl Überlappungen
pathologisch minus nicht-pathologisch			
Corona radiata sup	rechts	26, -3, 24	10
Capsula externa	rechts	28, 0, 14	8
Pons		-7, -25, -35	7
Okzipitallappen, mittlerer Gyrus	rechts	33, -94, -7	7
Putamen	links	-32, -5, 3	7
Okzipitallappen, Cuneus	rechts	14, -77, 43	7
Insel	rechts	34, -14, 6	6
nicht-pathologisch minus pathologisch			
Nucleus caudatus	rechts	10, 10, 13	10
Corona radiata sup	rechts	23, -14, 32	10
Capsula externa	rechts	27, -17, 8	10
Insel	rechts	39, -5, -5	10
Gyrus parahippocampalis	rechts	31, -30, -12	8

Tabelle 16: Subtraktionsanalysen der BRS. Ort und Anzahl der Überlagerungen der Ischämien in den entgegengesetzten Subtraktionsanalysen für die BRS.

3.3.3 Nicht-parametrische Statistik

Die nicht-parametrische Statistik wurde mit einem Cluster-Threshold von 100 Voxeln durchgeführt. Es wurden also nur diejenigen Areale betrachtet, welche ein Volumen von mindestens 100 Voxeln aufweisen. Dabei zeigte sich, dass die Regionen um die Pons und den rechten Okzipitallappen signifikant häufiger bei Patienten mit pathologischen Werten für die BRS in der nicht-invasiven Messung betroffen waren. Abbildung 8 stellt die Ergebnisse dar, wobei eine Spalte dieselbe Läsion in allen drei Ebenen zeigt. Tabelle 17 beinhaltet die jeweiligen Details.

Anatomische Region	MNI-Koordinaten (x, y, z)	Clustergröße (Voxel)	z-Score	Spalte Abb. 8
Pons	-7, -21, -37	173	1.750	1
Okzipitallappen, mittlerer Gyrus rechts	37, -85, 18	143	1.750	2

Tabelle 17: Ergebnisse der nicht-parametrischen Statistik der BRS.



Abbildung 8: Ergebnisse des nicht-parametrischen Mappings der BRS. Der Farbbalken entspricht dem jeweiligen z-Score.

3.4 Ergebnisse des Läsionsmappings für die DC

Es wurden wieder zwei Summations- und zwei Subtraktionsanalysen für die Gruppen der Patienten mit pathologischen (n=31) und nicht-pathologischen (n=59) DC-Werten erstellt. Außerdem wurde ein nicht-parametrisches Mapping durchgeführt und die jeweiligen Ergebnisse bildlich und tabellarisch dargestellt.

3.4.1 Summationsanalysen der ischämischen Läsionen

Die Überlagerung der ischämischen Areale der Patienten mit DC-Werten im pathologischen Bereich ergab als Ort maximaler Überlappung die rechte Insel. Des Weiteren zeigten sich häufige Überlappungen im Bereich der Pons, des rechten Putamens, des rechten Sulcus calcarinus und des linken Nucleus caudatus. Bei den Patienten mit unauffälligen DC-Werten stellten sich die häufigsten Schnittstellen der ischämischen Läsionen im Bereich der rechten Corona radiata superior und des rechten Nucleus caudatus dar. Die rechte Capsula externa war in beiden Gruppen ein Ort der Überlagerung. Für Details siehe Tabelle 18 und Abbildung 9.

Anatomische Region	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (x, y, z)	Anzahl Überlappungen
pathologisch			
Insel	rechts	36, -13, -2	4
Pons		-2, -23, -35	3
Putamen	rechts	29, 1, -4	3
Capsula externa	rechts	27, -15, 17	3
Sulcus calcarinus	rechts	12, -91, 1	3
Nucleus caudatus	links	-16, -2, 19	3
nicht-pathologisch			
Corona radiata sup	rechts	27, -14, 31	9
Capsula externa	rechts	26, -8, 15	7
Nucleus caudatus	rechts	17, 8, 19	7

Tabelle 18: Summationsanalysen der DC. Ort und Anzahl der Überlappungen der Ischämien sowohl für die pathologischen (n=31) als auch für die nicht-pathologischen (n=59) Werte der DC.

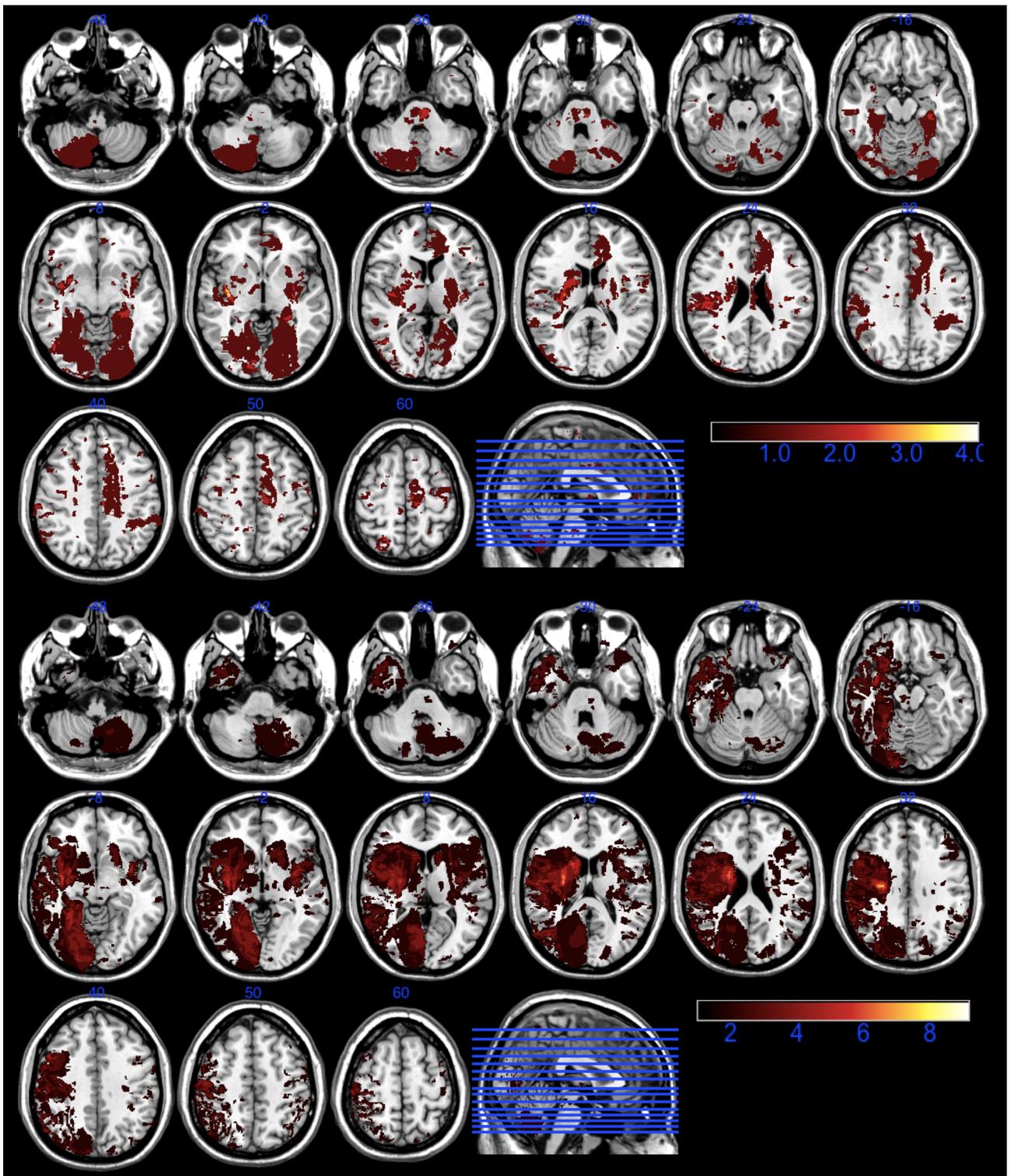


Abbildung 9: Summationsanalysen der DC in axialen Schnitten. In den Reihen 1-3 sind die Ischämien der Patienten mit abnormalen Werten der DC dargestellt, $n=31$. Die Reihen 4-6 zeigen die Überlagerungen der Ischämien mit unauffälligen Werten der DC, $n=59$. Der Farbbalken entspricht der Anzahl an Überlagerungen.

3.4.2 Subtraktionsanalysen der ischämischen Areale

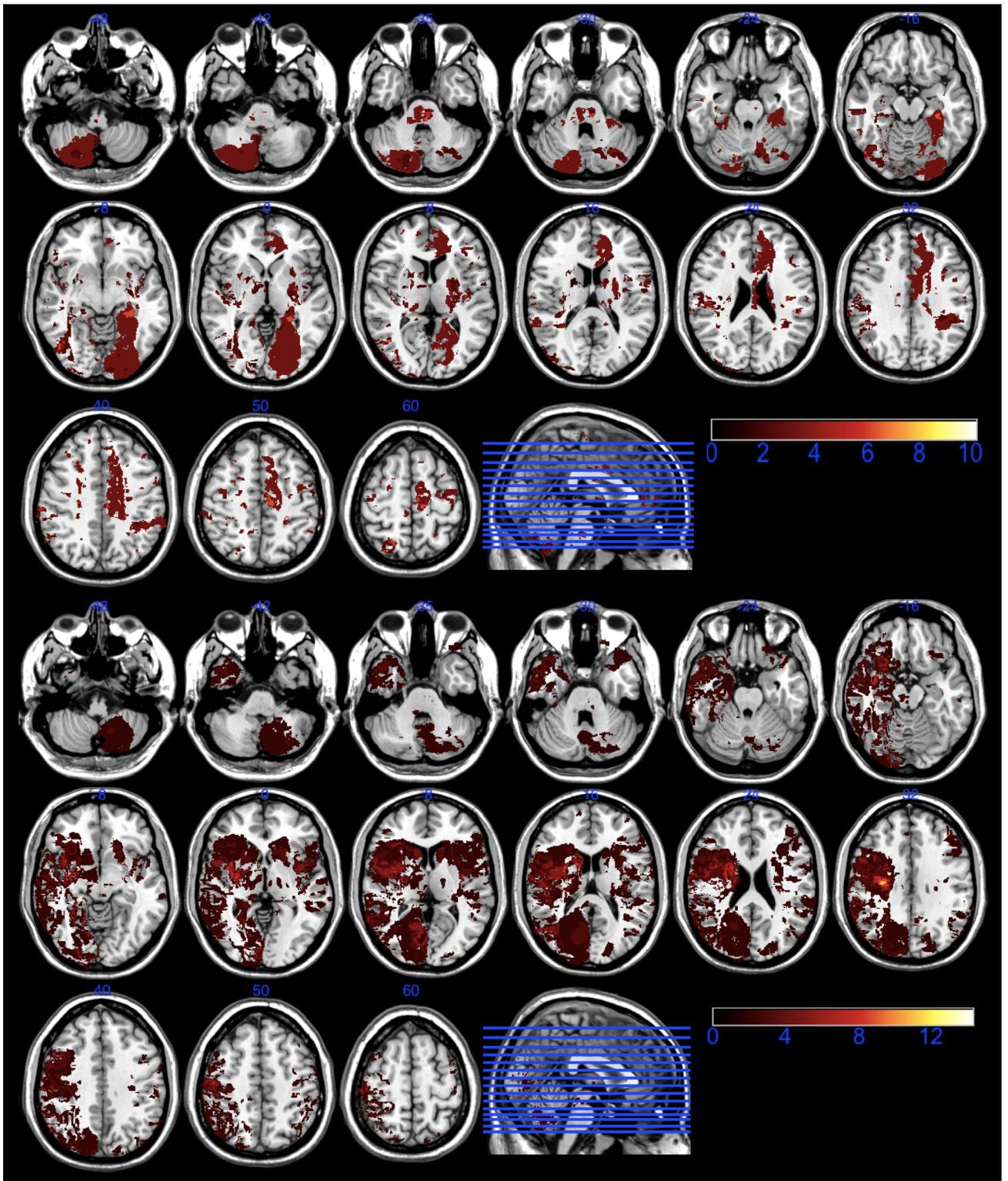


Abbildung 10: Subtraktionsanalysen der DC in axialen Schnitten. In den Reihen 1-3 ist die Subtraktion der nicht-pathologischen von den pathologischen Ergebnissen, in den Reihen 4-6 die Subtraktion der pathologischen von den nicht-pathologischen Ergebnissen dargestellt. Der Farbbalken entspricht der Anzahl an Überlagerungen.

Die Subtraktion des Überlagerungsbilds der nicht-pathologischen DC-Werte von dem der pathologischen DC-Werte ergab den linken Nucleus caudatus und die Pons als Regionen mit den meisten Schnittstellen. Weitere Häufungen von Überlagerungen fanden sich in der linken Hemisphäre im Bereich der Insel, des Hippocampus, des Cingulums und des supplementärmotorischen Kortex. In der rechten Hemisphäre waren es der Temporal- und Parietallappen.

Bei der entgegengesetzten Subtraktion der Überlagerungsanalysen zeigte sich, dass bei den Patienten ohne pathologische DC-Werte häufiger die rechte Hemisphäre betroffen war. Die meisten Überlappungen lagen im Bereich der Corona radiata superior, der Capsula externa und des Fasciculus longitudinalis superior vor. Eine Übersicht der Ergebnisse geben Abbildung 10 und Tabelle 19.

Anatomische Region	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (x, y, z)	Anzahl Überlappungen
pathologisch minus nicht-pathologisch			
Nucleus caudatus	links	-15, -2, 19	10
Pons		-2, -23, -35	10
Insel	links	-34, -18, 5	8
Hippocampus	links	-34, -27, -13	6
Temporallappen mid	rechts	42, -62, 7	6
Cingulum	links	-11, 33, 10	6
Parietallappen	rechts	58, -30, 45	6
Supplementärmotorischer Kortex	links	-15, -7, 65	6
nicht-pathologisch minus pathologisch			
Corona radiata sup	rechts	27, -12, 31	14
Capsula externa	rechts	27, 0, 15	10
Corona radiata sup	rechts	20, 1, 25	10
Fasciculus longitudinalis sup	rechts	29, -5, 21	10
Capsula externa	rechts	26, -8, 14	9

Tabelle 19: Subtraktionsanalysen der DC. Ort und Anzahl der Überlagerungen in den entgegengesetzten Subtraktionsanalysen für die DC.

3.4.3 Nicht-parametrische Statistik

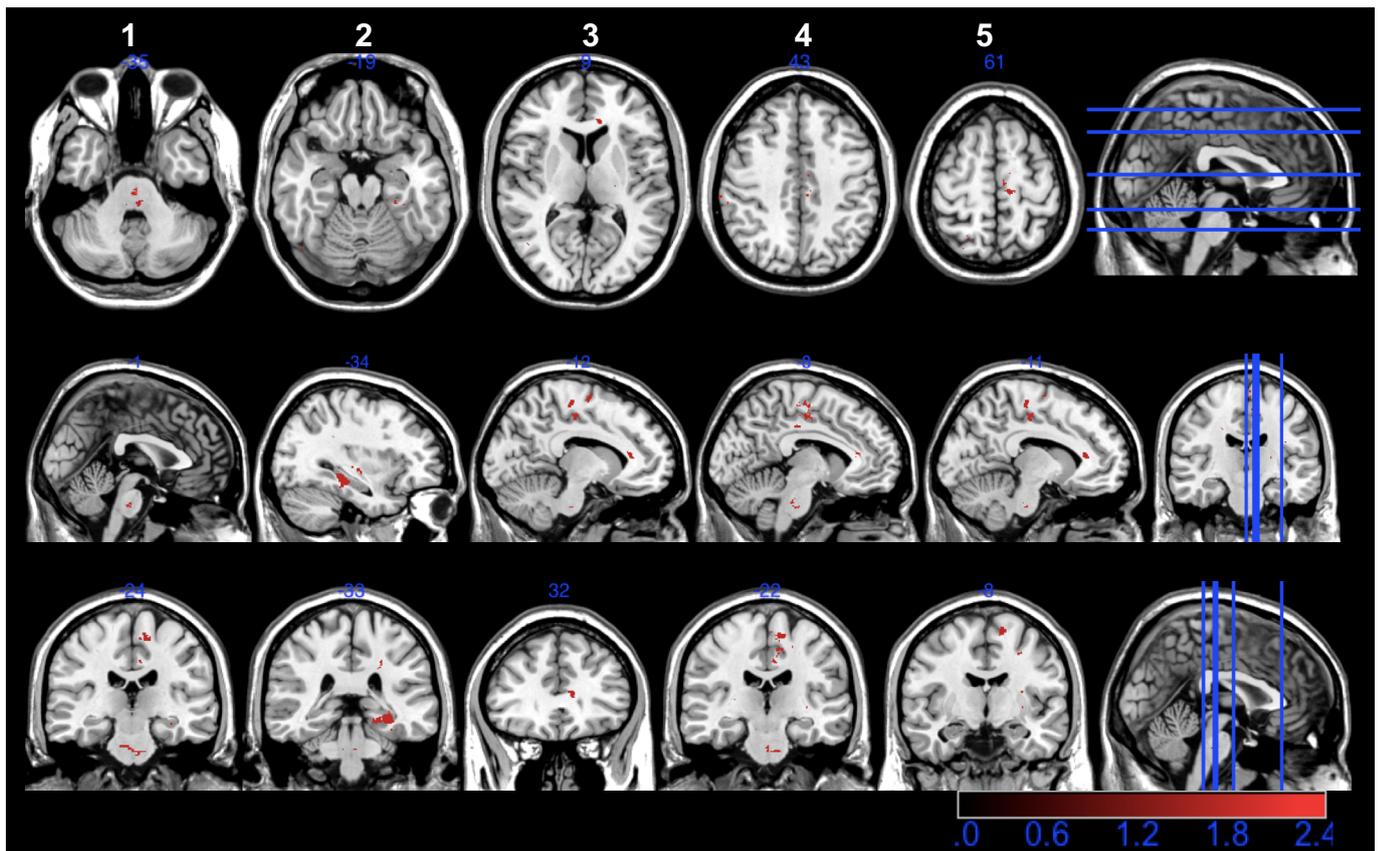


Abbildung 11: Ergebnisse des nicht-parametrischen Mappings der DC. Der Farbbalken entspricht dem jeweiligen z-Score.

Beim nicht-parametrischen Mapping für die DC wurde ebenfalls ein Cluster-Threshold von 100 Voxeln angewandt. Diejenigen Regionen, die signifikant häufiger bei Patienten mit pathologischen DC-Ergebnissen betroffen waren, sind die Pons und linksseitig der Gyrus fusiformis, das Genu Corpus callosum, das Cingulum und der supplementärmotorische Kortex. Die Ergebnisse sind wieder spaltenweise in Abbildung 11 und in Tabelle 20 dargestellt.

Anatomische Region	MNI-Koordinaten (x, y, z)	Clustergröße (Voxel)	z-Score	Spalte Abb. 11
Pons	-1, -24, -35	399	2.230	1
Gyrus fusiformis links	-34, -33, -19	1093	1.757	2
Genu Corpus callosum links	-12, 32, 9	128	1.757	3
Mittleres Cingulum links	-8, -22, 43	584	1.757	4
Supplementärmotorischer Kortex links	-11, -8, 61	185	1.757	5

Tabelle 20: Ergebnisse der nicht-parametrischen Statistik der DC.

3.5 Ergebnisse des Läsionsmappings für die RespRate

Das Läsionsmapping für die RespRate gliedert sich in Überlagerungsanalysen und Differenzbilder der ischämischen Läsionen. Weiterhin wurden die Ergebnisse statistisch mittels nicht-parametrischen Mappings ausgewertet.

3.5.1 Summationsanalysen der ischämischen Läsionen

Das Ergebnis der Überlagerungsanalyse der pathologischen Werte für die RespRate ergab als Region maximaler Überlappung die rechte Capsula externa. Des Weiteren zeigten sich häufige Überschneidungen im Bereich der rechten Insel, des Temporallappens und des Gyrus präcentralis. In der Analyse der ischämischen Läsionen der Patienten mit unauffälligen Werten für die RespRate wurde die rechte Corona radiata superior als Struktur mit den häufigsten Schnittstellen identifiziert. Außerdem überlagerten sich die Ischämien im rechten Sulcus calcarinus und ebenso im Bereich der rechten Insel und des rechten Temporallappens. Tabelle 21 und Abbildung 12 bieten eine exakte Übersicht.

Anatomische Region	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (x, y, z)	Anzahl Überlappungen
pathologisch			
Capsula externa	rechts	27, -8, 18	6
Insel	rechts	38, -2, -8	4
Temporallappen mid	rechts	63, -9, -24	3
Gyrus präcentralis	rechts	47, 12, 40	3
nicht-pathologisch			
Corona radiata sup	rechts	27, -14, 31	8
Sulcus calcarinus	rechts	12, -91, 1	6
Insel	rechts	40, -11, 5	5
Temporallappen sup	rechts	48, -27, 18	5

Tabelle 21: Summationsanalysen der RespRate. Ort und Anzahl der Überlappungen der Ischämien sowohl für die pathologischen (n=26) als auch für die nicht-pathologischen (n=63) Werte der RespRate.

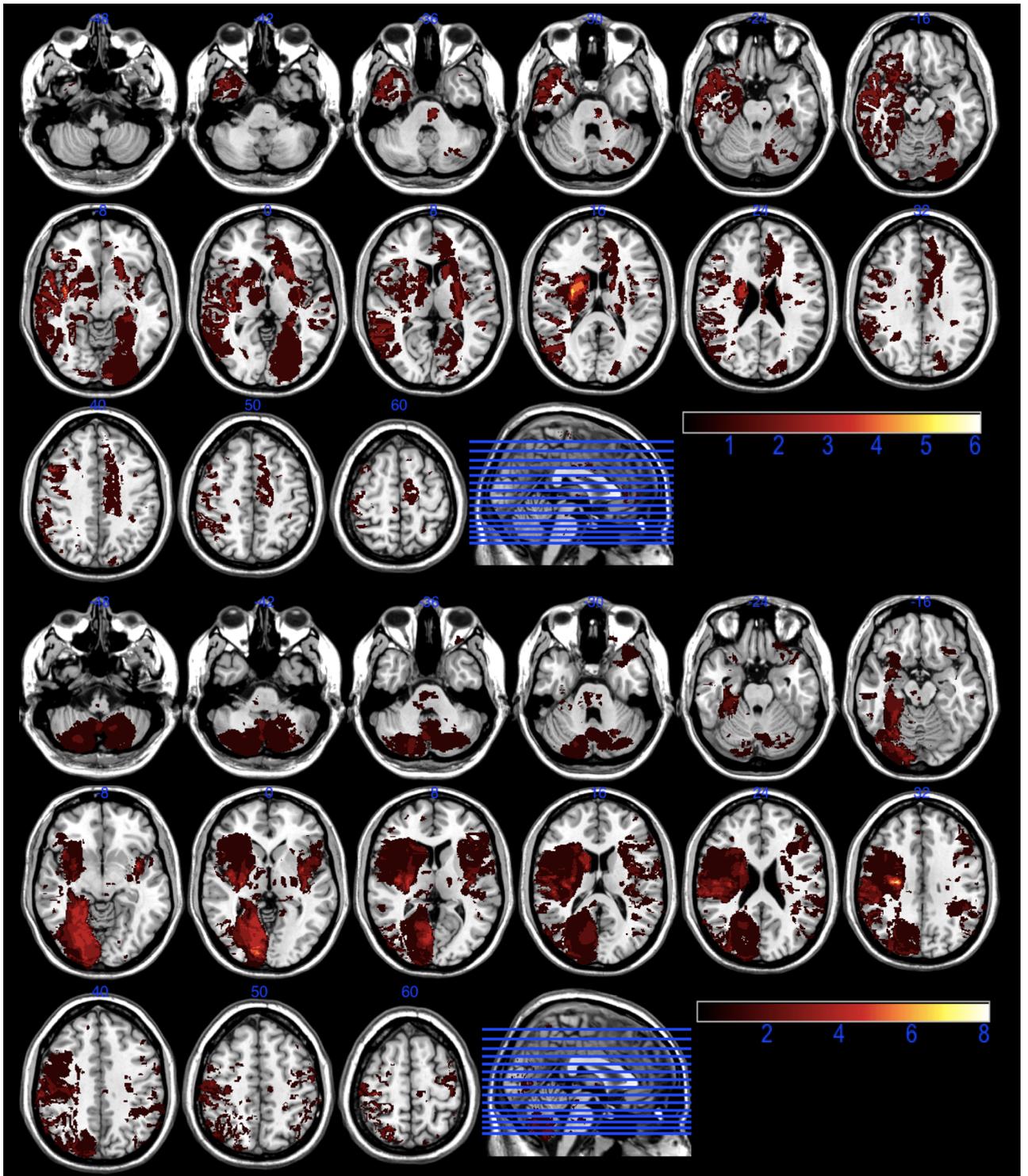


Abbildung 12: Summationsanalysen der RespRate in axialen Schnitten. In den Reihen 1-3 sind die Ischämien der Patienten mit abnormalen Werten der RespRate dargestellt, $n=26$. Die Reihen 4-6 zeigen die Überlagerungen der Ischämien mit unauffälligen Werten der RespRate, $n=63$. Der Farbbalken entspricht der Anzahl an Überlagerungen.

3.5.2 Subtraktionsanalysen der ischämischen Areale

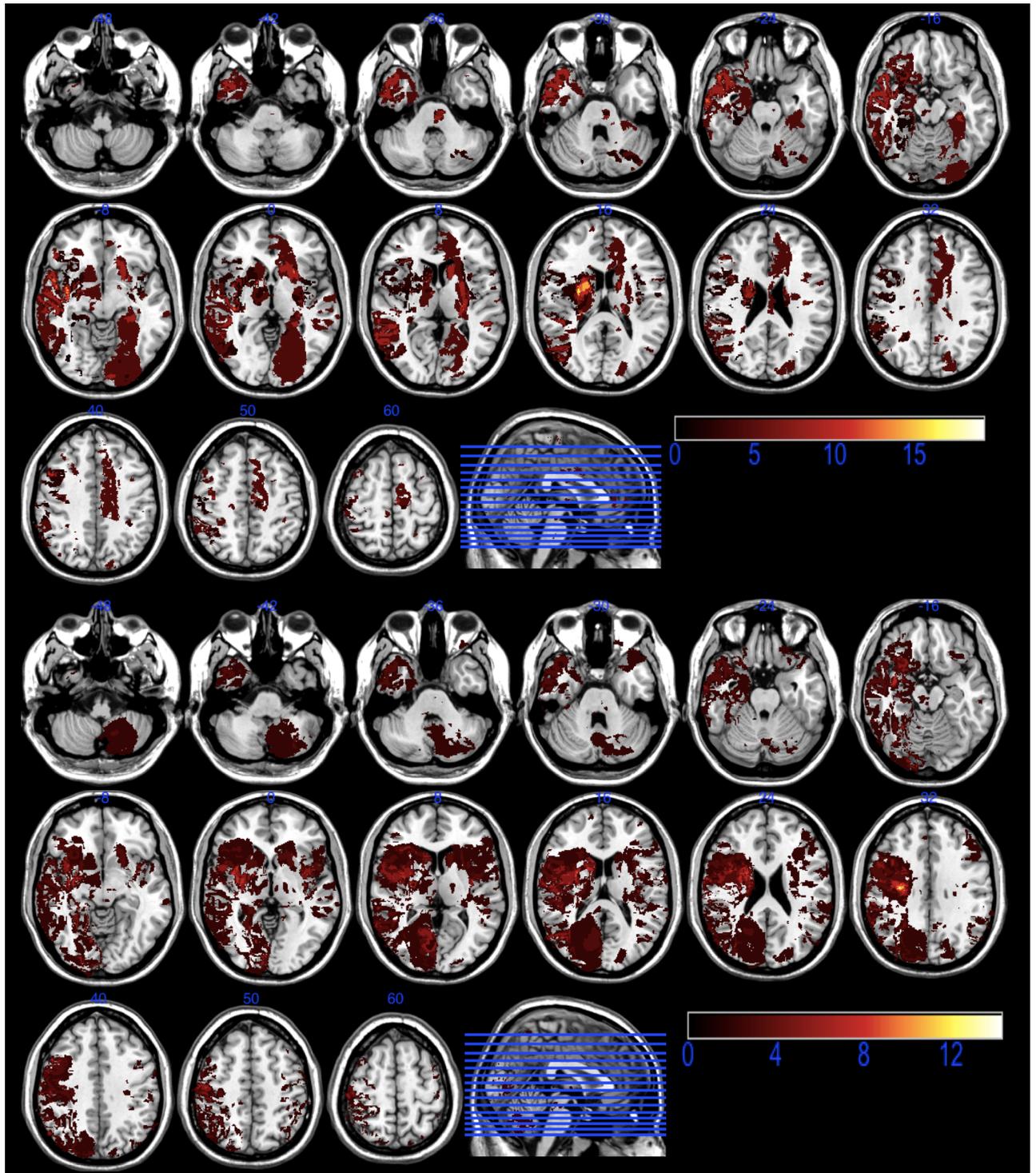


Abbildung 13: Subtraktionsanalysen der RespRate in axialen Schnitten. In den Reihen 1-3 ist die Subtraktion der nicht-pathologischen von den pathologischen Ergebnissen, in den Reihen 4-6 die Subtraktion der pathologischen von den nicht-pathologischen Ergebnissen dargestellt. Der Farbbalken entspricht der Anzahl an Überlagerungen.

In der Subtraktionsanalyse der unauffälligen Werte von den auffälligen Werten wurde ersichtlich, dass die rechte Capsula externa, die Insel und die Capsula interna anterior die häufigsten Schnittstellen aufwiesen. Weitere Regionen, die bei pathologischen Messergebnissen vermehrt betroffen waren, sind der rechte Gyrus frontalis inferior, der rechte Temporallappen und das linke Putamen.

Wurde das Überlagerungsbild der pathologischen Werte von dem der nicht-pathologischen Werte subtrahiert, war die rechte Corona radiata superior der Ort maximaler Überlappung. Außerdem gab es häufige Überlappungen im Bereich des rechten Sulcus calcarinus und wiederum im rechten Temporallappen. Für eine detaillierte Aufstellung der Ergebnisse siehe Abbildung 13 und Tabelle 22.

Anatomische Region	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (x, y, z)	Anzahl Überlappungen
pathologisch minus nicht-pathologisch			
Capsula externa	rechts	27, -4, 17	19
Insel	rechts	38, -5, -9	14
Capsula interna anterior	rechts	17, 2, 16	14
Gyrus frontalis inferior	rechts	49, 14, 37	12
Temporallappen mid	rechts	51, 15, -23	12
Temporallappen inf	rechts	51, 0, -39	12
Putamen	links	-25, 15, 0	12
nicht-pathologisch minus pathologisch			
Corona radiata sup	rechts	27, -15, 31	13
Sulcus calcarinus	rechts	13, -91, 1	10
Temporallappen sup	rechts	49, -26, 18	8

Tabelle 22: Subtraktionsanalysen der RespRate. Ort und Anzahl der Überlagerungen in den entgegengesetzten Subtraktionsanalysen für die RespRate.

3.5.3 Nicht-parametrische Statistik

Bei der nicht-parametrischen Statistik ergaben sich diesmal bei einem Cluster-Threshold von 100 Voxeln 16 Ergebnisse. Zur Übersichtlichkeit wurde der Cluster-Threshold deshalb auf 1000 Voxel heraufgesetzt und die fünf größten Areale analysiert. Dabei bildete die rechte Insel das Areal, in dem das größte statistisch signifikante Cluster lag. Weitere anatomische Regionen, welche bei Patienten mit pathologischer RespRate signifikant häufiger betroffen waren, sind der linke Gyrus fusiformis, das linke Putamen, das linke Corpus callosum und die rechte Capsula externa. Die Läsionen und die zugehörigen Informationen können in Tabelle 23 und Abbildung 14 betrachtet werden.

Anatomische Region	MNI-Koordinaten (x, y, z)	Clustergröße (Voxel)	z-Score	Spalte Abb. 14
Gyrus fusiformis links	-34, -33, -19	1093	1.976	1
Insel rechts	40, -4, -10	15641	2.923	2
Putamen links	-25, 12, -7	3459	2.480	3
Corpus callosum links	-24, -30, 4	1328	2.480	4
Capsula externa rechts	28, -4, 17	1590	3.324	5

Tabelle 23: Ergebnisse der nicht-parametrischen Statistik der RespRate.

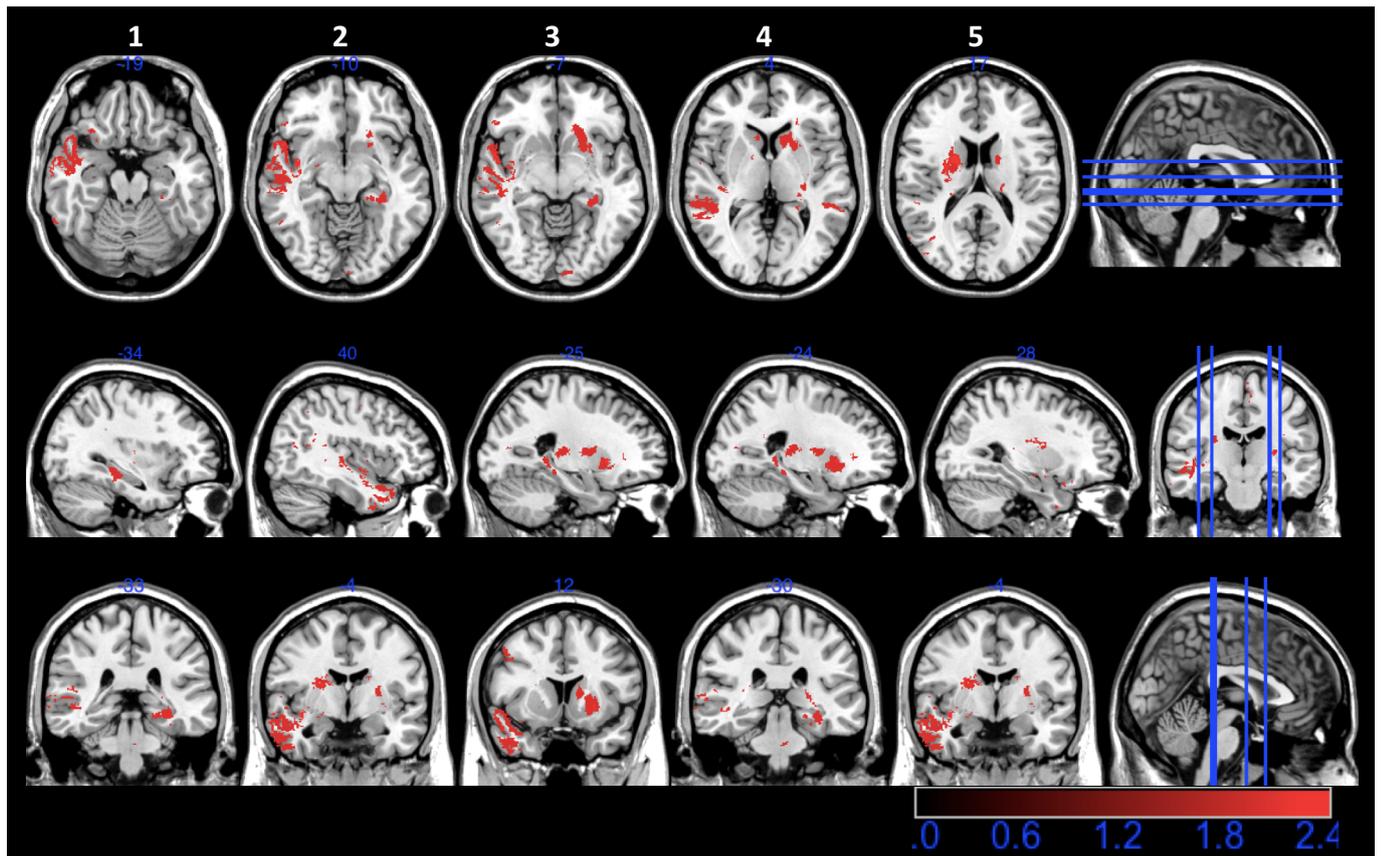


Abbildung 14: Ergebnisse des nicht-parametrischen Mappings der RespRate. Der Farbbalken entspricht dem jeweiligen z-Score.

3.6 Ergebnisse des Läsionsmappings für die ETA

Für die ETA wurden wie für die übrigen Biosignale Summationsanalysen, Subtraktionsanalysen und ein nicht-parametrisches Mapping angefertigt, um Hirnstrukturen zu identifizieren, welche die ETA beeinflussen.

3.6.1 Summationsanalysen der ischämischen Läsionen

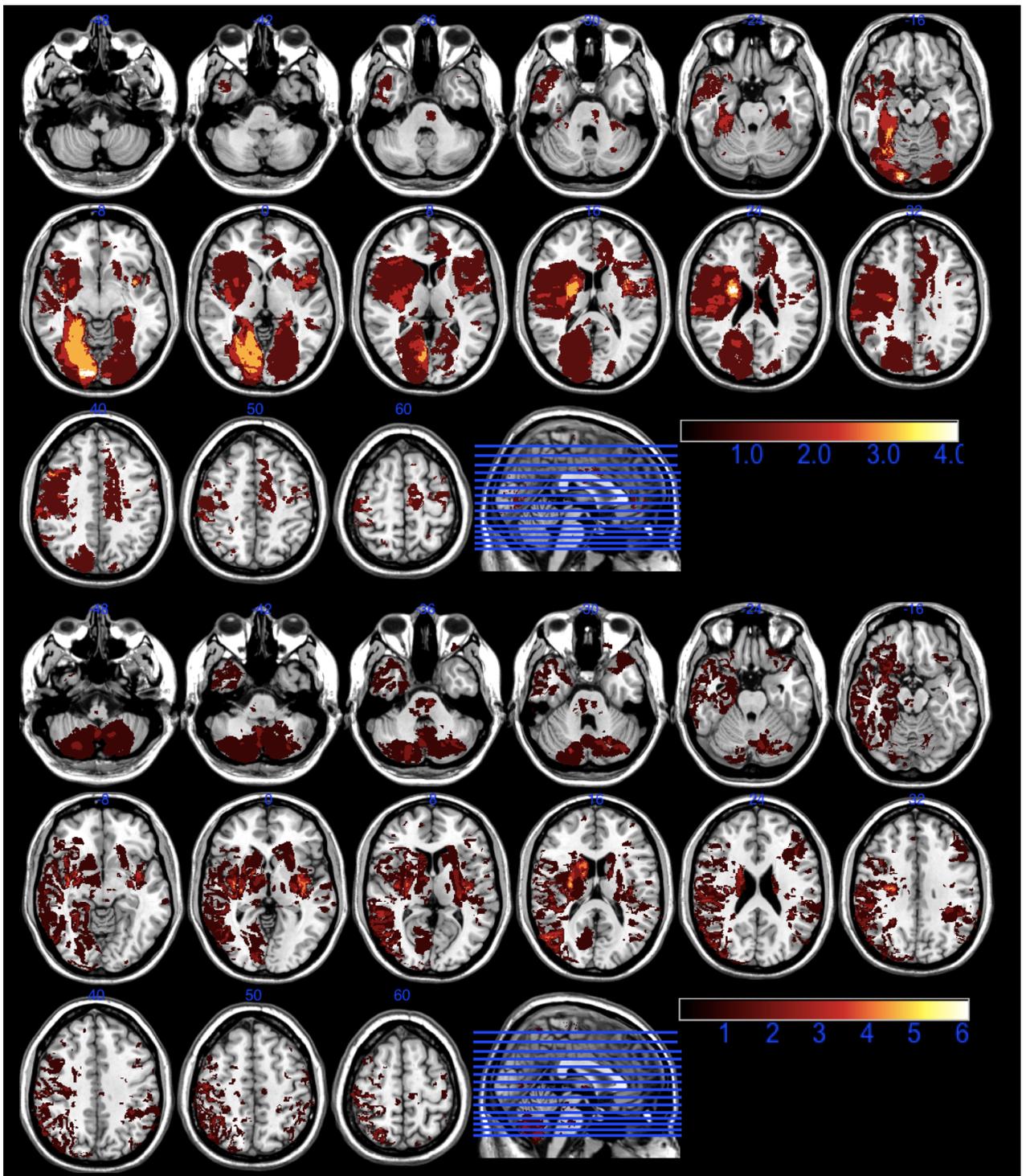


Abbildung 15: Summationsanalysen der ETA in axialen Schnitten. In den Reihen 1-3 sind die Ischämien der Patienten mit abnormalen Werten der ETA dargestellt, $n=31$. Die Reihen 4-6 zeigen die Überlagerungen der Ischämien mit unauffälligen Werten der ETA, $n=58$. Der Farbbalken entspricht der Anzahl an Überlappungen.

Durch Überlagerung aller Läsionen der Patienten mit abnormalen Werten für die ETA ergaben sich die meisten Überlappungen im Bereich des rechten Okzipitallappens und der rechten Corona radiata superior. Weitere Überschneidungen lagen im Bereich beider Inseln und

des rechten Frontallappens vor. Für die nicht-pathologischen Ergebnisse der ETA zeigten sich ebenfalls im Bereich der rechten Corona radiata superior und beider Inseln häufige Überschneidungen. Außerdem gab es Überlappungen im Bereich des rechten Nucleus caudatus und des rechten Putamens. Abbildung 15 und Tabelle 24 stellen die Ergebnisse genauer dar.

Anatomische Region	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (x, y, z)	Anzahl Überlappungen
pathologisch			
Okzipitallappen, Gyrus lingualis	rechts	14, -92, -10	4
Corona radiata sup	rechts	23, -2, 23	4
Insel	rechts	38, -2, -10	3
Frontallappen	rechts	45, 11, 38	3
Insel	links	-43, 5, -4	3
nicht-pathologisch			
Corona radiata sup	rechts	26, -14, 30	6
Nucleus caudatus	rechts	16, 11, 18	5
Putamen	rechts	26, -11, 13	5
Insel	rechts	36, -14, -2	5
Insel	links	-37, -14, 5	5

Tabelle 24: Summationsanalysen der ETA. Ort und Anzahl der Überlappungen der Ischämien sowohl für die pathologischen (n=31) als auch für die nicht-pathologischen Werte (n=58) der ETA.

3.6.2 Subtraktionsanalysen der ischämischen Areale

Nach Durchführung der Subtraktionsanalysen konnten die Regionen identifiziert werden, welche bei pathologischen ETA-Werten häufiger betroffen waren. Die Areale maximaler Überlappung lagen im Bereich des rechten Okzipitallappens und der rechten Corona radiata superior. Weiterhin waren die rechte Insel und der rechte Gyrus präcentralis häufiger bei Patienten mit abnormalen ETA-Werten beschädigt. Die linke Insel zeigte sich in beiden Subtraktionsanalysen als Areal maximaler Überlappung. Häufiger bei Patienten mit unauffälligen ETA-Werten betroffen waren der rechte Temporallappen, die linke Capsula externa und Bestandteile der rechten Stammganglien. Abbildung 16 und Tabelle 25 spiegeln dies wider.

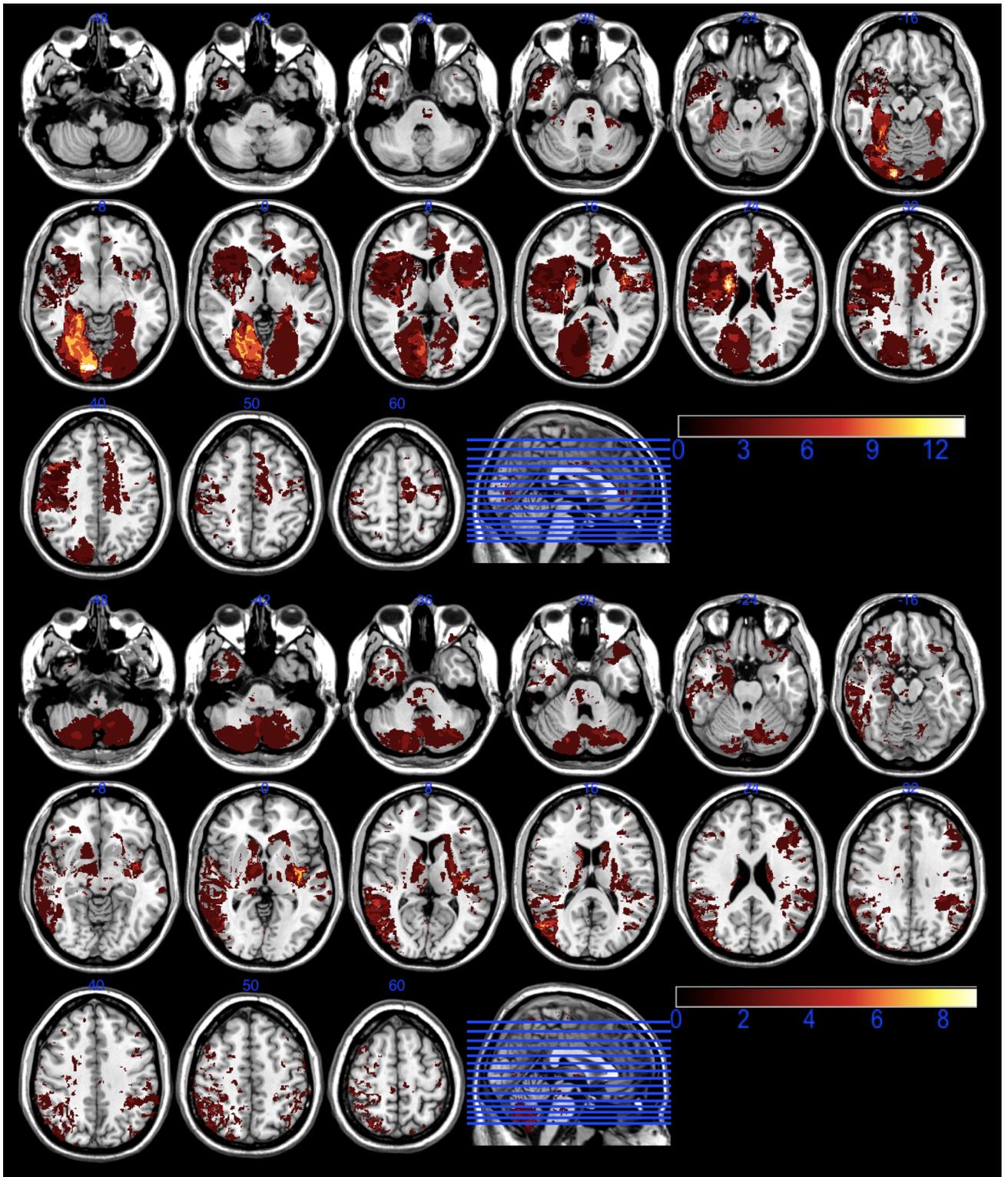


Abbildung 16: Subtraktionsanalysen der ETA in axialen Schnitten. In den Reihen 1-3 ist die Subtraktion der nicht-pathologischen von den pathologischen Ergebnissen, in den Reihen 4-6 die Subtraktion der pathologischen von den nicht-pathologischen Ergebnissen dargestellt. Der Farbbalken entspricht der Anzahl an Überlagerungen.

Anatomische Region	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (x, y, z)	Anzahl Überlappungen
pathologisch minus nicht-pathologisch			
Okzipitallappen, Gyrus lingualis	rechts	15, -92, -9	13
Corona radiata sup	rechts	24, -2, 22	13
Insel	rechts	42, -4, -6	10
Gyrus präcentralis	rechts	46, 11, 38	10
Insel	links	-43, 8, -2	10
Insel	links	-37, -2, 17	10
nicht-pathologisch minus pathologisch			
Temporallappen mid	rechts	53, -68, 15	9
Capsula externa	links	-35, -10, 1	9
Insel	links	-37, -14, 4	9
Pallidum	rechts	16, 0, 1	7
Nucleus caudatus	rechts	12, 10, 19	7

Tabelle 25: Subtraktionsanalysen der ETA. Ort und Anzahl der Überlagerungen in den entgegengesetzten Subtraktionsanalysen für die ETA.

3.6.3 Nicht-parametrische Statistik

Für das nicht-parametrische Mapping der ETA wurde aufgrund einer hohen Anzahl an Ergebnissen bei 100 Voxeln der Cluster-Threshold von 1000 Voxeln gewählt und somit die vier größten Cluster betrachtet. Der linke Gyrus fusiformis, die linke Insel, der rechte Okzipitallappen und die rechte Corona radiata superior stellten sich als Regionen heraus, die bei Patienten mit auffälligen ETA-Werten signifikant häufiger betroffen waren als bei Patienten mit unauffälligen ETA-Werten. Wie in Tabelle 26 ersichtlich ist, war das Cluster im Bereich des Okzipitallappens mit 17270 Voxeln das deutlich größte Cluster. Die Areale können auch spaltenweise in Abbildung 17 betrachtet werden.

Anatomische Region	MNI-Koordinaten (x, y, z)	Clustergröße (Voxel)	z-Score	Spalte Abb. 17
Gyrus fusiformis links	-34, -33, -19	1093	1.741	1
Insel links	-42, 6, -7	2410	2.213	2
Okzipitallappen, Gyrus lingualis rechts	20, -85, -5	17270	2.625	3
Corona radiata sup rechts	25, 0, 22	1226	2.625	4

Tabelle 26: Ergebnisse der nicht-parametrischen Statistik der ETA.

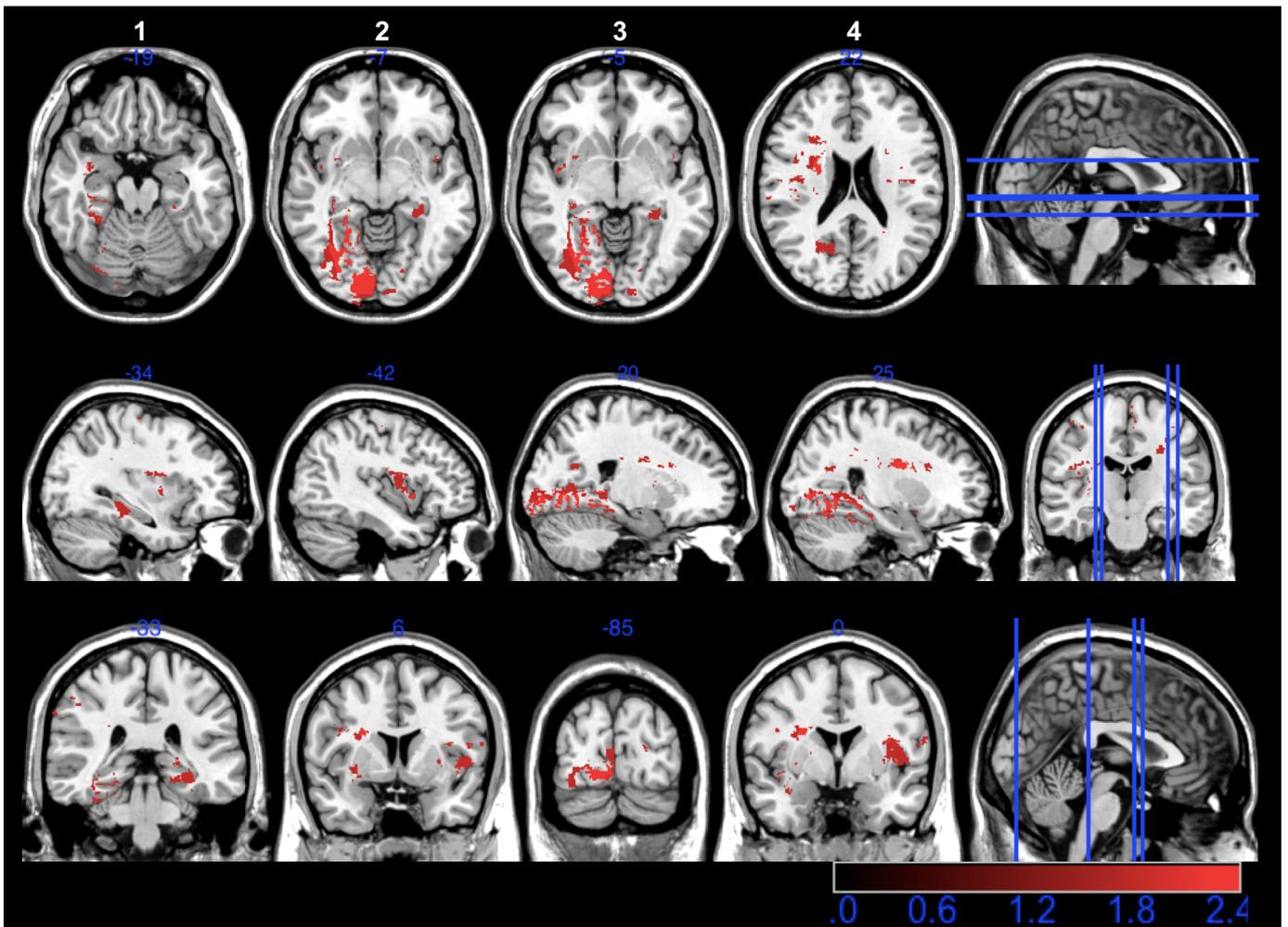


Abbildung 17: Ergebnisse des nicht-parametrischen Mappings der ETA. Der Farbbalken entspricht dem jeweiligen z-Score.

3.7 Ergebnisse des Läsionsmappings für die MeanHR

Auch für das letzte der fünf autonomen Biosignale wurden die ischämischen Läsionen mittels Überlagerungsbildern, Differenzbildern und nicht-parametrischer Statistik ausgewertet.

3.7.1 Summationsanalysen der ischämischen Läsionen

Auffällig bei den Überlagerungsanalysen für die MeanHR war, dass die Areale mit den häufigsten Überlappungen für Patienten mit abnormen Werten der MeanHR ausschließlich in der linken Hemisphäre und für Patienten mit unauffälligen Werten der MeanHR nur in der rechten Hemisphäre lagen. In der pathologischen Gruppe zeigten sich die meisten Überlappungen linksseitig im Bereich des Nucleus caudatus, des Putamens und der Insel. Für die nicht-pathologische Gruppe ergaben sich die meisten Überschneidungen in den Regionen des rechtsseitigen Putamens, der Corona radiata superior, der Insel und des Nucleus caudatus. Abbildung 18 und Tabelle 27 zeigen die detaillierten Ergebnisse.

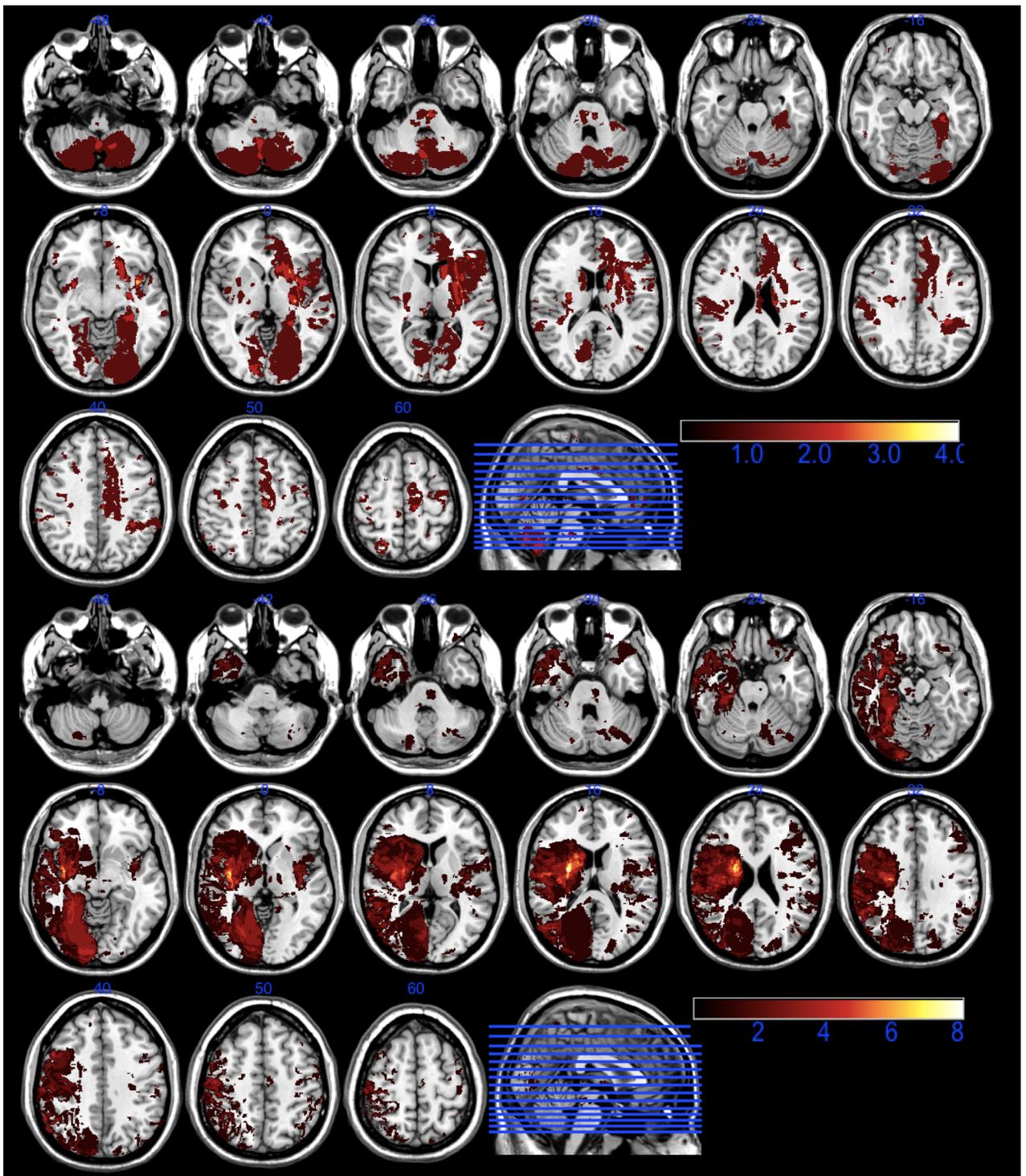


Abbildung 18: Summationsanalysen der MeanHR in axialen Schnitten. In den Reihen 1-3 sind die Ischämien der Patienten mit abnormalen Werten der MeanHR dargestellt, $n=33$. Die Reihen 4-6 zeigen die Überlagerungen der Ischämien mit unauffälligen Werten der MeanHR, $n=57$. Der Farbbalken entspricht der Anzahl an Überlagerungen.

Anatomische Region	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (x, y, z)	Anzahl Überlappungen
pathologisch			
Nucleus caudatus	links	-16, -2, 19	4
Putamen	links	-31, -14, -1	3
Putamen	links	-26, 11, -2	3
Putamen	links	-29, 7, 5	3
Putamen	links	-25, 16, -1	3
Insel	links	-42, 4, -4	3
nicht-pathologisch			
Putamen	rechts	26, -4, 16	8
Corona radiata sup	rechts	26, -14, 30	8
Insel	rechts	37, -8, -1	7
Nucleus caudatus	rechts	19, 2, 21	7

Tabelle 27: Summationsanalysen der MeanHR. Ort und Anzahl der Überlappungen der Ischämien sowohl für die pathologischen (n=33) als auch für die nicht-pathologischen (n=57) Werte der MeanHR.

3.7.2 Subtraktionsanalysen der ischämischen Areale

Nach Differenz des Summationsbilds der nicht-pathologischen Gruppe der MeanHR von der pathologischen Gruppe zeigte sich, dass bei pathologischen Werten für die MeanHR häufiger der linke Nucleus caudatus, das linke Putamen und die linke Insel betroffen waren. In der entgegengesetzten Subtraktionsanalyse lagen die Regionen maximaler Überlappung im Bereich des rechten Putamens, der rechten Insel, der rechten Corona radiata superior, des rechten Fasciculus uncinatus, des rechten Nucleus caudatus und des rechten Operculums. Die Ergebnisse sind in Abbildung 19 und Tabelle 28 dargestellt.

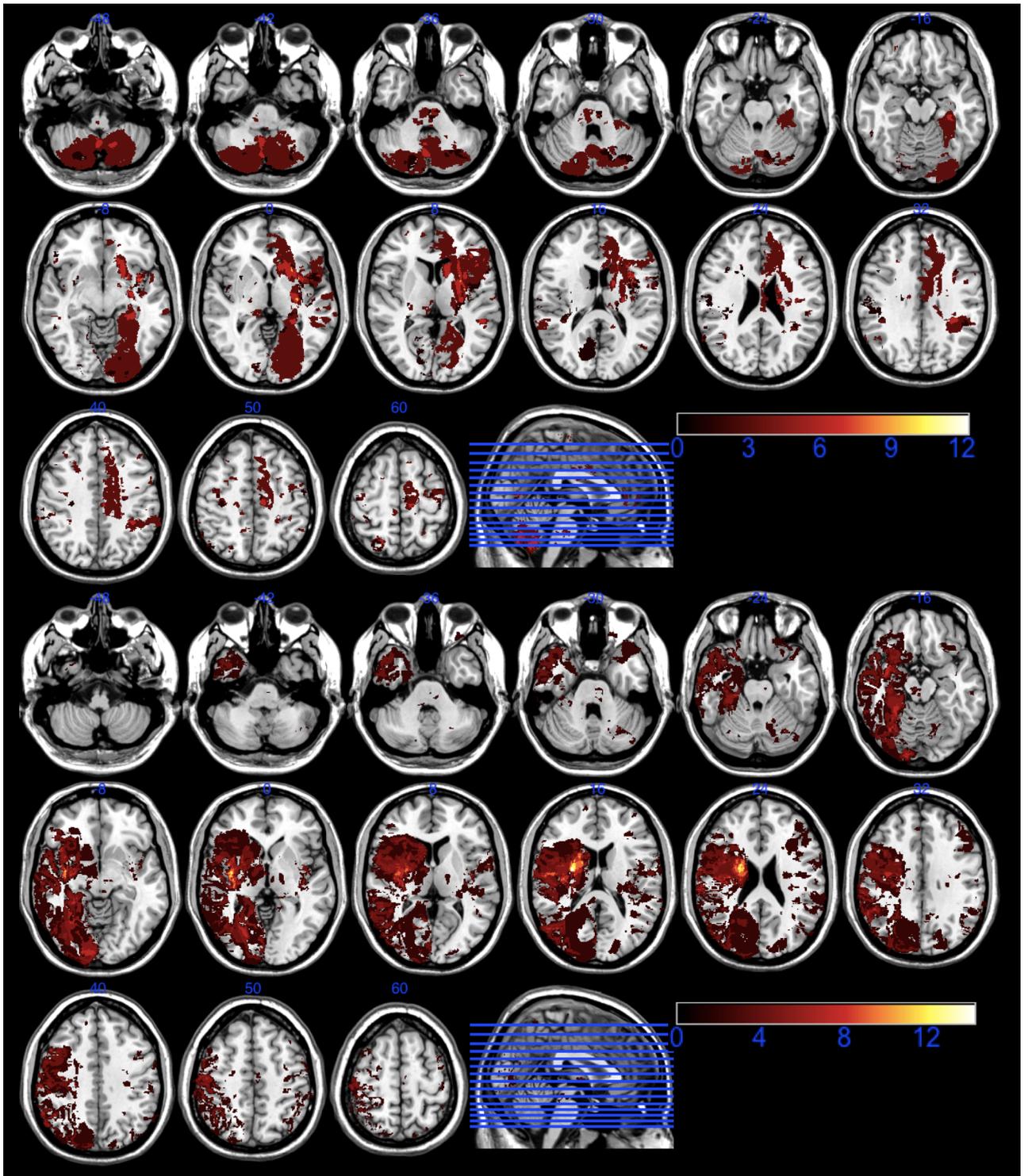


Abbildung 19: Subtraktionsanalysen der MeanHR in axialen Schnitten. In den Reihen 1-3 ist die Subtraktion der nicht-pathologischen von den pathologischen Ergebnissen, in den Reihen 4-6 die Subtraktion der pathologischen von den nicht-pathologischen Ergebnissen dargestellt. Der Farbbalken entspricht der Anzahl an Überlagerungen.

Anatomische Region	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (x, y, z)	Anzahl Überlappungen
pathologisch minus nicht-pathologisch			
Nucleus caudatus	links	-16, -2, 19	12
Putamen	links	-28, 2, 10	12
Insel	links	-34, 6, 15	9
Insel	links	-42, 6, -8	9
Insel	links	-39, 8, -3	9
Putamen	links	-31, -14, -2	9
Putamen	links	-29, 8, 6	9
Putamen	links	-25, 16, 1	9
nicht-pathologisch minus pathologisch			
Putamen	rechts	26, -3, 16	14
Insel	rechts	37, -8, 0	12
Corona radiata sup	rechts	18, -9, 22	11
Insel	rechts	36, -9, -5	11
Fasciculus uncinatus	rechts	33, 1, -14	9
Nucleus caudatus	rechts	8, 12, 10	9
Corona radiata sup	rechts	26, -20, 29	9
Operculum	rechts	51, -10, 18	9

Tabelle 28: Subtraktionsanalysen der MeanHR. Ort und Anzahl der Überlagerungen in den entgegengesetzten Subtraktionsanalysen für die MeanHR.

3.7.3 Nicht-parametrische Statistik

Bei Anwendung eines Cluster-Thresholds von 100 Voxeln ergab die Analyse der bei abnormaler MeanHR signifikant häufiger betroffenen anatomischen Regionen kein Ergebnis. Somit wurde der Cluster-Threshold auf 1 Voxel herabgesetzt. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen pathologischen Werten für die MeanHR und dem linken Putamen bzw. dem linken Nucleus caudatus. Die entsprechenden Schnittbilder in allen Ebenen und die zugehörigen Koordinaten und z-Scores sind in Tabelle 29 und Abbildung 20 aufgeführt.

Anatomische Region	MNI-Koordinaten (x, y, z)	Clustergröße (Voxel)	z-Score	Spalte Abb. 20
Putamen links	-27, 2, 10	1	2.533	1
Nucleus caudatus links	-15, -2, 19	1	2.533	2

Tabelle 29: Ergebnisse der nicht-parametrischen Statistik der MeanHR

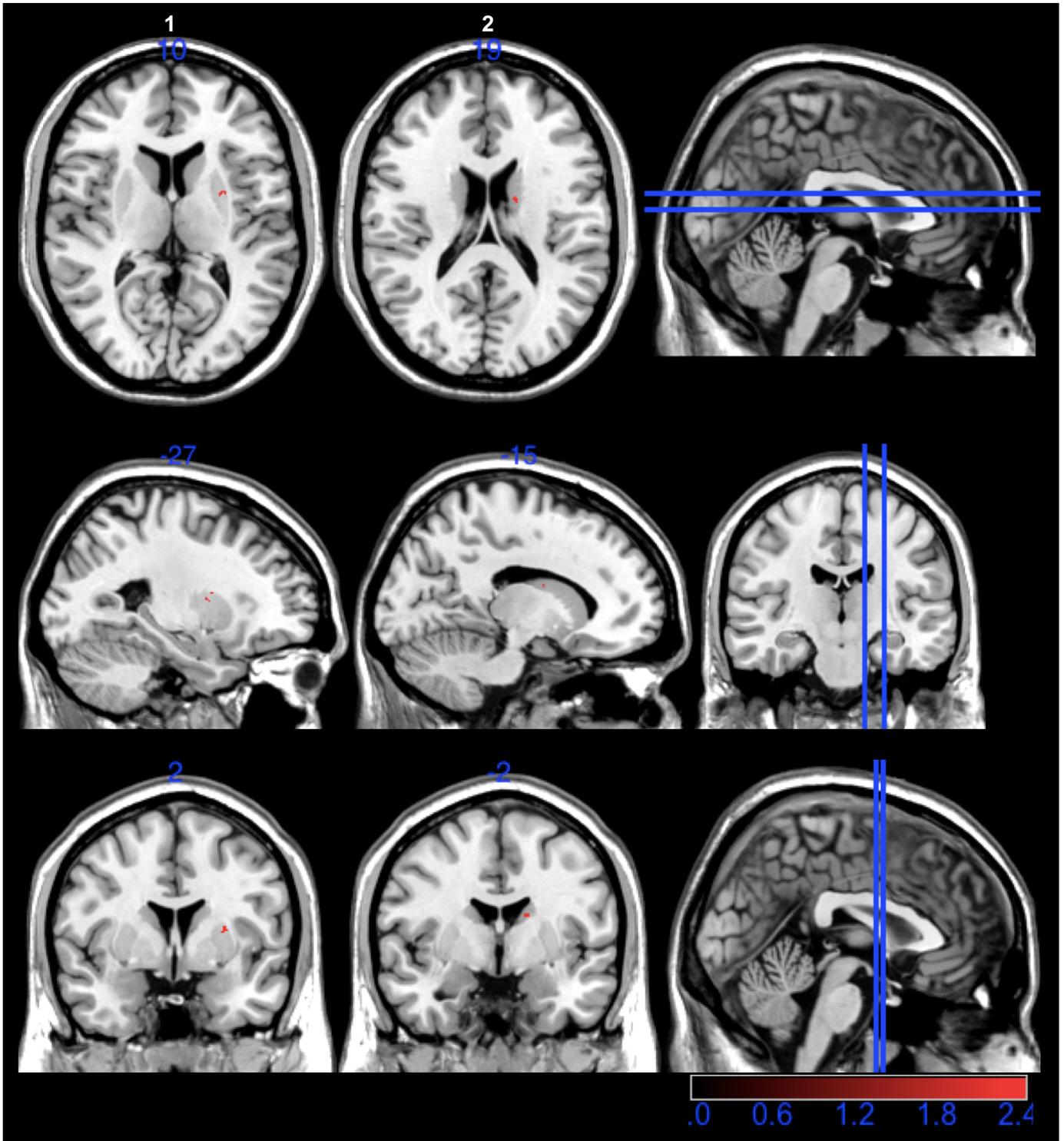


Abbildung 20: Ergebnisse des nicht-parametrischen Mappings der MeanHR. Der Farbbalken entspricht dem jeweiligen z-Score.

3.8 Übersicht der statistisch signifikanten anatomischen Regionen

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass manche der anatomischen Regionen bei mehr als nur einem Biosignal als statistisch signifikantes Areal für das Vorliegen abnormaler autonomer Werte auftraten. So wurde der Gyrus fusiformis der linken Hemisphäre bei drei Parametern, nämlich der DC, der RespRate und der ETA als statistisch signifikantes Areal der pathologischen Gruppen identifiziert. Die Pons, der rechte Okzipitallappen, das linke Putamen sowie das linke Corpus callosum wurden jeweils bei zwei der fünf untersuchten Parameter als signifikantes Areal bestimmt. Die restlichen anatomischen Regionen wurden jeweils nur bei einem autonomen Biosignal als für das Auftreten abnormaler Signalwerte signifikante Lokalisationen identifiziert. Eine Übersicht über die Häufigkeiten der signifikanten anatomischen Regionen stellt Abbildung 21 dar.

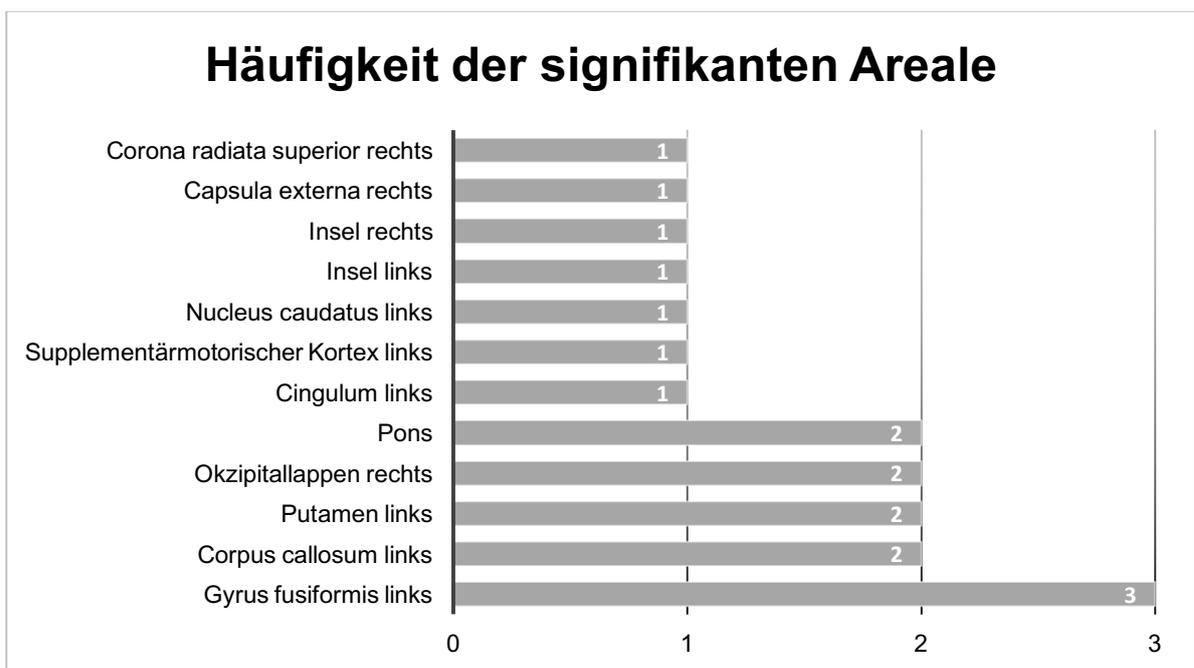


Abbildung 21: Absolute Häufigkeiten der statistisch signifikanten Hirnregionen

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie konnten wir die zuvor aufgestellte Hypothese im Hinblick auf die Beteiligung des insulären Kortex, des cingulären Kortex und des Hirnstamms an der autonomen Kontrolle belegen. Eine Beteiligung des präfrontalen Kortex konnte nicht nachgewiesen werden (Beissner, Meissner et al. 2013, Zou, Shi et al. 2017). Zusätzlich konnte für den Gyrus fusiformis, den Okzipitallappen, den Kortikospinaltrakt, den supplementärmotorischen Kortex und das Corpus callosum eine Assoziation zur autonomen Steuerung gezeigt werden. Im Folgenden werden die angewandten Methoden und die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Kontext des aktuellen Wissensstands diskutiert. Abgerundet wird dieses Kapitel mit einem Fazit über die Ergebnisse der durchgeführten Studie.

4.1 Diskussion der angewandten Methoden

Die Methoden, durch welche die dargelegten Ergebnisse erlangt wurden, werden folgend im Hinblick auf Qualität und Fehlerquellen analysiert.

4.1.1 Nicht-invasive Messung autonomer kardialer Biosignale

Bereits vor über 30 Jahren stand die Frage im Raum, wie zuverlässig die nicht-invasive kontinuierliche Blutdruckmessung mittels Fingermanschette im Vergleich zur kontinuierlichen intraarteriellen Messung ist (Parati, Casadei et al. 1989). In anschließenden Untersuchungen zeigte sich, dass die nicht-invasive Messung verglichen mit intraarteriellen Messungen in der Arteria radialis und der Arteria brachialis gute Ergebnisse liefert. Zudem waren auch die nicht-invasiven Ergebnisse für die BRS mit den intraarteriellen Ergebnissen vergleichbar (Imholz, van Montfrans et al. 1988, Parati, Casadei et al. 1989). Da die Methodik seitdem stetig weiterentwickelt wurde, ist anzunehmen, dass die nicht-invasiv erhobenen Messergebnisse in der vorliegenden Studie valide waren. Am Ablauf der Messung ist jedoch kritisch anzumerken, dass die Biosignale ausschließlich in körperlicher Ruhe gemessen wurden. Somit überwiegt in der Regel der Tonus des Parasympathikus, wodurch die autonomen Parameter möglicherweise in diese Richtung beeinflusst wurden (Goldberger, Arora et al. 2019). Dem steht jedoch entgegen, dass die angewandten Cut-Off-Werte und somit die Definition pathologisch versus nicht-pathologisch anhand der gleichen Messbedingungen ermittelt wurden und deren Ergebnisse mit denen anderen Studien korrelieren. Aus diesem Grund ist die Aussagekraft der ermittelten Messergebnisse dennoch als hoch einzuschätzen (Müller, Morley-Davies et al. 2012).

4.1.2 Läsionsmapping

Läsionsmapping ist eine weit verbreitete Möglichkeit, um Assoziationen von Hirnstrukturen mit bestimmten Phänomenen zu korrelieren. Die angewandten Verfahren waren vor Studienbeginn im Hause etabliert sowie bereits erfolgreich publiziert worden (Seifert, Schönbach et al. 2016). Die Qualität der cMRTs wurde durch den Einsatz des hochauflösenden 3-Tesla Scanners der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie gewährleistet. Die gewonnenen FLAIR- und DWI-Sequenzen ermöglichten eine zuverlässige Ischämiedarstellung sowohl für akute als auch für subakute Läsionen (Brant-Zawadzki, Atkinson et al. 1996, Noguchi, Ogawa et al. 1997, Ricci, Burdette et al. 1999, Neumann, Jonsdottir et al. 2009). Da jeweils die FLAIR mit der korrespondierenden DWI betrachtet wurde, konnte das Risiko vermindert werden, fälschlicherweise vorbestehende Hyperintensitäten in der FLAIR als Ischämie zu klassifizieren (Cheng, Forkert et al. 2014).

Im nächsten Schritt wurde die Segmentierung der Läsionen durchgeführt. Vor allem bei der manuellen Segmentierung von Ischämien zeigte sich in bisherigen Studien, dass die Ergebnisse mehrerer Untersucher für die gleichen Läsionen variieren können (Fiez, Damasio et al. 2000, Mazziotta, Toga et al. 2001). Um die sogenannte Interrater-Reliabilität in der vorliegenden Arbeit zu erhöhen, wurden die durchgeführten Segmentierungen anschließend durch einen erfahrenen Neurologen überprüft.

Bei der Normalisierung der cMRTs auf ein Standardgehirn kann es durch das Vorhandensein von Läsionen zu Verzerrungen kommen (Crinion, Ashburner et al. 2007). Dieses Phänomen wurde durch den Einsatz von Cost Function Masking umgangen und die Bilder somit akkurater auf das Standardgehirn MNI152 übertragen (Brett, Leff et al. 2001). Der MNI ist dabei ein häufig eingesetztes Standardtemplate und ermöglicht somit gute Vergleichbarkeit zu anderen Studienergebnissen. Jedoch betrug das Durchschnittsalter der gesunden Individuen, auf deren Basis der MNI152 erstellt wurde, nur 25 Jahre (Rorden, Bonilha et al. 2012). Die Studienpopulation der vorliegenden Studie war hingegen durchschnittlich 65 Jahre alt. Aus diesem Grund müssen mögliche Abweichungen durch das verminderte Auftreten altersabhängiger Atrophien im Standardgehirn im Vergleich zur Studienpopulation bedacht werden (Rorden, Bonilha et al. 2012).

Außerdem durften anhand der durchgeführten Überlagerungsanalysen nicht direkt Rückschlüsse auf einen zugrundeliegenden kausalen Zusammenhang gezogen werden. Zwar kann eine häufig betroffene Region durch direkten kausalen Zusammenhang relevant sein, jedoch kann diese Region auch häufig lediglich im Rahmen größerer Infarkte mitgeschädigt worden sein (Bates, Wilson et al. 2003). Die reine Überlappung spiegelt nur die Vulnerabilität einzelner Regionen wider, was durch die zugrundeliegende Blutversorgung der einzelnen Areale erklärt werden kann (Caviness, Makris et al. 2002, Rorden and Karnath 2004).

Da beispielsweise die MCA Teile des frontalen, temporalen, parietalen und okzipitalen Kortex versorgt, sind bei einem proximalen Verschluss folglich von Natur aus meist viele Strukturen betroffen (Heinsius, Bogousslavsky et al. 1998). Um das Risiko falscher Schlussfolgerungen zu reduzieren, ist der Vergleich mit einer Kontrollgruppe ohne das jeweilige Defizit sinnvoll (Rorden and Karnath 2004). In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der Studienpopulation für jeden autonomen Parameter dichotomisiert. Es gab also für jeden Parameter eine pathologische Gruppe und eine nicht-pathologische Kontrollgruppe. Durch die angefertigten Subtraktionsanalysen wurde das geschilderte Problem, nämlich zufällige Überlagerungen als relevant zu bewerten, minimiert.

Das VLSM erfolgte auf Grundlage des Brunner-Munzel-Tests, welcher zuverlässiger als der t-Test bewertet wird (Medina, Kimberg et al. 2010). Die statistische Power des Brunner-Munzel-Tests wird durch das Anwenden von Permutationen und einer FDR-Korrektur verbessert (Rorden and Karnath 2004, Medina, Kimberg et al. 2010). Beides wurde in der vorliegenden Studie durch die Anwendung von 1000 Permutationen und einer FDR-Korrektur von 0,05 umgesetzt. Weiterhin steigt die Aussagekraft des VLSM mit der Größe der Studienpopulation (Lorca-Puls, Gajardo-Vidal et al. 2018). Für zuverlässige Ergebnisse des Brunner-Munzel-Tests sollen außerdem mindestens zehn Patienten pro Gruppe betrachtet werden (Medina, Kimberg et al. 2010). In der vorliegenden Arbeit betrug die kleinste Gruppengröße 26 Patienten, genauer die pathologische Gruppe für den Parameter RespRate, wodurch auch dieses Kriterium erfüllt wurde.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse der durchgeführten Studie werden im Folgenden mit den Ergebnissen anderer wissenschaftlicher Arbeiten verglichen und im Kontext der aktuellen Literatur bewertet.

4.2.1 Beurteilung des Patientenkollektivs

Die Geschlechterverteilung der Studienpopulation zeigt mit 38 Frauen und 52 Männern ein Überwiegen des männlichen Geschlechts. Hinsichtlich der vorhandenen Risikofaktoren zeigte sich beim häufigsten Risikofaktor der arteriellen Hypertonie mit 60 % eine zu anderen Schlaganfallstudien (vs. 55 % bzw. 62 %) vergleichbare Prävalenz. In der vorliegenden Studie waren jedoch mit 14.4 % (vs. 21 % bzw. 35.4 %) vergleichsweise wenige Patienten an Diabetes mellitus erkrankt. Auch der Anteil rauchender Patienten war mit 28.9 % (vs. 37 % bzw. 42.7 %) ebenfalls niedriger als in anderen Studien (O'Donnell, Xavier et al. 2010, Xiong, Tian et al. 2018). Solche Unterschiede können beispielsweise auf regionale Unterschiede zurückgeführt werden (O'Donnell, Chin et al. 2016). Bei 13.3 % der Studienpatienten war eine KHK bekannt. In der Polyscore Studie von Steger et al., bei der die gleiche

nicht-invasive Messung an einer Stichprobe der älteren Bevölkerung erfolgte, lag die Prävalenz der KHK fast identisch bei 14 % (Steger, Dommasch et al. 2020). In Untersuchungen an Patienten nach Schlaganfall ohne bis dato diagnostizierte oder symptomatische KHK wurde jedoch festgestellt, dass bei 62 bis 70 % der Patienten koronare Plaques und bei 18 bis 29 % \geq 50-prozentige Koronarstenosen vorlagen (Gongora-Rivera, Labreuche et al. 2007, Calvet, Touzé et al. 2010, Amarenco, Lavallée et al. 2011). Somit war eine Beeinflussung der autonomen kardialen Funktionsparameter durch unbekannte KHK denkbar. Mochman et al. zeigten jedoch, dass die Troponinerhöhung nach Schlaganfall unabhängig von vorliegender KHK ist (Mochmann, Scheitz et al. 2016). Deshalb wird von keiner relevanten Beeinflussung der Messergebnisse der autonomen Parameter durch eine unbekannte KHK ausgegangen.

Der mediane NIHSS-Wert von zwei Punkten bei Aufnahme spiegelt wider, dass die Symptome nach Schlaganfall bei dem Großteil der Patienten im leichten bis moderaten Bereich lagen. Eine Erklärung dafür ist, dass stark aphasische oder komatöse Patienten wegen der Kombination mit dem psychiatrischen Teil der Studie nicht eingeschlossen werden konnten. Hiltz et al. zeigten jedoch eine Assoziation zwischen steigender Schlaganfallschwere und zunehmender Beeinträchtigung der kardiovaskulären autonomen Kontrolle (Hiltz, Moeller et al. 2011). Deshalb lässt sich die Vermutung aufstellen, dass die Beeinträchtigung der autonomen Balance bei einer repräsentativen Studienpopulation aller Schweregrade stärker als in der vorliegenden Studie ausfallen wird.

4.2.2 Häufigkeit der pathologischen Biosignale

In der vorliegenden Studie wiesen 78.9 % der Patienten mindestens ein abnormales autonomes Biosignal auf. Dieser Wert korreliert gut mit den Ergebnissen von Xiong et al., die in einer Kohorte nach Schlaganfall bei 76 % eine autonome Dysfunktion nachwiesen (Xiong, Tian et al. 2018). Die Häufigkeit der beeinträchtigten BRS lag mit 45.6 % sogar über der von 43 % nach Myokardinfarkt (Barthel, Bauer et al. 2012).

Diese Ergebnisse können jedoch nicht als absolut betrachtet werden, da der autonome Status der Patienten vor dem Schlaganfall nicht bekannt war. Beispielsweise ist eine Beeinflussung des autonomen Nervensystems im Rahmen einer autonomen Neuropathie bei Diabetes mellitus möglich (Bauer, Malik et al. 2008, Barthel, Bauer et al. 2011). Weiterhin wurde bereits eine physiologische Abnahme der Werte der HRV, der HRT, der BRS und der DC mit zunehmendem Alter gezeigt (Reardon and Malik 1996, Umetani, Singer et al. 1998, Gerritsen, TenVoorde et al. 2000, Bonnemeier, Richardt et al. 2003, Schwab, Eichner et al. 2005, Lewek, Wranicz et al. 2009, Barthel, Bauer et al. 2012). Nach akutem Myokardinfarkt lag ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen erniedrigter BRS und steigen-

dem Alter vor (La Rovere, Bigger et al. 1998). Der Vergleich der Patientengruppen mit normalen und abnormalen autonomen Werten in der vorliegenden Studie zeigte, dass die Patienten mit autonomer Dysfunktion signifikant älter (66.2 vs. 60.1 Jahre) und öfter an Diabetes mellitus erkrankt (18.3 vs. 0 %) waren. Die Patienten mit autonomer Dysfunktion wiesen außerdem im Vergleich zu den Patienten ohne autonome Dysfunktion signifikant größere Infarkt volumina (11781.2 vs. 2664.5 mm³) und höhere NIHSS-Werte bei Entlassung (Median 1 vs. 0, Mittelwert 1.4 vs. 0.4) auf. Eine vorherige Studie zeigte bereits einen Unterschied im Infarktvolumen zwischen Patienten mit und ohne Troponinerhöhung nach Schlaganfall (Ay, Koroshetz et al. 2006). Für die steigende Schlaganfallschwere wurde ebenfalls eine Assoziation zum Grad der Beeinträchtigung der autonomen Funktion nachgewiesen (Hilz, Moeller et al. 2011, Nayani, Sreedharan et al. 2016). Somit ist in der vorliegenden Studie eine Beeinflussung der autonomen Funktionsparameter, neben der Ischämie lokalisation, durch erhöhtes Alter, größere Infarktvolumina, höhere NIHSS-Werte und das Vorliegen von Diabetes mellitus möglich.

Außerdem variiert die autonome Balance mit dem Auftreten bestimmter Emotionen (Eckberg and Sleight 1992). Es wird davon ausgegangen, dass ein Teil der Patienten nach der Diagnose Schlaganfall emotional aufgewühlt war. Der Zeitpunkt der nicht-invasiven Messung scheint dabei jedoch keinen Einfluss auf die Detektion autonomer Funktionsstörungen zu haben, da in vorherigen Studien eine autonome Beeinträchtigung sowohl in der Akutphase als auch neun Monate nach Schlaganfall gezeigt wurde (McLaren, Kerr et al. 2005, Xiong, Tian et al. 2018).

Allgemein muss beim Vergleich zu anderen Studien deren heterogenes Design berücksichtigt werden. Die autonomen Parameter wurden oft anhand unterschiedlicher Methoden und Cut-Off-Werten erhoben. So wurde in der ATRAMI-Studie beispielsweise eine sehr niedrige BRS bei Werten < 3.0 ms / mm Hg definiert, wohingegen in der vorliegenden Studie eine abnormale BRS bei Werten ≤ 1.58 ms / mm Hg angenommen wurde (La Rovere, Bigger et al. 1998). Die Cut-Off-Werte in unserer Studie basierten jedoch auf mehreren hochrangig publizierten Voruntersuchungen mit dem identischen Aufbau der Messung, weshalb sie als aussagekräftig anzusehen sind (Bauer, Kantelhardt et al. 2006, Barthel, Bauer et al. 2012, Sinnecker, Dommasch et al. 2014, Sinnecker, Dommasch et al. 2016).

4.2.3 Bestätigte hypothetische Hirnareale

Vor Durchführung der vorliegenden Studie wurde anhand der aktuellen Literatur die Hypothese aufgestellt, dass ein Zusammenhang zwischen der Beeinträchtigung der erhobenen autonomen Funktionsparameter und Läsionen im insulären Kortex, präfrontalen Kortex, cingulären Kortex und Läsionen im Hirnstamm vorliegt (Beissner, Meissner et al. 2013, Zou,

Shi et al. 2017). Schließlich konnten wir in der nicht-parametrischen Statistik eine Assoziation autonomer Dysfunktion zu Läsionen im insulären Kortex, im Cingulum und im Hirnstamm nachweisen. Läsionen der rechten Insel lagen bei beeinträchtigter RespRate, Läsionen der linken Insel hingegen bei abnormaler ETA signifikant häufiger vor. Abnormale Werte der DC zeigten sich signifikant häufiger bei Ischämien des mittleren cingulären Kortex und des Hirnstamms, genauer gesagt der Pons. Letztere war zudem auch ein signifikantes Areal in der Analyse der BRS. Folgend werden diese Areale im wissenschaftlichen Kontext hinsichtlich ihrer Funktion und bisheriger Erkenntnisse interpretiert. Dabei stellt der insuläre Kortex in diesem Zusammenhang das bis dato meist untersuchteste Areal dar.

4.2.4 Der insuläre Kortex als autonomes Kontrollzentrum

Die Insel stellt den Teil des zerebralen Kortex dar, der sich unter dem Sulcus lateralis befindet. Der insuläre Kortex liegt in direkter Nachbarschaft zu dem frontalen, parietalen und temporalen Operculum. Nach innen grenzt die Insel an weiße Substanz, exakter an die Capsula extrema (Christensen, Boysen et al. 2005). Die Insel selbst wird anatomisch durch die ihr aufliegende MCA in den anterioren und den posterioren insulären Kortex unterteilt. Histologisch können bei der Insel des Primaten drei Regionen unterschieden werden. (Mesulam and Mufson 1982). Die arterielle Versorgung der Insel erfolgt aus der MCA, dabei vor allem durch das M2-Segment der MCA. Die insulären Arterien versorgen außerdem die Capsula extrema und gelegentlich die Capsula externa, das Claustrum oder die Corona radiata (Türe, Yaşargil et al. 2000). Durch die zugrundeliegende Blutversorgung ist eine Inselbeteiligung bei Hirninfarkten sehr häufig, beispielsweise zeigen fast 50 % der Patienten mit nicht-lakunären Ischämien der MCA eine Inselbeteiligung (Fink, Selim et al. 2005). Weiterhin sind reine insuläre Infarkte äußerst selten (Cereda, Ghika et al. 2002).

Außerdem zeigten Tierversuche Verbindungen der Insel mit nahezu dem gesamten Kortex, vor allem mit dem frontalen, parietalen und temporalen Kortex. Weitere reziproke Verbindungen bestehen unter anderem zu den Basalganglien, dem Thalamus, dem cingulären Kortex, dem Hirnstamm, dem limbischen System, dem lateralen Hypothalamus und der kontralateralen Insel. Zusätzlich erhält die Insel afferente Informationen über gastrointestinale, respiratorische und kardiovaskuläre Stimuli (Yasui, Breder et al. 1991, Augustine 1996).

Aufgrund seiner Blutversorgung ist der insuläre Kortex somit eine vulnerable Hirnregion und häufig im Rahmen von Ischämien mitbetroffen (Fink, Selim et al. 2005). Durch ihre zahlreichen Verbindungen zu anderen Strukturen haben Läsionen der Insel vielfältige Auswirkungen. Beispielsweise spielen Läsionen der Insel durch ihre Verbindungen zum sensorischen Kortex und limbischen System eine Rolle in der Entwicklung eines Neglects (Manes, Paradiso et al. 1999). Weiterhin wurde gezeigt, dass Läsionen der Insel mit dem Auftreten

von Kopfschmerzen nach Schlaganfall assoziiert sind (Seifert, Schönbach et al. 2016). Cheung et al. beschrieben bereits eine Schlüsselrolle der Insel in der Kontrolle der kardiovaskulären Funktion (Cheung and Hachinski 2000). In der vorliegenden Studie konnten sowohl die rechte als auch die linke Insel als zentrale Struktur in der Steuerung des autonomen kardialen Nervensystems identifiziert werden.

Bezüglich des exakten Einflusses der Insel auf das ANS und der autonomen Organisation innerhalb des insulären Kortex divergieren die Meinungen in der Literatur. In Untersuchungen an Ratten zeigte sich nach Okklusion der MCA und einhergehender Inselbeteiligung eine Erhöhung von Blutdruck und Katecholaminen, was für einen gesteigerten Tonus des Sympathikus durch Läsion der Insel sprach (Cechetto, Wilson et al. 1989). Bei gezielter Stimulation des insulären Kortex der Ratte wurde eine chronotrope Organisation des insulären Kortex festgestellt. Eine Erhöhung der Herzfrequenz wurde nach Stimulation der rostralen posterioren Insel festgestellt, eine Erniedrigung der Herzfrequenz bei Stimulation der caudalen posterioren Insel (Oppenheimer and Cechetto 1990). Yasui et al. zeigten koncordante Ergebnisse bezüglich des Ortes der Stimulation und Erhöhung bzw. Erniedrigung des Blutdrucks (Yasui, Breder et al. 1991). Diese Ergebnisse unterschieden verschiedene Funktionen innerhalb des insulären Kortex, zeigten jedoch keine Differenzierung bezüglich rechter und linker Insel. Durch Setzen gezielter Läsionen im insulären Kortex der Ratte und anschließender Bestimmung von BRS, Herzfrequenz und Blutdruck wurden bei anterioren Läsionen beider Hemisphären keine signifikanten Beobachtungen gemacht. Demgegenüber waren Läsionen der linken posterioren Insel mit parasympathischen und Läsionen der rechten posterioren Insel mit sympathischen Veränderungen vereinbar (Zhang, Rashba et al. 1998).

Im Hinblick auf den menschlichen insulären Kortex zeigten Oppenheimer et al. bei Stimulation des linken insulären Kortex von Epileptikern eine Abnahme von Herzfrequenz und Blutdruck. Bei Stimulation des rechten insulären Kortex stiegen Herzfrequenz und Blutdruck hingegen an. Folglich wurde daraus geschlossen, dass in der linken Insel parasympathische Areale und in der rechten Insel sympathische Areale des ANS repräsentiert seien (Oppenheimer, Gelb et al. 1992). Critchley et al. konnten diese Annahme durch die Beobachtung eines gesteigerten regionalen Blutflusses in der linken Insel in Kombination mit einer Erniedrigung von Herzfrequenz und Blutdruck und in der rechten Insel in Kombination mit Erhöhung von Herzfrequenz und Blutdruck bestätigen (Critchley, Corfield et al. 2000). Anschließend richteten zahlreiche klinische Untersuchungen ihr Augenmerk auf den insulären Kortex und dessen Rolle im kardialen autonomen Nervensystem. Es wurde mehrfach eine Assoziation zwischen Troponinerhöhung nach Schlaganfall und Inselbeteiligung nachgewiesen (Scheitz, Endres et al. 2012, He, Wang et al. 2018). In einigen Studien trat dies vor allem nach Läsion der rechten Insel auf (Ay, Koroshetz et al. 2006, Krause, Werner et

al. 2017). Als zugrundeliegender Pathomechanismus wurde eine gesteigerte Sympathikusaktivierung angenommen (Hachinski, Smith et al. 1986, Barber, Morton et al. 2007, Scheitz, Erdur et al. 2015). Somit konnte eine Assoziation zwischen insulären Läsionen, vor allem der rechten Insel, und einem überwiegenden Tonus des Sympathikus geschlussfolgert werden. Meyer et al. bestätigten eine pathologische Aktivierung des Sympathikus nach rechts-insulären Infarkten (Meyer, Strittmatter et al. 2004). Weitere Untersuchungen zeigten eine Beeinträchtigung der HRV vor allem nach Läsionen der rechten Insel (Tokgözoğlu, Batur et al. 1999, Colivicchi, Bassi et al. 2004). Für die insulären Kortizes wurde auch ein Zusammenhang mit beeinträchtigter BRS nachgewiesen, wobei dieses Phänomen nach Läsionen der linken Insel stärker ausgeprägt war (Sykora, Diedler et al. 2009). Sowohl für Läsionen der rechten als auch der linken Insel wurde eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten von EKG-Veränderungen oder neu diagnostiziertem Vorhofflimmern gezeigt (Christensen, Boysen et al. 2005, Scheitz, Erdur et al. 2015). Chouchou et al. veröffentlichten erst kürzlich ihre Ergebnisse eines funktionellen Mappings autonomer kardialer Funktion nach Stimulation des insulären Kortex. Es zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit von ausgelösten Tachykardien oder Bradykardien zwischen der Stimulation der rechten oder linken Insel, wobei die Repräsentation der Tachykardien beidseits weiter posterior lag als die der Bradykardien. Weiterhin gab es in Bezug auf das Auslösen von Tachykardien und Bradykardien Hinweise auf eine asymmetrische Organisation der Subregionen der Insel, wobei diese Ergebnisse nicht signifikant waren (Chouchou, Mauguière et al. 2019). Beissner et al. zeigten in einer Metaanalyse funktioneller Bildgebungsstudien eine Assoziation des Sympathikus zur rechten anterioren und zur linken posterioren Insel, für den Parasympathikus zur bilateralen anterioren Insel (Beissner, Meissner et al. 2013). Eine andere auf Bildgebungsstudien basierende Metaanalyse fand lediglich eine Korrelation der rechten Insel zur kardialen autonomen Funktion (Ruiz Vargas, Sörös et al. 2016).

Folglich sind die Erkenntnisse hinsichtlich einer Lateralisation von Sympathikus und Parasympathikus und deren Repräsentation innerhalb der insulären Kortizes immer noch kontrovers. Es herrscht jedoch Konsens darüber, dass der insuläre Kortex eine bedeutende Struktur in der Steuerung des kardialen autonomen Nervensystems ist. Wir konnten sowohl für die rechte Insel als auch für die linke Insel in der nicht-parametrischen Statistik eine signifikante Assoziation zur Beeinträchtigung jeweils eines autonomen Parameters nachweisen. Dieses Ergebnis wurde in den jeweiligen Subtraktionsanalysen der beiden autonomen Parameter bestätigt und eine zufällige Überlagerung der Läsionen im Bereich der Insel ausgeschlossen. Somit reihen sich unsere Ergebnisse plausibel in den bisherigen Forschungsstand ein.

4.2.5 Der cinguläre Kortex und das autonome Nervensystem

Der cinguläre Kortex, welcher eine ringförmige, den Balken umgebende Hirnwindung ist, stellt einen großen Teil der medialen Oberfläche des menschlichen Gehirns dar. Dabei ist das Cingulum, ähnlich wie die Insel, sowohl strukturell als auch funktionell eine heterogene Struktur (Vogt, Finch et al. 1992). Für den cingulären Kortex wurden vier große Subregionen beschrieben. Diese sind der anteriore cinguläre Kortex (ACC), der mittlere cinguläre Kortex (MCC), der posteriore cinguläre Kortex (PCC) und der retrospleniale Kortex. In der Vergangenheit wurde der MCC fälschlicherweise oft als Teil des ACC angesehen, worauf Vogt explizit hinwies (Vogt 2016).

Caruana et al. führten erst kürzlich die erste Studie durch, in der die Funktion der einzelnen Subregionen des cingulären Kortex durch systematische Stimulation des Cingulums im menschlichen Gehirn untersucht wurde. Stimulation des posterioren ACC zeigte eine Assoziation zu emotionalen und interozeptiven Funktionen. Der anteriore MCC stellte sich als wichtiges Areal in der Beeinflussung zielorientierenden Verhaltens heraus, der posteriore MCC in der Beteiligung vestibulärer und somatosensorischer Prozesse. Für den PCC konnte ein Zusammenhang zu visuellen Antworten dargestellt werden. Bei einigen Patienten zeigten sich bei Stimulation des ACC und des MCC auch autonome Reaktionen wie beispielsweise Gesichtsrötung, Kaltschweißigkeit, Zittern und Tachykardien (Caruana, Gerbella et al. 2018). Critchley et al. untersuchten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie die Aktivität bestimmter Hirnareale in Abhängigkeit autonomer kardiovaskulärer Kontrolle während der Ausführung kognitiver oder motorischer Aufgaben. Dabei zeigten sie eine Assoziation zwischen beidseitiger Aktivität vor allem des dorsalen ACC und gesteigerter sympathischer Regulation, wobei sich die Aktivität bis in Areale des MCC erstreckte. Aktivität im linken dorsalen Cingulum zeigte Korrelation hinsichtlich eines gesteigerten parasympathischen Einflusses (Critchley, Mathias et al. 2003). Beissner et al. wiesen in ihrer Metaanalyse funktioneller Bildgebungsstudien im Hinblick auf zentrale autonome Kontrollzentren ebenfalls eine Assoziation zwischen Aktivität im ACC und im MCC und sympathischer Regulation nach. Die PCC stellte sich hingegen erneut als an der Regulation des Parasympathikus beteiligte Struktur heraus. Im Hinblick auf eine Verknüpfung zu allen untersuchten autonomen Modalitäten zeigte sich vor allem eine konstante Aktivierung des MCC, weshalb sie diesen neben der linken Amygdala und der beidseitigen Insel als Kernzentrum des zentralen autonomen Nervensystems zählten (Beissner, Meissner et al. 2013). In einer weiteren Metaanalyse funktioneller Bildgebungsuntersuchungen wurde eine Assoziation zwischen Aktivität im linken (dorsalen) ACC und Regulation der Herzfrequenz sowie der HRV nachgewiesen (Ruiz Vargas, Sörös et al. 2016).

Somit wurde bereits mehrfach ein Zusammenhang zwischen Aktivität des cingulären Kortex und der Beeinflussung autonomer Funktionen nachgewiesen. In der vorliegenden Studie wurde eine signifikante Assoziation zwischen Läsionen des linken MCC und abnormaler DC festgestellt. Die DC ermöglicht die Messung vagaler kardialer Modulationen (Bauer, Kantelhardt et al. 2006). Folglich lässt sich die Vermutung aufstellen, dass die vagale Modulation durch linksseitige Läsionen des MCC gestört wird. Da bereits ein Zusammenhang zwischen der Aktivität im MCC und autonomer kardiovaskulärer Kontrolle gezeigt wurde, lässt sich dieses Ergebnis plausibel in die bisherigen Erkenntnisse einreihen (Critchley, Mathias et al. 2003, Beissner, Meissner et al. 2013). Weiterhin wurde in zwei Studien vor allem das linke dorsale Cingulum hervorgehoben (Critchley, Mathias et al. 2003, Ruiz Vargas, Sörös et al. 2016). Somit lässt sich auch die Seitendifferenzierung in der vorliegenden Studie sinnvoll erklären. Bezüglich der Zuordnung zu ACC, MCC und PCC muss beachtet werden, dass die Zuordnung in der Vergangenheit oft falsch erfolgte und beispielsweise der MCC teilweise zum ACC gerechnet wurde (Vogt 2016). Zusammenfassend lässt sich jedoch feststellen, dass das linke Cingulum in Voruntersuchungen als an der autonomen kardialen Kontrolle beteiligte Region identifiziert werden konnte und somit unser Ergebnis plausibel untermauert wird.

4.2.6 Der Hirnstamm und seine Rolle in der autonomen kardialen Kontrolle

Wie bereits einführend erläutert, befindet sich im Hirnstamm unter anderem der Nucleus tractus solitarii. Dieser modifiziert anhand der eingehenden Informationen der Barorezeptoren die efferenten sympathischen und parasympathischen Signale (Goldberger, Arora et al. 2019). Neben dem Nucleus tractus solitarii spielt die ventrale Medulla oblongata eine entscheidende Rolle in der Steuerung der kardiovaskulären Funktion (Agarwal and Calaresu 1993, Dampney 1994, Hayes, Calaresu et al. 1994, Lawrence and Jarrott 1996, Balan Júnior, Caous et al. 2004, Guo, Tjen et al. 2009). In Tierexperimenten wurde außerdem festgestellt, dass der Nucleus tractus solitarii mit dem Nucleus parabrachialis lateralis, einem weiteren Kern im Hirnstamm, verbunden ist (Fulwiler and Saper 1984, Dampney 1994). Während kardialer afferenter sympathischer Stimulation wurde gezeigt, dass Letzterer über exzitatorische Projektionen wiederum die ventrale Medulla oblongata reguliert (Guo, Longhurst et al. 2016). Somit nehmen diese Strukturen des Hirnstamms eine wichtige Rolle in der Prozessierung autonomer Reflexe ein.

Im Hinblick auf konkrete Einflüsse des Hirnstamms auf das menschliche kardiale autonome Nervensystem wurden unter anderem die RR-Fluktuationen nach verschiedenen Läsionen des Hirnstamms untersucht. Dabei wurde eine Beeinträchtigung der RR-Fluktuationen durch Schädigung des Hirnstamms deutlich (Novak, Novak et al. 1995). Korpelainen et al. schlussfolgerten aus ihren Untersuchungen mittels autonomer Reflextests nach Hirninfarkt

eine parasympathische Hypofunktion nach Infarkten des Hirnstamms (Korpelainen, Sotaniemi et al. 1994). Weiterhin konnten sie eine Assoziation zwischen verminderter HRV und Hirnstamminfarkten darstellen. Explizit galt dies jedoch nur für medulläre, nicht für pontine Infarkte (Korpelainen, Huikuri et al. 1996, Korpelainen, Sotaniemi et al. 1999). Eine weitere Studie untersuchte den mit Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck korrelierenden regionalen zerebralen Blutfluss während der Ausführung mentaler und motorischer Aufgaben. Dabei zeigte sich unabhängig von der Art der ausgeführten Aufgabe eine positive Korrelation zwischen erhöhter Herzfrequenz und gesteigerter Durchblutung der Pons. Eine solche Assoziation zwischen kardiovaskulären Veränderungen und Perfusion der Medulla oblongata konnte nicht nachgewiesen werden (Critchley, Corfield et al. 2000). Für das Mesencephalon konnte ein Zusammenhang zwischen gesteigerter Aktivität und dem Auftreten proarrhythmischer Abnormalitäten im EKG gezeigt werden (Critchley, Taggart et al. 2005). Auch im Vergleich mehrerer funktioneller Bildgebungsuntersuchungen stellte sich eine positive Korrelation zwischen der HRV und der Aktivität im Hirnstamm dar (Ruiz Vargas, Sörös et al. 2016).

Die geschilderten Ergebnisse lassen folglich für alle Teile des Hirnstamms eine Assoziation zur kardiovaskulären autonomen Steuerung vermuten. In der vorliegenden Studie zeigten sich Läsionen der Pons signifikant häufiger bei Beeinträchtigung der beiden autonomen Funktionsparameter BRS und DC. Vor allem in Bezug auf die Studie von Critchley et al., in der eine Veränderung der Herzfrequenz mit gesteigerter pontiner Durchblutung assoziiert war, reiht sich unser Ergebnis plausibel ein (Critchley, Corfield et al. 2000). Weiterhin lässt sich das Ergebnis sinnvoll erklären, da die Verschaltung der Signale der Barorezeptoren im Hirnstamm erfolgt und wir eine Assoziation zwischen Hirnstamminfarkten und beeinträchtigter Baroreflex Sensitivity nachweisen konnten (Goldberger, Arora et al. 2019).

4.2.7 Weitere signifikante Hirnareale

Der Gyrus fusiformis

Der Gyrus fusiformis, auch als okzipitotemporaler Gyrus bekannt, bildet die basale Oberfläche des Temporal- und Okzipitallappens. Er stellt die größte Komponente des menschlichen ventralen temporalen Kortex dar (Grill-Spector and Weiner 2014, Palejwala, O'Connor et al. 2020). Funktionell wird der Region eine entscheidende Rolle in der visuellen Kategorisierung zugerechnet (Weiner and Zilles 2016). Beispielsweise wurde für die Struktur eine starke Beteiligung in der Prozessierung von Informationen in Bezug auf Gesichter und Körper gezeigt (Peelen and Downing 2005, Weiner and Grill-Spector 2012, Suchan, Bauser et al. 2013, Rangarajan, Hermes et al. 2014, Rokem, Takemura et al. 2017). Weiterhin wurde

mittels Läsionsmapping eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer Aphasie und Infarkten des Temporallappens nachgewiesen (Geva, Baron et al. 2012).

Es gibt jedoch auch Anhaltspunkte für eine Beteiligung des Temporallappens in der Steuerung des autonomen Nervensystems. Napadow et al. stellten mit Hilfe funktioneller Magnetresonanztomographie eine Korrelation zwischen parasympathischen Modulationen der HRV und Aktivität im mittleren temporalen Kortex dar (Napadow, Dhond et al. 2008). Beim Vergleich des Ursprungslappens epileptischer Anfälle und dem Auftreten ichtaler Tachykardien traten Letztere häufiger bei Ursprung des Anfalls im Temporallappen als in extratemporalen Anfällen auf (Garcia, D'Giano et al. 2001, Leutmezer, Schernthaner et al. 2003, Weil, Arnold et al. 2005). Anhand eines Läsionsmappings wurde eine Korrelation zwischen Veränderungen der weißen Substanz in Temporallappen und Cingulum bei Schlafapnoepatienten und der Beeinträchtigung der BRS im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gezeigt (Chen, Huang et al. 2020). Weiterhin wurde bei Patienten mit Temporallappenepilepsie und linkem epileptischen Fokus eine Assoziation zu gesteigertem vagalen Tonus festgestellt, welche bei rechtem Fokus der Temporallappenepilepsie nicht vorlag (Dono, Evangelista et al. 2020). Schließlich konnte auch in einer Metaanalyse funktioneller Bildgebungsstudien im Hinblick auf Beeinflussung der Herzfrequenz und der HRV eine gesteigerte Aktivität sowohl in linken als auch rechten temporalen Gyri gezeigt werden (Ruiz Vargas, Sörös et al. 2016).

In der vorliegenden Arbeit konnte für die Beeinträchtigung der drei Parameter DC, RespRate und ETA ein Zusammenhang mit Läsionen im linken Gyrus fusiformis nachgewiesen werden. Der linke Gyrus fusiformis war somit das Hirnareal, das am häufigsten als signifikantes Areal im Hinblick auf autonome Funktionsstörungen identifiziert wurde. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich jeweils um das exakt gleiche Areal im Hinblick auf die MNI-Koordinaten und die Clustergröße handelte. Somit besteht die Möglichkeit, dass dort eine Überlagerung der Ischämien identischer Patienten besteht, die generell anfällig für autonome Dysfunktion waren. Es bestehen also Anhaltspunkte dafür, dass der Temporallappen Einfluss auf die Modulation des kardialen autonomen Nervensystems hat. Diese Evidenz bezieht sich jedoch nicht explizit auf den Gyrus fusiformis. Weiterhin konnte keine eindeutige Lateralisierung zu Gunsten des linken Temporallappens nachgewiesen werden. Somit muss unser Ergebnis kritisch hinterfragt werden und in weiteren Untersuchungen analysiert werden, ob der Gyrus fusiformis plausibel als autonomes Kontrollzentrum belegt werden kann.

Die Stammganglien

Die Stammganglien bestehen aus untereinander verbundenen subkortikalen Kernen, welche entscheidende Funktionen in der motorischen Planung, der Motivation und dem prozeduralen Lernen spielen (Graybiel, Aosaki et al. 1994, Hikosaka, Takikawa et al. 2000, Packard and Knowlton 2002, Yin and Knowlton 2006, Nicola 2007). Neuronale Schaltkreise, welche die Stammganglien einschließen, spielen außerdem eine Schlüsselrolle im extrapyramidalmotorischen System. Dysfunktionen dieser Schaltkreise führen unter anderem zu den neurologischen Erkrankungen Morbus Parkinson und Chorea Huntington (Albin, Young et al. 1989, DeLong and Wichmann 2007). Autonome Dysfunktion, beispielsweise gastrointestinaler, kardiovaskulärer oder thermoregulatorischer Natur, zählt oft zu den ersten Symptomen des Morbus Parkinson (Micieli, Tosi et al. 2003). Die Neurotransmitter Serotonin und Dopamin spielen sowohl in der Genese des Morbus Parkinson als auch in der Regulation des ANS eine wichtige Rolle (Cersosimo and Benarroch 2008, Benarroch 2014, Politis and Niccolini 2015). Es wurde bereits eine Beteiligung striataler Dopaminrezeptoren an der Regulation des kardiovaskulären autonomen Systems aufgezeigt (Yeh, Yang et al. 2006, van Deursen, van den Heuvel et al. 2020). Wir konnten in der vorliegenden Arbeit das linke Putamen und den linken Nucleus caudatus als Strukturen identifizieren, deren Läsionen eine Assoziation zu pathologischen Werten der autonomen Parameter MeanHR und RespRate zeigten. Da beide Hirnregionen zusätzlich in zwei Metaanalysen funktioneller Bildgebungsuntersuchungen in Bezug auf die Kontrolle des ANS gesteigerte Aktivität aufwiesen, reiht sich dieses Ergebnis plausibel in den wissenschaftlichen Kontext ein (Beissner, Meissner et al. 2013, Ruiz Vargas, Sörös et al. 2016).

Der Okzipitallappen

Abnormale Werte für die BRS und die ETA zeigten sich signifikant häufiger bei ischämischen Läsionen des rechten Okzipitallappens. Der Okzipitallappen ist der kleinste Hirnlappen der zerebralen Hemisphäre. Er enthält den primären und sekundären visuellen Kortex und ist in erster Linie für die visuelle Prozessierung verantwortlich. Somit verursachen Läsionen des okzipitalen Kortex regelhaft Gesichtsfelddefekte (Rehman and Al Khalili 2020). Es existieren kaum Studien, welche die Rolle des Okzipitallappens im autonomen Nervensystem untersuchen. Auch mehrere Metaanalysen konnten keine Assoziation zwischen dem okzipitalen Kortex und der Steuerung des autonomen Nervensystems nachweisen (Beissner, Meissner et al. 2013, Ruiz Vargas, Sörös et al. 2016, Zou, Shi et al. 2017). Unser Ergebnis kann also mit den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen nicht plausibel belegt werden und stellt deshalb ein interessantes Forschungsdesiderat für künftige Studien dar.

Der Kortikospinaltrakt

Der Kortikospinaltrakt spielt eine entscheidende Rolle in der Steuerung motorischer Funktionen, welche nach dortigen Läsionen häufig beeinträchtigt sind (Dawes, Enzinger et al. 2008, Lindenberg, Renga et al. 2010, Lo, Gitelman et al. 2010, Zhu, Lindenberg et al. 2010, Cheng, Forkert et al. 2014). Sowohl die Corona radiata superior als auch die Capsula externa der rechten Hemisphäre wurden in der vorliegenden Studie als Hirnregionen lokalisiert, deren Läsionen eine signifikante Korrelation zum Auftreten autonomer Dysfunktion zeigen. In der nicht-parametrischen Statistik ergab sich dies für die Parameter RespRate und ETA. Jedoch waren die Corona radiata superior und die Capsula externa ebenfalls häufig Areale, welche in der Subtraktionsanalyse der pathologischen von den nicht-pathologischen Überlagerungen identifiziert wurden. In der aktuellen Literatur lassen sich keine eindeutigen Belege für eine zentrale Beteiligung des Kortikospinaltrakts in der Steuerung des autonomen kardialen Nervensystems finden. Ein Erklärungsansatz für das signifikant häufigere Vorliegen dortiger Läsionen im Zusammenhang mit autonomer Dysfunktion ist die Blutversorgung der Strukturen. Sowohl die Corona radiata als auch die Capsula externa werden teilweise durch insuläre Arterien versorgt (Türe, Yaşargil et al. 2000). Somit ist eine simultane Schädigung des Kortikospinaltrakts bei insulären Infarkten und daraus resultierender autonomer Dysfunktion denkbar.

Der supplementärmotorische Kortex

Der supplementärmotorische Kortex ist im dorsomedialen frontalen Kortex lokalisiert (Picard and Strick 1996, Picard and Strick 2001). Elektrische Stimulation dieses Hirnareals löst einerseits Bewegung aus, andererseits verhindert es Aktionen und bewirkt beispielsweise Spracharrest (Fried, Katz et al. 1991). Die Aktivierung des supplementärmotorischen Kortex konnte auch während des Ausführens von Greifaufgaben nachgewiesen werden (Napadow, Dhond et al. 2008). In der vorliegenden Studie korrelierten linkshemisphärische Läsionen im supplementärmotorischen Kortex mit abnormalen Werten der DC. Beissner et al. zeigten in ihrer Metaanalyse eine Assoziation zwischen gesteigerter Aktivität im supplementärmotorischen Kortex und sympathischer Regulation (Beissner, Meissner et al. 2013). Dies stellt einen Anhaltspunkt für die Beteiligung des supplementärmotorischen Kortex an der Steuerung des ANS dar, jedoch sind weitere Untersuchungen notwendig, um unser Ergebnis zu bestätigen.

Das Corpus callosum

Das Corpus callosum ist der größte Trakt weißer Substanz im menschlichen Gehirn, welcher die beiden Hemisphären mit Millionen von durchziehenden Nervenfasern verbindet

(Devinsky and Laff 2003). Als klassische Symptome nach Infarkt des Corpus callosum werden beispielsweise Apraxie, Agraphie, Alien-Hand-Syndrome und Gangstörungen beschrieben (Giroud and Dumas 1995, Kasow, Destian et al. 2000, Suwanwela and Leelachevasit 2002). In der Literaturrecherche fanden sich keine Anhaltspunkte für eine Funktion des Corpus callosum in der Modulation des kardialen autonomen Nervensystems. Die vorliegende Studie identifizierte das Corpus callosum jedoch als Hirnregion, welches mit Abnormalitäten der Parameter DC und RespRate assoziiert ist. Aufgrund fehlender Belege in der aktuellen Literatur ist die Plausibilität dieses Ergebnisses allerdings kritisch zu hinterfragen.

4.2.8 Klinische Relevanz

Eine der Zielsetzungen der klinischen Neurokardiologie ist es, Risikopatienten für zukünftig schlechtes Outcome zu identifizieren (Shivkumar, Ajijola et al. 2016). Aus anderen Studien ist bekannt, dass Abnormalitäten der untersuchten autonomen Parameter mit einem negativen Outcome assoziiert sind (Bauer, Kantelhardt et al. 2006, Barthel, Bauer et al. 2012, Dommasch, Sinnecker et al. 2014, Sinnecker, Dommasch et al. 2016, Steger, Dommasch et al. 2020). In der vorliegenden Studie identifizierten wir Hirnregionen, welche eine signifikante Korrelation zum Vorliegen autonomer Dysfunktion zeigten. Somit ist es möglich, Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiale autonome Dysfunktion direkt nach der zerebralen Bildgebung zu identifizieren. Patienten mit Ischämien in den signifikanten Hirnregionen könnten folglich von einer intensivierten Überwachung hinsichtlich kardialer Funktionsstörungen und einer frühzeitig eingeleiteten intensiven kardiologischen Mitbehandlung profitieren.

4.3 Limitationen der vorliegenden Studie

Mögliche Kritikpunkte, welche im Zusammenhang mit dem durchgeführten Läsionsmapping und der nicht-invasiven Messung entstehen können, wurden bereits diskutiert. Die vorliegende Studie war eine monozentrische Studie. Um einen Bias durch regionale oder klinikinterne Besonderheiten zu vermeiden, ist der monozentrischen Studie eine multizentrische Studie überlegen.

Weiterhin bestand die finale Studienpopulation nur aus 90 Patienten. Um die Power der Ergebnisse zu erhöhen, ist eine größere Fallzahl nötig. Dies wäre vor allem im Hinblick auf diejenigen Hirnareale interessant, für die es bis dato keine klare wissenschaftliche Evidenz für eine autonome Beteiligung gibt. Ein weiterer Kritikpunkt an der untersuchten Studienpopulation ist der Ausschluss bestimmter Patientengruppen. Zum einen wurden wegen der Verknüpfung zum psychiatrischen Teil der Studie keine aphasischen Patienten eingeschlossen. Da Aphasien oft in Verbindung mit temporalen Infarkten auftreten, kann dies vor

allem zu einer Verzerrung der Ergebnisse im Hinblick auf Läsionen im Temporallappen geführt haben (Geva, Baron et al. 2012). Zum anderen erforderte die valide Auswertung der nicht-invasiven Messung das Vorliegen eines Sinusrhythmus (Barthel, Bauer et al. 2012). Somit konnten keine Patienten berücksichtigt werden, bei denen während der nicht-invasiven Messung ein Vorhofflimmern vorlag.

Zusätzlich war die Erhebung der Ergebnisse der vorliegenden Studie nur eine Momentaufnahme. Die Spannweite für den Zeitpunkt der nicht-invasiven Messung betrug null bis sieben Tage nach Schlaganfall, die Magnetresonanztomographie wurde zwischen null bis acht Tagen nach dem Infarkt durchgeführt. Vor allem bezüglich der nicht-invasiven Messung scheint eine Follow Up Untersuchung sinnvoll, um zu überprüfen, ob die autonomen Funktionsstörungen auch längerfristig vorliegen.

4.4 Fazit

Bereits andere Arbeiten befassten sich mit dem Thema autonomer Dysfunktion nach ischämischen Schlaganfall (Xiong, Tian et al. 2018). Daran knüpfte die vorliegende Studie mit der Fragestellung an, ob bestimmte ischämische Läsionsmuster mit spezifischen autonomen Funktionsdefekten korreliert sind. Dabei lag die Hypothese zu Grunde, dass die Hirnregionen des insulären Kortex, des präfrontalen Kortex, des cingulären Kortex und des Hirnstamms eine entscheidende Rolle in der Steuerung des kardialen autonomen Nervensystems spielen (Beissner, Meissner et al. 2013, Zou, Shi et al. 2017). Wir konnten diese Annahme insofern belegen, dass wir beide insulären Kortizes, das linke Cingulum und die Pons als signifikante autonome Regionen identifizierten. Lediglich für den präfrontalen Kortex konnte in der vorliegenden Arbeit keine Assoziation zum kardialen ANS nachgewiesen werden.

Des Weiteren zeigten Läsionen der linken Stammganglien eine signifikante Korrelation zu autonomer kardialer Dysfunktion, wofür sich im wissenschaftlichen Kontext konkordante Erkenntnisse finden. Handfeste wissenschaftliche Belege für die von uns identifizierten Areale des Gyrus fusiformis, des Okzipitallappens, des Kortikospinaltrakts, des supplementärmotorischen Kortex und des Corpus callosum fehlen hingegen.

Um die Ergebnisse zu bestätigen, ist die Vergrößerung der Studienpopulation und das Erheben von Follow Up Daten notwendig. Dies ist vor allem im Hinblick auf diejenigen Hirnregionen interessant, für welche es bisher keine ausreichende Evidenz für eine Beteiligung an der Steuerung des kardialen ANS gibt. Weiterhin stellt die Untersuchung des Ausmaßes der Beeinflussung der autonomen Parameter durch das Alter, das Infarktvolumen, die Infarktschwere und das Vorliegen von Diabetes mellitus einen interessanten Forschungsansatz dar.

Zusammenfassend konnten wir in der vorliegenden Studie sowohl für hypothetische autonome Hirnareale als auch für weitere Hirnregionen eine Assoziation zu autonomen kardialen Funktionsstörungen nachweisen. Patienten mit Läsionen in diesen Hirnarealen und folglich erhöhtem Risiko für kardiale autonome Dysfunktion könnten frühzeitig identifiziert und einer intensivierten, vornehmlich kardiologischen Mitbehandlung zugeführt werden.

5 Zusammenfassung

Hintergrund:

Patienten zeigen nach Schlaganfall häufig erhöhte Herzenzyme und kardiale Arrhythmien. Als mögliche Ursache wird eine Ischämie-bedingte Dysbalance des autonomen Nervensystems angenommen. Unklar ist allerdings, wo Hirninfarkte lokalisiert sein müssen, um eine autonome Dysbalance zu triggern. In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen den Läsionsorten in der zerebralen MRT und der Beeinträchtigung autonomer kardialer Funktionsparameter untersucht.

Methoden:

In der prospektiven Studie wurde an Patienten innerhalb von sieben Tagen nach akutem ischämischen Hirninfarkt eine simultane nicht-invasive 30-minütige Messung autonomer Biosignale durchgeführt. Anschließend wurde für die fünf autonomen Parameter BRS, DC, RespRate, ETA und MeanHR anhand der in der klinischen Routine durchgeführten zerebralen MRTs ein Läsionsmapping und nicht-parametrische Statistik angefertigt.

Ergebnisse:

Die finale Studienpopulation bestand aus 90 Patienten. Wir konnten für Läsionen mehrerer Hirnregionen eine signifikante Assoziation zum Auftreten autonomer kardialer Funktionsstörungen feststellen. Im Kontext der aktuellen Literatur sind vor allem die insulären Kortizes, der Hirnstamm, das Cingulum und die Stammganglien als zentrale autonome Strukturen zu erwähnen, welche wir bestätigen konnten. Für die weiteren identifizierten Areale wie den Gyrus fusiformis, den Okzipitallappen, den Kortikospinaltrakt, den supplementärmotorischen Kortex und das Corpus callosum gibt es keine ausreichenden Belege für die Plausibilität unserer Ergebnisse. Zusätzlich zeigte sich, dass der Anteil der Patienten mit autonomer Dysfunktion neben signifikant höheren Infarktvolumina und NIHSS-Werten bei Entlassung auch signifikant älter und häufiger an Diabetes mellitus erkrankt war.

Schlussfolgerung:

Schlaganfallpatienten mit Läsionen im Bereich der insulären Kortizes, des Hirnstamms, des Cingulums und der Stammganglien neigen zu kardialen autonomen Funktionsstörungen. Patienten mit Läsionen in diesen Hirnregionen könnten von der Überwachung bezüglich des Auftretens kardialer Funktionsstörungen und gegebenenfalls einer frühzeitigen kardiologischen Mitbetreuung profitieren.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Demographische Patientendaten	22
Tabelle 2:	Medizinische Vorgeschichte der Patienten	24
Tabelle 3:	Vorbestehende kardiologische Erkrankungen der Patienten	25
Tabelle 4:	Ursachen der ischämischen Infarkte nach der TOAST-Klassifikation	25
Tabelle 5:	NIHSS-Werte bei Aufnahme und Entlassung.....	26
Tabelle 6:	Lateralisation, Gefäßterritorien und Hirnareale der Ischämien.....	27
Tabelle 7:	Volumina der ischämischen Läsionen.....	27
Tabelle 8:	Messergebnisse der BRS.....	28
Tabelle 9:	Messergebnisse der DC.....	29
Tabelle 10:	Messergebnisse der RespRate	29
Tabelle 11:	Messergebnisse der ETA	30
Tabelle 12:	Messergebnisse der MeanHR.....	31
Tabelle 13:	Häufigkeiten pathologischer Biosignale pro Patient	32
Tabelle 14:	Vergleich der Patienten mit und ohne autonome Dysfunktion	33
Tabelle 15:	Summationsanalysen der BRS	36
Tabelle 16:	Subtraktionsanalysen der BRS	38
Tabelle 17:	Ergebnisse der nicht-parametrischen Statistik der BRS	38
Tabelle 18:	Summationsanalysen der DC.....	40
Tabelle 19:	Subtraktionsanalysen der DC	43
Tabelle 20:	Ergebnisse der nicht-parametrischen Statistik der DC.....	44
Tabelle 21:	Summationsanalysen der RespRate.....	45
Tabelle 22:	Subtraktionsanalysen der RespRate.....	48
Tabelle 23:	Ergebnisse der nicht-parametrischen Statistik der RespRate.....	49
Tabelle 24:	Summationsanalysen der ETA.....	51
Tabelle 25:	Subtraktionsanalysen der ETA.....	53
Tabelle 26:	Ergebnisse der nicht-parametrischen Statistik der ETA.....	53

Tabelle 27:	Summationsanalysen der MeanHR.....	56
Tabelle 28:	Subtraktionsanalysen der MeanHR.....	58
Tabelle 29:	Ergebnisse der nicht-parametrischen Statistik der MeanHR.....	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung der autonomen kardialen Innervation	4
Abbildung 2:	ITK-Snap Segmentierungsmaske	17
Abbildung 3:	Übersicht der medizinischen Vorgeschichte der Patienten	23
Abbildung 4:	Relative Häufigkeiten pathologischer und nicht-pathologischer Werte der autonomen kardialen Biosignale	31
Abbildung 5:	Relative Häufigkeiten der Anzahl pathologischer Biosignale pro Patient	32
Abbildung 6:	Summationsanalysen der BRS in axialen Schnitten	35
Abbildung 7:	Subtraktionsanalysen der BRS in axialen Schnitten	37
Abbildung 8:	Ergebnisse des nicht-parametrischen Mappings der BRS	39
Abbildung 9:	Summationsanalysen der DC in axialen Schnitten	41
Abbildung 10:	Subtraktionsanalysen der DC in axialen Schnitten	42
Abbildung 11:	Ergebnisse des nicht-parametrischen Mappings der DC	44
Abbildung 12:	Summationsanalysen der RespRate in axialen Schnitten.....	46
Abbildung 13:	Subtraktionsanalysen der RespRate in axialen Schnitten.....	47
Abbildung 14:	Ergebnisse des nicht-parametrischen Mappings der RespRate	48
Abbildung 15:	Summationsanalysen der ETA in axialen Schnitten.....	50
Abbildung 16:	Subtraktionsanalysen der ETA in axialen Schnitten.....	52
Abbildung 17:	Ergebnisse des nicht-parametrischen Mappings der ETA	54
Abbildung 18:	Summationsanalysen der MeanHR in axialen Schnitten	55
Abbildung 19:	Subtraktionsanalysen der MeanHR in axialen Schnitten	57
Abbildung 20:	Ergebnisse des nicht-parametrischen Mappings der MeanHR	59
Abbildung 21:	Absolute Häufigkeiten der statistisch signifikanten Hirnregionen.....	60

Literaturverzeichnis

Abdi, S., S. Oveis-Gharan, F. Sinaei and A. Ghorbani (2015). "Elevated troponin T after acute ischemic stroke: Association with severity and location of infarction." Iran J Neurol **14**(1): 35-40.

Adams, H. P., Jr., B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon and E. E. Marsh, 3rd (1993). "Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment." Stroke **24**(1): 35-41.

Agarwal, S. K. and F. R. Calaresu (1993). "Supramedullary inputs to cardiovascular neurons of rostral ventrolateral medulla in rats." Am J Physiol **265**(1 Pt 2): R111-116.

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

Ajjjola, O. A., M. Vaseghi, W. Zhou, K. Yamakawa, P. Benharash, J. Hadaya, R. L. Lux, A. Mahajan and K. Shivkumar (2013). "Functional differences between junctional and extrajunctional adrenergic receptor activation in mammalian ventricle." Am J Physiol Heart Circ Physiol **304**(4): H579-588.

Albin, R. L., A. B. Young and J. B. Penney (1989). "The functional anatomy of basal ganglia disorders." Trends Neurosci **12**(10): 366-375.

Amarenco, P., P. C. Lavallée, J. Labreuche, G. Ducrocq, J. M. Juliard, L. Feldman, L. Cabrejo, E. Meseguer, C. Guidoux, V. Adraï, S. Ratani, J. Kusmieriek, B. Lapergue, I. F. Klein, F. Gongora-Rivera, A. Jaramillo, M. Mazighi, P. J. Touboul and P. G. Steg (2011). "Prevalence of coronary atherosclerosis in patients with cerebral infarction." Stroke **42**(1): 22-29.

Ardell, J. L., P. S. Rajendran, H. A. Nier, B. H. KenKnight and J. A. Armour (2015). "Central-peripheral neural network interactions evoked by vagus nerve stimulation: functional consequences on control of cardiac function." Am J Physiol Heart Circ Physiol **309**(10): H1740-1752.

Armour, J. A., D. A. Murphy, B. X. Yuan, S. Macdonald and D. A. Hopkins (1997). "Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system." Anat Rec **247**(2): 289-298.

- Ashburner, J. and K. J. Friston (1999). "Nonlinear spatial normalization using basis functions." Hum Brain Mapp **7**(4): 254-266.
- Augustine, J. R. (1996). "Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans." Brain Res Brain Res Rev **22**(3): 229-244.
- Avants, B. B., C. L. Epstein, M. Grossman and J. C. Gee (2008). "Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain." Med Image Anal **12**(1): 26-41.
- Ay, H., W. J. Koroshetz, T. Benner, M. G. Vangel, C. Melinosky, E. M. Arsava, C. Ayata, M. Zhu, L. H. Schwamm and A. G. Sorensen (2006). "Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury." Neurology **66**(9): 1325-1329.
- Balan Júnior, A., C. A. Caous, Y. G. Yu and C. J. Lindsey (2004). "Barosensitive neurons in the rat tractus solitarius and paratrigeminal nucleus: a new model for medullary, cardiovascular reflex regulation." Can J Physiol Pharmacol **82**(7): 474-484.
- Bamford, J., P. Sandercock, M. Dennis, J. Burn and C. Warlow (1991). "Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction." Lancet **337**(8756): 1521-1526.
- Barber, M., J. J. Morton, P. W. Macfarlane, N. Barlow, G. Roditi and D. J. Stott (2007). "Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke." Cerebrovasc Dis **23**(4): 260-266.
- Barron, S. A., Z. Rogovski and J. Hemli (1994). "Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction." Stroke **25**(1): 113-116.
- Barthel, P., A. Bauer, A. Müller, K. M. Huster, J. K. Kanters, V. Paruchuri, X. Yang, K. Ulm, M. Malik and G. Schmidt (2012). "Spontaneous baroreflex sensitivity: prospective validation trial of a novel technique in survivors of acute myocardial infarction." Heart Rhythm **9**(8): 1288-1294.
- Barthel, P., A. Bauer, A. Müller, N. Junk, K. M. Huster, K. Ulm, M. Malik and G. Schmidt (2011). "Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction." Diabetes Care **34**(8): 1833-1837.
- Barthel, P., R. Schneider, A. Bauer, K. Ulm, C. Schmitt, A. Schömig and G. Schmidt (2003). "Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence." Circulation **108**(10): 1221-1226.

Barthel, P., R. Wensel, A. Bauer, A. Müller, P. Wolf, K. Ulm, K. M. Huster, D. P. Francis, M. Malik and G. Schmidt (2013). "Respiratory rate predicts outcome after acute myocardial infarction: a prospective cohort study." Eur Heart J **34**(22): 1644-1650.

Bates, E., S. M. Wilson, A. P. Saygin, F. Dick, M. I. Sereno, R. T. Knight and N. F. Dronkers (2003). "Voxel-based lesion-symptom mapping." Nat Neurosci **6**(5): 448-450.

Bauer, A., P. Barthel, A. Müller, J. Kantelhardt and G. Schmidt (2009). "Bivariate phase-rectified signal averaging--a novel technique for cross-correlation analysis in noisy nonstationary signals." J Electrocardiol **42**(6): 602-606.

Bauer, A., P. Barthel, R. Schneider, K. Ulm, A. Müller, A. Joeinig, R. Stich, A. Kiviniemi, K. Hnatkova, H. Huikuri, A. Schömig, M. Malik and G. Schmidt (2009). "Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk)." Eur Heart J **30**(5): 576-583.

Bauer, A., J. W. Kantelhardt, P. Barthel, R. Schneider, T. Mäkikallio, K. Ulm, K. Hnatkova, A. Schömig, H. Huikuri, A. Bunde, M. Malik and G. Schmidt (2006). "Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study." Lancet **367**(9523): 1674-1681.

Bauer, A., M. Malik, G. Schmidt, P. Barthel, H. Bonnemeier, I. Cygankiewicz, P. Guzik, F. Lombardi, A. Müller, A. Oto, R. Schneider, M. Watanabe, D. Wichterle and W. Zareba (2008). "Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus." J Am Coll Cardiol **52**(17): 1353-1365.

Bauer, A., A. Morley-Davies, P. Barthel, A. Müller, K. Ulm, M. Malik and G. Schmidt (2010). "Bivariate phase-rectified signal averaging for assessment of spontaneous baroreflex sensitivity: pilot study of the technology." J Electrocardiol **43**(6): 649-653.

Beauchamp, N. J., Jr., P. B. Barker, P. Y. Wang and P. C. vanZijl (1999). "Imaging of acute cerebral ischemia." Radiology **212**(2): 307-324.

Beissner, F., K. Meissner, K. J. Bär and V. Napadow (2013). "The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function." J Neurosci **33**(25): 10503-10511.

Benarroch, E. E. (2014). "Medullary serotonergic system: organization, effects, and clinical correlations." Neurology **83**(12): 1104-1111.

Boehme, A. K., C. Esenwa and M. S. Elkind (2017). "Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention." Circ Res **120**(3): 472-495.

Bonnemeier, H., G. Richardt, J. Potratz, U. K. Wiegand, A. Brandes, N. Kluge and H. A. Katus (2003). "Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability." J Cardiovasc Electrophysiol **14**(8): 791-799.

Brant-Zawadzki, M., D. Atkinson, M. Detrick, W. G. Bradley and G. Scidmore (1996). "Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) for assessment of cerebral infarction. Initial clinical experience in 50 patients." Stroke **27**(7): 1187-1191.

Brett, M., A. P. Leff, C. Rorden and J. Ashburner (2001). "Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking." Neuroimage **14**(2): 486-500.

Buckley, U., K. Shivkumar and J. L. Ardell (2015). "Autonomic Regulation Therapy in Heart Failure." Curr Heart Fail Rep **12**(4): 284-293.

Calvet, D., E. Touzé, O. Varenne, J. L. Sablayrolles, S. Weber and J. L. Mas (2010). "Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study." Circulation **121**(14): 1623-1629.

Caruana, F., M. Gerbella, P. Avanzini, F. Gozzo, V. Pelliccia, R. Mai, R. O. Abdollahi, F. Cardinale, I. Sartori, G. Lo Russo and G. Rizzolatti (2018). "Motor and emotional behaviours elicited by electrical stimulation of the human cingulate cortex." Brain **141**(10): 3035-3051.

Catani, M. and M. Thiebaut de Schotten (2008). "A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections." Cortex **44**(8): 1105-1132.

Caviness, V. S., N. Makris, E. Montinaro, N. T. Sahin, J. F. Bates, L. Schwamm, D. Caplan and D. N. Kennedy (2002). "Anatomy of stroke, Part I: an MRI-based topographic and volumetric System of analysis." Stroke **33**(11): 2549-2556.

Cechetto, D. F. and S. J. Chen (1990). "Subcortical sites mediating sympathetic responses from insular cortex in rats." Am J Physiol **258**(1 Pt 2): R245-255.

Cechetto, D. F., J. X. Wilson, K. E. Smith, D. Wolski, M. D. Silver and V. C. Hachinski (1989). "Autonomic and myocardial changes in middle cerebral artery occlusion: stroke models in the rat." Brain Res **502**(2): 296-305.

Cereda, C., J. Ghika, P. Maeder and J. Bogousslavsky (2002). "Strokes restricted to the insular cortex." Neurology **59**(12): 1950-1955.

Cersosimo, M. G. and E. E. Benarroch (2008). "Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease." Mov Disord **23**(8): 1065-1075.

Chen, H. L., C. C. Huang, H. C. Lin, C. H. Lu, P. C. Chen, K. H. Chou, M. C. Su, M. Friedman, C. P. Lin and W. C. Lin (2020). "White matter alteration and autonomic impairment in obstructive sleep apnea." J Clin Sleep Med **16**(2): 293-302.

Cheng, B., N. D. Forkert, M. Zavaglia, C. C. Hilgetag, A. Golsari, S. Siemonsen, J. Fiehler, S. Pedraza, J. Puig, T. H. Cho, J. Alawneh, J. C. Baron, L. Ostergaard, C. Gerloff and G. Thomalla (2014). "Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified rankin scale." Stroke **45**(6): 1695-1702.

Cheung, R. T. and V. Hachinski (2000). "The insula and cerebrogenic sudden death." Arch Neurol **57**(12): 1685-1688.

Chouchou, F., F. Mauguière, O. Vallayer, H. Catenoix, J. Isnard, A. Montavont, J. Jung, V. Pichot, S. Rheims and L. Mazzola (2019). "How the insula speaks to the heart: Cardiac responses to insular stimulation in humans." Hum Brain Mapp **40**(9): 2611-2622.

Christensen, H., G. Boysen, A. F. Christensen and H. H. Johannesen (2005). "Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke." J Neurol Neurosurg Psychiatry **76**(2): 269-271.

Christensen, H., H. H. Johannesen, A. F. Christensen, K. Bendtzen and G. Boysen (2004). "Serum cardiac troponin I in acute stroke is related to serum cortisol and TNF-alpha." Cerebrovasc Dis **18**(3): 194-199.

Colivicchi, F., A. Bassi, M. Santini and C. Caltagirone (2004). "Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement." Stroke **35**(9): 2094-2098.

Crinion, J., J. Ashburner, A. Leff, M. Brett, C. Price and K. Friston (2007). "Spatial normalization of lesioned brains: performance evaluation and impact on fMRI analyses." Neuroimage **37**(3): 866-875.

Critchley, H. D., D. R. Corfield, M. P. Chandler, C. J. Mathias and R. J. Dolan (2000). "Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans." J Physiol **523 Pt 1**(Pt 1): 259-270.

Critchley, H. D., C. J. Mathias, O. Josephs, J. O'Doherty, S. Zanini, B. K. Dewar, L. Cipolotti, T. Shallice and R. J. Dolan (2003). "Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence." Brain **126**(Pt 10): 2139-2152.

Critchley, H. D., P. Taggart, P. M. Sutton, D. R. Holdright, V. Batchvarov, K. Hnatkova, M. Malik and R. J. Dolan (2005). "Mental stress and sudden cardiac death: asymmetric midbrain activity as a linking mechanism." Brain **128**(Pt 1): 75-85.

Crivello, F., T. Schormann, N. Tzourio-Mazoyer, P. E. Roland, K. Zilles and B. M. Mazoyer (2002). "Comparison of spatial normalization procedures and their impact on functional maps." Hum Brain Mapp **16**(4): 228-250.

Csepe, T. A., J. Zhao, B. J. Hansen, N. Li, L. V. Sul, P. Lim, Y. Wang, O. P. Simonetti, A. Kilic, P. J. Mohler, P. M. Janssen and V. V. Fedorov (2016). "Human sinoatrial node structure: 3D microanatomy of sinoatrial conduction pathways." Prog Biophys Mol Biol **120**(1-3): 164-178.

Dampney, R. A. (1994). "Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system." Physiol Rev **74**(2): 323-364.

Dawes, H., C. Enzinger, H. Johansen-Berg, M. Bogdanovic, C. Guy, J. Collett, H. Izadi, C. Stagg, D. Wade and P. M. Matthews (2008). "Walking performance and its recovery in chronic stroke in relation to extent of lesion overlap with the descending motor tract." Exp Brain Res **186**(2): 325-333.

de Bruyne, M. C., J. A. Kors, A. W. Hoes, P. Klootwijk, J. M. Dekker, A. Hofman, J. H. van Bommel and D. E. Grobbee (1999). "Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study." Am J Epidemiol **150**(12): 1282-1288.

De Ferrari, G. M., A. Sanzo, A. Bertoletti, G. Specchia, E. Vanoli and P. J. Schwartz (2007). "Baroreflex sensitivity predicts long-term cardiovascular mortality after myocardial infarction even in patients with preserved left ventricular function." J Am Coll Cardiol **50**(24): 2285-2290.

Dekker, J. M., R. S. Crow, A. R. Folsom, P. J. Hannan, D. Liao, C. A. Swenne and E. G. Schouten (2000). "Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities." Circulation **102**(11): 1239-1244.

DeLong, M. R. and T. Wichmann (2007). "Circuits and circuit disorders of the basal ganglia." Arch Neurol **64**(1): 20-24.

Demming, T., S. Sandrock, C. Kuhn, L. Kotzott, N. Tahmaz and H. Bonnemeier (2016). "Deceleration capacity: A novel predictor for total mortality in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy." Int J Cardiol **221**: 289-293.

Devinsky, O. and R. Laff (2003). "Callosal lesions and behavior: history and modern concepts." Epilepsy Behav **4**(6): 607-617.

Dommasch, M., D. Sinnecker, P. Barthel, A. Müller, R. J. Dirschinger, A. Hapfelmeier, K. M. Huster, K. L. Laugwitz, M. Malik and G. Schmidt (2014). "Nocturnal respiratory rate predicts non-sudden cardiac death in survivors of acute myocardial infarction." J Am Coll Cardiol **63**(22): 2432-2433.

Dommasch, M., A. Steger, P. Barthel, K. M. Huster, A. Müller, D. Sinnecker, K. L. Laugwitz, T. Penzel, A. Lubinski, P. Flevari, M. Harden, T. Friede, S. Kääb, B. Merkely, C. Sticherling, R. Willems, H. V. Huikuri, A. Bauer, M. Malik, M. Zabel and G. Schmidt (2021). "Nocturnal respiratory rate predicts ICD benefit: A prospective, controlled, multicentre cohort study." EClinicalMedicine **31**: 100695.

Dono, F., G. Evangelista, V. Frazzini, C. Vollono, C. Carrarini, M. Russo, C. Ferrante, V. Di Stefano, L. P. Marchionno, M. V. De Angelis, M. Faustino, L. Bonanni, M. Onofri, S. L. Sensi and F. Anzellotti (2020). "Interictal Heart Rate Variability Analysis Reveals Lateralization of Cardiac Autonomic Control in Temporal Lobe Epilepsy." Front Neurol **11**: 842.

Duckheim, M., C. Bensch, L. Kittlitz, N. Götz, K. Klee, P. Grogga-Bada, L. Mizera, M. Gawaz, C. Zuern and C. Eick (2017). "Deceleration capacity of heart rate predicts 1-year mortality of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation." Clin Cardiol **40**(10): 919-924.

Dütsch, M., M. Burger, C. Dörfler, S. Schwab and M. J. Hiltz (2007). "Cardiovascular autonomic function in poststroke patients." Neurology **69**(24): 2249-2255.

Eckberg, D. L. and P. Sleight (1992). Human baroreflexes in health and disease, Oxford University Press.

Exner, D. V., K. M. Kavanagh, M. P. Slawnych, L. B. Mitchell, D. Ramadan, S. G. Aggarwal, C. Noullett, A. Van Schaik, R. T. Mitchell, M. A. Shibata, S. Gulamhussein, J. McMeekin, W. Tymchak, G. Schnell, A. M. Gillis, R. S. Sheldon, G. H. Fick and H. J. Duff (2007).

"Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study." J Am Coll Cardiol **50**(24): 2275-2284.

Fernández-Menéndez, S., R. García-Santiago, A. Vega-Primo, N. González Nafría, L. B. Lara-Lezama, L. Redondo-Robles, M. Montes-Montes, M. C. Riveira-Rodríguez and J. Tejada-García (2016). "Cardiac arrhythmias in stroke unit patients. Evaluation of the cardiac monitoring data." Neurologia **31**(5): 289-295.

Fiez, J. A., H. Damasio and T. J. Grabowski (2000). "Lesion segmentation and manual warping to a reference brain: intra- and interobserver reliability." Hum Brain Mapp **9**(4): 192-211.

Fink, J. N., M. H. Selim, S. Kumar, B. Voetsch, W. C. Fong and L. R. Caplan (2005). "Insular cortex infarction in acute middle cerebral artery territory stroke: predictor of stroke severity and vascular lesion." Arch Neurol **62**(7): 1081-1085.

Fried, I., A. Katz, G. McCarthy, K. J. Sass, P. Williamson, S. S. Spencer and D. D. Spencer (1991). "Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation." J Neurosci **11**(11): 3656-3666.

Fulwiler, C. E. and C. B. Saper (1984). "Subnuclear organization of the efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat." Brain Res **319**(3): 229-259.

Garcia, M., C. D'Giano, S. Estellés, R. Leiguarda and A. Rabinowicz (2001). "Ictal tachycardia: its discriminating potential between temporal and extratemporal seizure foci." Seizure **10**(6): 415-419.

Gerritsen, J., B. J. TenVoorde, J. M. Dekker, P. J. Kostense, L. M. Bouter and R. M. Heethaar (2000). "Baroreflex sensitivity in the elderly: influence of age, breathing and spectral methods." Clin Sci (Lond) **99**(5): 371-381.

Geva, S., J. C. Baron, P. S. Jones, C. J. Price and E. A. Warburton (2012). "A comparison of VLSM and VBM in a cohort of patients with post-stroke aphasia." Neuroimage Clin **1**(1): 37-47.

Ghuran, A., F. Reid, M. T. La Rovere, G. Schmidt, J. T. Bigger, Jr., A. J. Camm, P. J. Schwartz and M. Malik (2002). "Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy)." Am J Cardiol **89**(2): 184-190.

- Giroud, M. and R. Dumas (1995). "Clinical and topographical range of callosal infarction: a clinical and radiological correlation study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **59**(3): 238-242.
- Goldberger, J. J. (1999). "Sympathovagal balance: how should we measure it?" Am J Physiol **276**(4): H1273-1280.
- Goldberger, J. J., R. Arora, U. Buckley and K. Shivkumar (2019). "Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar." J Am Coll Cardiol **73**(10): 1189-1206.
- Gongora-Rivera, F., J. Labreuche, A. Jaramillo, P. G. Steg, J. J. Hauw and P. Amarenco (2007). "Autopsy prevalence of coronary atherosclerosis in patients with fatal stroke." Stroke **38**(4): 1203-1210.
- Graybiel, A. M., T. Aosaki, A. W. Flaherty and M. Kimura (1994). "The basal ganglia and adaptive motor control." Science **265**(5180): 1826-1831.
- Grill-Spector, K. and K. S. Weiner (2014). "The functional architecture of the ventral temporal cortex and its role in categorization." Nat Rev Neurosci **15**(8): 536-548.
- Guo, Z. L., J. C. Longhurst, A. L. S. C. Tjen and L. W. Fu (2016). "eIPBN neurons regulate rVLM activity through eIPBN-rVLM projections during activation of cardiac sympathetic afferent nerves." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **311**(2): R410-425.
- Guo, Z. L., A. L. S. C. Tjen, L. W. Fu and J. C. Longhurst (2009). "Nitric oxide in rostral ventrolateral medulla regulates cardiac-sympathetic reflexes: role of synthase isoforms." Am J Physiol Heart Circ Physiol **297**(4): H1478-1486.
- Hachinski, V. C., K. E. Smith, M. D. Silver, C. J. Gibson and J. Ciriello (1986). "Acute myocardial and plasma catecholamine changes in experimental stroke." Stroke **17**(3): 387-390.
- Hallstrom, A. P., P. K. Stein, R. Schneider, M. Hodges, G. Schmidt and K. Ulm (2005). "Characteristics of heart beat intervals and prediction of death." Int J Cardiol **100**(1): 37-45.
- Hasan, S. M. K. and C. A. Linte (2018). "A Modified U-Net Convolutional Network Featuring a Nearest-neighbor Re-sampling-based Elastic-Transformation for Brain Tissue Characterization and Segmentation." Proc IEEE West N Y Image Signal Process Workshop **2018**.
- Hayes, K., F. R. Calaresu and L. C. Weaver (1994). "Pontine reticular neurons provide tonic excitation to neurons in rostral ventrolateral medulla in rats." Am J Physiol **266**(1 Pt 2): R237-244.

He, L., J. Wang and W. Dong (2018). "The clinical prognostic significance of hs-cTnT elevation in patients with acute ischemic stroke." BMC Neurol **18**(1): 118.

Heinsius, T., J. Bogousslavsky and G. Van Melle (1998). "Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns." Neurology **50**(2): 341-350.

Hikosaka, O., Y. Takikawa and R. Kawagoe (2000). "Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements." Physiol Rev **80**(3): 953-978.

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

Holmes, C. J., R. Hoge, L. Collins, R. Woods, A. W. Toga and A. C. Evans (1998). "Enhancement of MR images using registration for signal averaging." J Comput Assist Tomogr **22**(2): 324-333.

Howorka, K., J. Pumpřla, J. Tamm, A. Schabmann, S. Klomfar, E. Kostineak, N. Howorka and E. Sovova (2013). "Effects of guided breathing on blood pressure and heart rate variability in hypertensive diabetic patients." Auton Neurosci **179**(1-2): 131-137.

Imholz, B. P., G. A. van Montfrans, J. J. Settels, G. M. van der Hoeven, J. M. Karemaker and W. Wieling (1988). "Continuous non-invasive blood pressure monitoring: reliability of Finapres device during the Valsalva manoeuvre." Cardiovasc Res **22**(6): 390-397.

Jänig, W. (2008). Integrative action of the autonomic nervous system: Neurobiology of homeostasis, Cambridge University Press.

Kasow, D. L., S. Destian, C. Braun, J. C. Quintas, N. J. Kagetsu and C. E. Johnson (2000). "Corpus callosum infarcts with atypical clinical and radiologic presentations." AJNR Am J Neuroradiol **21**(10): 1876-1880.

Katus, H. A., A. Remppis, F. J. Neumann, T. Scheffold, K. W. Diederich, G. Vinar, A. Noe, G. Matern and W. Kuebler (1991). "Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction." Circulation **83**(3): 902-912.

Kember, G., J. L. Ardell, K. Shivkumar and J. A. Armour (2017). "Recurrent myocardial infarction: Mechanisms of free-floating adaptation and autonomic derangement in networked cardiac neural control." PLoS One **12**(7): e0180194.

Kember, G. C., J. A. Armour and M. Zamir (2006). "Mechanism of smart baroreception in the aortic arch." Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys **74**(3 Pt 1): 031914.

Kerr, G., G. Ray, O. Wu, D. J. Stott and P. Langhorne (2009). "Elevated troponin after stroke: a systematic review." Cerebrovasc Dis **28**(3): 220-226.

Kimmerly, D. S., D. D. O'Leary, R. S. Menon, J. S. Gati and J. K. Shoemaker (2005). "Cortical regions associated with autonomic cardiovascular regulation during lower body negative pressure in humans." J Physiol **569**(Pt 1): 331-345.

Kleiger, R. E., J. P. Miller, J. T. Bigger, Jr. and A. J. Moss (1987). "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction." Am J Cardiol **59**(4): 256-262.

Kleiger, R. E., P. K. Stein, M. S. Bosner and J. N. Rottman (1992). "Time domain measurements of heart rate variability." Cardiol Clin **10**(3): 487-498.

Koennecke, H. C., W. Belz, D. Berfelde, M. Endres, S. Fitzek, F. Hamilton, P. Kreitsch, B. M. Mackert, D. G. Nabavi, C. H. Nolte, W. Pöhls, I. Schmehl, B. Schmitz, M. von Brevern, G. Walter and P. U. Heuschmann (2011). "Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit." Neurology **77**(10): 965-972.

Korpelainen, J. T., H. V. Huikuri, K. A. Sotaniemi and V. V. Myllylä (1996). "Abnormal heart rate variability reflecting autonomic dysfunction in brainstem infarction." Acta Neurol Scand **94**(5): 337-342.

Korpelainen, J. T., K. A. Sotaniemi, H. V. Huikuri and V. V. Myllylä (1996). "Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction." Stroke **27**(11): 2059-2063.

Korpelainen, J. T., K. A. Sotaniemi, A. Mäkikallio, H. V. Huikuri and V. V. Myllylä (1999). "Dynamic behavior of heart rate in ischemic stroke." Stroke **30**(5): 1008-1013.

Korpelainen, J. T., K. A. Sotaniemi, K. Suominen, U. Tolonen and V. V. Myllylä (1994). "Cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction." Stroke **25**(4): 787-792.

Krause, T., K. Werner, J. B. Fiebach, K. Villringer, S. K. Piper, K. G. Haeusler, M. Endres, J. F. Scheitz and C. H. Nolte (2017). "Stroke in right dorsal anterior insular cortex is related to myocardial injury." Ann Neurol **81**(4): 502-511.

Kumar, S., M. H. Selim and L. R. Caplan (2010). "Medical complications after stroke." Lancet Neurol **9**(1): 105-118.

La Rovere, M. T., J. T. Bigger, Jr., F. I. Marcus, A. Mortara and P. J. Schwartz (1998). "Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after

myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators." Lancet **351**(9101): 478-484.

La Rovere, M. T., A. Mortara and P. J. Schwartz (1995). "Baroreflex sensitivity." J Cardiovasc Electrophysiol **6**(9): 761-774.

La Rovere, M. T., G. D. Pinna, S. H. Hohnloser, F. I. Marcus, A. Mortara, R. Nohara, J. T. Bigger, Jr., A. J. Camm and P. J. Schwartz (2001). "Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials." Circulation **103**(16): 2072-2077.

La Rovere, M. T., G. D. Pinna, R. Maestri, A. Mortara, S. Capomolla, O. Febo, R. Ferrari, M. Franchini, M. Gnemmi, C. Opasich, P. G. Riccardi, E. Traversi and F. Cobelli (2003). "Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients." Circulation **107**(4): 565-570.

La Rovere, M. T., G. D. Pinna and G. Raczak (2008). "Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications." Ann Noninvasive Electrocardiol **13**(2): 191-207.

La Rovere, M. T., G. Specchia, A. Mortara and P. J. Schwartz (1988). "Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study." Circulation **78**(4): 816-824.

Langley, J. N. (1921). "The autonomic nervous system (Pt. I)."

Lawrence, A. J. and B. Jarrott (1996). "Neurochemical modulation of cardiovascular control in the nucleus tractus solitarius." Prog Neurobiol **48**(1): 21-53.

Leutmezer, F., C. Schernthaner, S. Lurger, K. Pötzelberger and C. Baumgartner (2003). "Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures." Epilepsia **44**(3): 348-354.

Lewek, J., J. K. Wranicz, P. Guzik, M. Chudzik, J. Ruta and I. Cygankiewicz (2009). "Clinical and electrocardiographic covariates of deceleration capacity in patients with ST-segment elevation myocardial infarction." Cardiol J **16**(6): 528-534.

Li, X., P. S. Morgan, J. Ashburner, J. Smith and C. Rorden (2016). "The first step for neuroimaging data analysis: DICOM to NIfTI conversion." J Neurosci Methods **264**: 47-56.

Lindenberg, R., V. Renga, L. L. Zhu, F. Betzler, D. Alsop and G. Schlaug (2010). "Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke." Neurology **74**(4): 280-287.

Lo, R., D. Gitelman, R. Levy, J. Hulvershorn and T. Parrish (2010). "Identification of critical areas for motor function recovery in chronic stroke subjects using voxel-based lesion symptom mapping." *Neuroimage* **49**(1): 9-18.

Lopez, A. D., C. D. Mathers, M. Ezzati, D. T. Jamison and C. J. Murray (2006). "Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data." *Lancet* **367**(9524): 1747-1757.

Lorca-Puls, D. L., A. Gajardo-Vidal, J. White, M. L. Seghier, A. P. Leff, D. W. Green, J. T. Crinion, P. Ludersdorfer, T. M. H. Hope, H. Bowman and C. J. Price (2018). "The impact of sample size on the reproducibility of voxel-based lesion-deficit mappings." *Neuropsychologia* **115**: 101-111.

Lozano, R., M. Naghavi, K. Foreman, S. Lim, K. Shibuya, V. Aboyans, J. Abraham, T. Adair, R. Aggarwal, S. Y. Ahn, M. Alvarado, H. R. Anderson, L. M. Anderson, K. G. Andrews, C. Atkinson, L. M. Baddour, S. Barker-Collo, D. H. Bartels, M. L. Bell, E. J. Benjamin, D. Bennett, K. Bhalla, B. Bikbov, A. Bin Abdulhak, G. Birbeck, F. Blyth, I. Bolliger, S. Boufous, C. Bucello, M. Burch, P. Burney, J. Carapetis, H. Chen, D. Chou, S. S. Chugh, L. E. Coffeng, S. D. Colan, S. Colquhoun, K. E. Colson, J. Condon, M. D. Connor, L. T. Cooper, M. Corriere, M. Cortinovis, K. C. de Vaccaro, W. Couser, B. C. Cowie, M. H. Criqui, M. Cross, K. C. Dabhadkar, N. Dahodwala, D. De Leo, L. Degenhardt, A. Delossantos, J. Denenberg, D. C. Des Jarlais, S. D. Dharmaratne, E. R. Dorsey, T. Driscoll, H. Duber, B. Ebel, P. J. Erwin, P. Espindola, M. Ezzati, V. Feigin, A. D. Flaxman, M. H. Forouzanfar, F. G. Fowkes, R. Franklin, M. Fransen, M. K. Freeman, S. E. Gabriel, E. Gakidou, F. Gaspari, R. F. Gillum, D. Gonzalez-Medina, Y. A. Halasa, D. Haring, J. E. Harrison, R. Havmoeller, R. J. Hay, B. Hoen, P. J. Hotez, D. Hoy, K. H. Jacobsen, S. L. James, R. Jasrasaria, S. Jayaraman, N. Johns, G. Karthikeyan, N. Kassebaum, A. Keren, J. P. Khoo, L. M. Knowlton, O. Kobusingye, A. Koranteng, R. Krishnamurthi, M. Lipnick, S. E. Lipshultz, S. L. Ohno, J. Mabweijano, M. F. MacIntyre, L. Mallinger, L. March, G. B. Marks, R. Marks, A. Matsumori, R. Matzopoulos, B. M. Mayosi, J. H. McAnulty, M. M. McDermott, J. McGrath, G. A. Mensah, T. R. Merriman, C. Michaud, M. Miller, T. R. Miller, C. Mock, A. O. Mocumbi, A. A. Mokdad, A. Moran, K. Mulholland, M. N. Nair, L. Naldi, K. M. Narayan, K. Nasser, P. Norman, M. O'Donnell, S. B. Omer, K. Ortblad, R. Osborne, D. Ozgediz, B. Pahari, J. D. Pandian, A. P. Rivero, R. P. Padilla, F. Perez-Ruiz, N. Perico, D. Phillips, K. Pierce, C. A. Pope, 3rd, E. Porrini, F. Pourmalek, M. Raju, D. Ranganathan, J. T. Rehm, D. B. Rein, G. Remuzzi, F. P. Rivara, T. Roberts, F. R. De León, L. C. Rosenfeld, L. Rushton, R. L. Sacco, J. A. Salomon, U. Sampson, E. Sanman, D. C. Schwebel, M. Segui-Gomez, D. S. Shepard, D. Singh, J. Singleton, K. Sliwa, E. Smith, A. Steer, J. A. Taylor, B. Thomas, I. M. Tleyjeh, J. A. Towbin, T. Truelsen, E. A. Undurraga, N. Venketasubramanian, L. Vijayakumar, T. Vos, G. R.

Wagner, M. Wang, W. Wang, K. Watt, M. A. Weinstock, R. Weintraub, J. D. Wilkinson, A. D. Woolf, S. Wulf, P. H. Yeh, P. Yip, A. Zabetian, Z. J. Zheng, A. D. Lopez, C. J. Murray, M. A. AlMazroa and Z. A. Memish (2012). "Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010." Lancet **380**(9859): 2095-2128.

Mäkikallio, T. H., P. Barthel, R. Schneider, A. Bauer, J. M. Tapanainen, M. P. Tulppo, G. Schmidt and H. V. Huikuri (2005). "Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era." Eur Heart J **26**(8): 762-769.

Malliani, A., M. Pagani, F. Lombardi and S. Cerutti (1991). "Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain." Circulation **84**(2): 482-492.

Manea, M. M., M. Comsa, A. Minca, D. Dragos and C. Popa (2015). "Brain-heart axis-- Review Article." J Med Life **8**(3): 266-271.

Manes, F., S. Paradiso, J. A. Springer, G. Lamberty and R. G. Robinson (1999). "Neglect after right insular cortex infarction." Stroke **30**(5): 946-948.

Mazziotta, J., A. Toga, A. Evans, P. Fox, J. Lancaster, K. Zilles, R. Woods, T. Paus, G. Simpson, B. Pike, C. Holmes, L. Collins, P. Thompson, D. MacDonald, M. Iacoboni, T. Schormann, K. Amunts, N. Palomero-Gallagher, S. Geyer, L. Parsons, K. Narr, N. Kabani, G. Le Goualher, J. Feidler, K. Smith, D. Boomsma, H. Hulshoff Pol, T. Cannon, R. Kawashima and B. Mazoyer (2001). "A four-dimensional probabilistic atlas of the human brain." J Am Med Inform Assoc **8**(5): 401-430.

McCorry, L. K. (2007). "Physiology of the autonomic nervous system." Am J Pharm Educ **71**(4): 78.

McLaren, A., S. Kerr, L. Allan, I. N. Steen, C. Ballard, J. Allen, A. Murray and R. A. Kenny (2005). "Autonomic function is impaired in elderly stroke survivors." Stroke **36**(5): 1026-1030.

Medina, J., D. Y. Kimberg, A. Chatterjee and H. B. Coslett (2010). "Inappropriate usage of the Brunner-Munzel test in recent voxel-based lesion-symptom mapping studies." Neuropsychologia **48**(1): 341-343.

Mesulam, M. M. and E. J. Mufson (1982). "Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain." J Comp Neurol **212**(1): 1-22.

Meyer, S., M. Strittmatter, C. Fischer, T. Georg and B. Schmitz (2004). "Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex." Neuroreport **15**(2): 357-361.

Micieli, G., P. Tosi, S. Marcheselli and A. Cavallini (2003). "Autonomic dysfunction in Parkinson's disease." Neurol Sci **24 Suppl 1**: S32-34.

Mochmann, H. C., J. F. Scheitz, G. C. Petzold, K. G. Haeusler, H. J. Audebert, U. Laufs, C. Schneider, U. Landmesser, N. Werner, M. Endres, B. Witzendichler and C. H. Nolte (2016). "Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients With Elevated Cardiac Troponin: The Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Study." Circulation **133**(13): 1264-1271.

Mori, S., K. Oishi, H. Jiang, L. Jiang, X. Li, K. Akhter, K. Hua, A. V. Faria, A. Mahmood, R. Woods, A. W. Toga, G. B. Pike, P. R. Neto, A. Evans, J. Zhang, H. Huang, M. I. Miller, P. van Zijl and J. Mazziotta (2008). "Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template." Neuroimage **40**(2): 570-582.

Müller, A., A. Morley-Davies, P. Barthel, K. Hnatkova, A. Bauer, K. Ulm, M. Malik and G. Schmidt (2012). "Bivariate phase-rectified signal averaging for assessment of spontaneous baroreflex sensitivity: normalization of the results." J Electrocardiol **45**(1): 77-81.

Napadow, V., R. Dhond, G. Conti, N. Makris, E. N. Brown and R. Barbieri (2008). "Brain correlates of autonomic modulation: combining heart rate variability with fMRI." Neuroimage **42**(1): 169-177.

Natelson, B. H. (1985). "Neurocardiology. An interdisciplinary area for the 80s." Arch Neurol **42**(2): 178-184.

Naver, H. K., C. Blomstrand and B. G. Wallin (1996). "Reduced heart rate variability after right-sided stroke." Stroke **27**(2): 247-251.

Nayani, S., S. E. Sreedharan, N. Namboodiri, P. S. Sarma and P. N. Sylaja (2016). "Autonomic dysfunction in first ever ischemic stroke: Prevalence, predictors and short term neurovascular outcome." Clin Neurol Neurosurg **150**: 54-58.

Neumann, A. B., K. Y. Jonsdottir, K. Mouridsen, N. Hjort, C. Gyldensted, A. Bizzi, J. Fiehler, R. Gasparotti, J. H. Gillard, M. Hermier, T. Kucinski, E. M. Larsson, L. Sørensen and L. Ostergaard (2009). "Interrater agreement for final infarct MRI lesion delineation." Stroke **40**(12): 3768-3771.

Nicola, S. M. (2007). "The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit." Psychopharmacology (Berl) **191**(3): 521-550.

Noguchi, K., T. Ogawa, A. Inugami, H. Fujita, J. Hatazawa, E. Shimosegawa, T. Okudera, K. Uemura and H. Seto (1997). "MRI of acute cerebral infarction: a comparison of FLAIR and T2-weighted fast spin-echo imaging." Neuroradiology **39**(6): 406-410.

Novak, V., P. Novak, M. deMarchie and R. Schondorf (1995). "The effect of severe brainstem injury on heart rate and blood pressure oscillations." Clin Auton Res **5**(1): 24-30.

O'Donnell, M. J., S. L. Chin, S. Rangarajan, D. Xavier, L. Liu, H. Zhang, P. Rao-Melacini, X. Zhang, P. Pais, S. Agapay, P. Lopez-Jaramillo, A. Damasceno, P. Langhorne, M. J. McQueen, A. Rosengren, M. Dehghan, G. J. Hankey, A. L. Dans, A. Elsayed, A. Avezum, C. Mondo, H. C. Diener, D. Ryglewicz, A. Czlonkowska, N. Pogosova, C. Weimar, R. Iqbal, R. Diaz, K. Yusoff, A. Yusufali, A. Oguz, X. Wang, E. Penaherrera, F. Lanas, O. S. Ogah, A. Ogunniyi, H. K. Iversen, G. Malaga, Z. Rumboldt, S. Oveisgharan, F. Al Hussain, D. Magazi, Y. Nilanont, J. Ferguson, G. Pare and S. Yusuf (2016). "Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study." Lancet **388**(10046): 761-775.

O'Donnell, M. J., D. Xavier, L. Liu, H. Zhang, S. L. Chin, P. Rao-Melacini, S. Rangarajan, S. Islam, P. Pais, M. J. McQueen, C. Mondo, A. Damasceno, P. Lopez-Jaramillo, G. J. Hankey, A. L. Dans, K. Yusoff, T. Truelsen, H. C. Diener, R. L. Sacco, D. Ryglewicz, A. Czlonkowska, C. Weimar, X. Wang and S. Yusuf (2010). "Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study." Lancet **376**(9735): 112-123.

Oppenheimer, S. M. and D. F. Cechetto (1990). "Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex." Brain Res **533**(1): 66-72.

Oppenheimer, S. M., A. Gelb, J. P. Girvin and V. C. Hachinski (1992). "Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation." Neurology **42**(9): 1727-1732.

Packard, M. G. and B. J. Knowlton (2002). "Learning and memory functions of the Basal Ganglia." Annu Rev Neurosci **25**: 563-593.

Palejwala, A. H., K. P. O'Connor, C. K. Milton, C. Anderson, P. Pelargos, R. G. Briggs, A. K. Conner, D. L. O'Donoghue, C. A. Glenn and M. E. Sughrue (2020). "Anatomy and white matter connections of the fusiform gyrus." Sci Rep **10**(1): 13489.

Parati, G., R. Casadei, A. Groppelli, M. Di Rienzo and G. Mancina (1989). "Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing." Hypertension **13**(6 Pt 1): 647-655.

Peelen, M. V. and P. E. Downing (2005). "Selectivity for the human body in the fusiform gyrus." J Neurophysiol **93**(1): 603-608.

Picard, N. and P. L. Strick (1996). "Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation." Cereb Cortex **6**(3): 342-353.

Picard, N. and P. L. Strick (2001). "Imaging the premotor areas." Curr Opin Neurobiol **11**(6): 663-672.

Politis, M. and F. Niccolini (2015). "Serotonin in Parkinson's disease." Behav Brain Res **277**: 136-145.

Randall, D. C., D. R. Brown, A. S. McGuirt, G. W. Thompson, J. A. Armour and J. L. Ardell (2003). "Interactions within the intrinsic cardiac nervous system contribute to chronotropic regulation." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **285**(5): R1066-1075.

Rangarajan, V., D. Hermes, B. L. Foster, K. S. Weiner, C. Jacques, K. Grill-Spector and J. Parvizi (2014). "Electrical stimulation of the left and right human fusiform gyrus causes different effects in conscious face perception." J Neurosci **34**(38): 12828-12836.

Reardon, M. and M. Malik (1996). "Changes in heart rate variability with age." Pacing Clin Electrophysiol **19**(11 Pt 2): 1863-1866.

Rehman, A. and Y. Al Khalili (2020). Neuroanatomy, Occipital Lobe. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing
Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.

Ricci, P. E., J. H. Burdette, A. D. Elster and D. M. Reboussin (1999). "A comparison of fast spin-echo, fluid-attenuated inversion-recovery, and diffusion-weighted MR imaging in the first 10 days after cerebral infarction." AJNR Am J Neuroradiol **20**(8): 1535-1542.

Robinson, T. G., S. L. Dawson, P. J. Eames, R. B. Panerai and J. F. Potter (2003). "Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke." Stroke **34**(3): 705-712.

Rokem, A., H. Takemura, A. S. Bock, K. S. Scherf, M. Behrmann, B. A. Wandell, I. Fine, H. Bridge and F. Pestilli (2017). "The visual white matter: The application of diffusion MRI and fiber tractography to vision science." J Vis **17**(2): 4.

Rorden, C., L. Bonilha, J. Fridriksson, B. Bender and H. O. Karnath (2012). "Age-specific CT and MRI templates for spatial normalization." Neuroimage **61**(4): 957-965.

Rorden, C. and M. Brett (2000). "Stereotaxic display of brain lesions." Behav Neurol **12**(4): 191-200.

Rorden, C. and H. O. Karnath (2004). "Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age?" Nat Rev Neurosci **5**(10): 813-819.

Ruiz Vargas, E., P. Sörös, J. K. Shoemaker and V. Hachinski (2016). "Human cerebral circuitry related to cardiac control: A neuroimaging meta-analysis." Ann Neurol **79**(5): 709-716.

Samuels, M. A. (2007). "The brain-heart connection." Circulation **116**(1): 77-84.

Scheitz, J. F., M. Endres, H. C. Mochmann, H. J. Audebert and C. H. Nolte (2012). "Frequency, determinants and outcome of elevated troponin in acute ischemic stroke patients." Int J Cardiol **157**(2): 239-242.

Scheitz, J. F., H. Erdur, K. G. Haeusler, H. J. Audebert, M. Roser, U. Laufs, M. Endres and C. H. Nolte (2015). "Insular cortex lesions, cardiac troponin, and detection of previously unknown atrial fibrillation in acute ischemic stroke: insights from the troponin elevation in acute ischemic stroke study." Stroke **46**(5): 1196-1201.

Schmidt, G., M. Malik, P. Barthel, R. Schneider, K. Ulm, L. Rolnitzky, A. J. Camm, J. T. Bigger, Jr. and A. Schomig (1999). "Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction." Lancet **353**(9162): 1390-1396.

Schwab, J. O., G. Eichner, N. Shlevkov, J. Schrickel, A. Yang, O. Balta, T. Lewalter and B. Lüderitz (2005). "Impact of age and basic heart rate on heart rate turbulence in healthy persons." Pacing Clin Electrophysiol **28 Suppl 1**: S198-201.

Seifert, C. L., E. M. Schönbach, S. Magon, E. Gross, C. Zimmer, A. Forschler, T. R. Tolle, M. Muhlau, T. Sprenger and H. Poppert (2016). "Headache in acute ischaemic stroke: a lesion mapping study." Brain **139**(Pt 1): 217-226.

Shivkumar, K., O. A. Ajijola, I. Anand, J. A. Armour, P. S. Chen, M. Esler, G. M. De Ferrari, M. C. Fishbein, J. J. Goldberger, R. M. Harper, M. J. Joyner, S. S. Khalsa, R. Kumar, R. Lane, A. Mahajan, S. Po, P. J. Schwartz, V. K. Somers, M. Valderrabano, M. Vaseghi and D. P. Zipes (2016). "Clinical neurocardiology defining the value of neuroscience-based cardiovascular therapeutics." J Physiol **594**(14): 3911-3954.

Sinnecker, D., M. Dommasch, P. Barthel, A. Müller, R. J. Dirschinger, A. Hapfelmeier, K. M. Huster, K. L. Laugwitz, M. Malik and G. Schmidt (2014). "Assessment of mean respiratory rate from ECG recordings for risk stratification after myocardial infarction." J Electrocardiol **47**(5): 700-704.

Sinnecker, D., M. Dommasch, A. Steger, A. Berkefeld, P. Hoppmann, A. Müller, J. Gebhardt, P. Barthel, K. Hnatkova, K. M. Huster, K. L. Laugwitz, M. Malik and G. Schmidt (2016). "Expiration-Triggered Sinus Arrhythmia Predicts Outcome in Survivors of Acute Myocardial Infarction." J Am Coll Cardiol **67**(19): 2213-2220.

Steger, A., M. Dommasch, A. Müller, D. Sinnecker, K. M. Huster, T. Gotzler, O. Gotzler, A. Hapfelmeier, K. Ulm, P. Barthel, K. Hnatkova, K. L. Laugwitz, M. Malik and G. Schmidt (2020). "Polyscore of autonomic parameters for risk stratification of the elderly general population: the Polyscore study." Europace.

Steger, A., A. Müller, P. Barthel, M. Dommasch, K. M. Huster, K. Hnatkova, D. Sinnecker, A. Hapfelmeier, M. Malik and G. Schmidt (2019). "Polyscore of Non-invasive Cardiac Risk Factors." Front Physiol **10**: 49.

Suchan, B., D. S. Bauser, M. Busch, D. Schulte, D. Grönemeyer, S. Herpertz and S. Vocks (2013). "Reduced connectivity between the left fusiform body area and the extrastriate body area in anorexia nervosa is associated with body image distortion." Behav Brain Res **241**: 80-85.

Suwanwela, N. C. and N. Leelachevasit (2002). "Isolated corpus callosal infarction secondary to pericallosal artery disease presenting as alien hand syndrome." J Neurol Neurosurg Psychiatry **72**(4): 533-536.

Sykora, M., J. Diedler, A. Rupp, P. Turcani and T. Steiner (2009). "Impaired baroreceptor reflex sensitivity in acute stroke is associated with insular involvement, but not with carotid atherosclerosis." Stroke **40**(3): 737-742.

Tokgözoğlu, S. L., M. K. Batur, M. A. Topçuoğlu, O. Saribas, S. Kes and A. Oto (1999). "Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death." Stroke **30**(7): 1307-1311.

Trabouisee, A. and D. K. Li (2008). "Conventional MR imaging." Neuroimaging Clin N Am **18**(4): 651-673, x.

Tsuji, H., M. G. Larson, F. J. Venditti, Jr., E. S. Manders, J. C. Evans, C. L. Feldman and D. Levy (1996). "Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study." Circulation **94**(11): 2850-2855.

Türe, U., M. G. Yaşargil, O. Al-Mefty and D. C. Yaşargil (2000). "Arteries of the insula." J Neurosurg **92**(4): 676-687.

Tzourio-Mazoyer, N., B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, B. Mazoyer and M. Joliot (2002). "Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain." Neuroimage **15**(1): 273-289.

Ulphani, J. S., J. H. Cain, F. Inderyas, D. Gordon, P. V. Gikas, G. Shade, D. Mayor, R. Arora, A. H. Kadish and J. J. Goldberger (2010). "Quantitative analysis of parasympathetic innervation of the porcine heart." Heart Rhythm **7**(8): 1113-1119.

Umetani, K., D. H. Singer, R. McCraty and M. Atkinson (1998). "Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades." J Am Coll Cardiol **31**(3): 593-601.

van Deursen, D. N., O. A. van den Heuvel, J. Booij, H. W. Berendse and C. Vriend (2020). "Autonomic failure in Parkinson's disease is associated with striatal dopamine deficiencies." J Neurol **267**(7): 1922-1930.

Vaseghi, M., K. Yamakawa, A. Sinha, E. L. So, W. Zhou, O. A. Ajijola, R. L. Lux, M. Laks, K. Shivkumar and A. Mahajan (2013). "Modulation of regional dispersion of repolarization and T-peak to T-end interval by the right and left stellate ganglia." Am J Physiol Heart Circ Physiol **305**(7): H1020-1030.

Vogt, B. A. (2016). "Midcingulate cortex: Structure, connections, homologies, functions and diseases." J Chem Neuroanat **74**: 28-46.

Vogt, B. A., D. M. Finch and C. R. Olson (1992). "Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions." Cereb Cortex **2**(6): 435-443.

Warlow, C. P. (1998). "Epidemiology of stroke." Lancet **352 Suppl 3**: Siii1-4.

Weil, S., S. Arnold, I. Eisensehr and S. Noachtar (2005). "Heart rate increase in otherwise subclinical seizures is different in temporal versus extratemporal seizure onset: support for temporal lobe autonomic influence." Epileptic Disord **7**(3): 199-204.

- Weiner, K. S. and K. Grill-Spector (2012). "The improbable simplicity of the fusiform face area." Trends Cogn Sci **16**(5): 251-254.
- Weiner, K. S. and K. Zilles (2016). "The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus." Neuropsychologia **83**: 48-62.
- Xiong, L., G. Tian, H. Leung, Y. O. Y. Soo, X. Chen, V. H. L. Ip, V. C. T. Mok, W. C. W. Chu, K. S. Wong and T. W. H. Leung (2018). "Autonomic Dysfunction Predicts Clinical Outcomes After Acute Ischemic Stroke: A Prospective Observational Study." Stroke **49**(1): 215-218.
- Xu, Y. H., X. D. Wang, J. J. Yang, L. Zhou and Y. C. Pan (2016). "Changes of deceleration and acceleration capacity of heart rate in patients with acute hemispheric ischemic stroke." Clin Interv Aging **11**: 293-298.
- Yasui, Y., C. D. Breder, C. B. Saper and D. F. Cechetto (1991). "Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat." J Comp Neurol **303**(3): 355-374.
- Yeh, T. L., Y. K. Yang, N. T. Chiu, W. J. Yao, S. J. Yeh, J. S. Wu, J. I. Chuang and S. H. Chang (2006). "Correlation between striatal dopamine D2/D3 receptor binding and cardiovascular activity in healthy subjects." Am J Hypertens **19**(9): 964-969.
- Yin, H. H. and B. J. Knowlton (2006). "The role of the basal ganglia in habit formation." Nat Rev Neurosci **7**(6): 464-476.
- Yushkevich, P. A., J. Piven, H. C. Hazlett, R. G. Smith, S. Ho, J. C. Gee and G. Gerig (2006). "User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability." Neuroimage **31**(3): 1116-1128.
- Zhang, Z. H., S. Rashba and S. M. Oppenheimer (1998). "Insular cortex lesions alter baroreceptor sensitivity in the urethane-anesthetized rat." Brain Res **813**(1): 73-81.
- Zhu, L. L., R. Lindenberg, M. P. Alexander and G. Schlaug (2010). "Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke." Stroke **41**(5): 910-915.
- Zou, R., W. Shi, J. Tao, H. Li, X. Lin, S. Yang and P. Hua (2017). "Neurocardiology: Cardiovascular Changes and Specific Brain Region Infarcts." Biomed Res Int **2017**: 5646348.

Danksagung

Mein Dank gilt zuerst meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christian Seifert für die freundliche Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Promotionsarbeit.

Außerdem danke ich meinem Mentor Herrn Dr. med. Georg Haber, der mir stets mit Rat und Tat unterstützend zur Seite stand. Großer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Benno Ikenberg und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Benedikt Wiestler für die exzellente fachliche Unterstützung, die konstruktiven Vorschläge und die rundum gute Betreuung.

Weiterhin danke ich der Arbeitsgruppe Biosignalverarbeitung der 1. Medizinischen Klinik, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Georg Schmidt und Herrn Dipl. Ing. Alexander Müller, für die Bereitstellung der von ihnen entwickelten Technologie und die Unterstützung in der Auswertung und Interpretation der gewonnenen Daten.

Zuletzt möchte ich mich von Herzen bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Sie hatten während der Erstellung dieser Dissertation stets ein offenes Ohr und begleiteten mich mit viel Geduld durch alle Höhen und Tiefen. Auch alle sprachlichen und formellen Verbesserungsvorschläge trugen maßgeblich zum Erfolg dieser Doktorarbeit bei. Erst ihre Mithilfe hat diese Dissertation möglich gemacht.

Vielen Dank!