

M. Hopman

Periphere Kreislaufadaptionen nach Querschnittslähmung

Peripheral circulation in individuals with spinal cord injury

Department of Physiology, University Medical Centre Nijmegen, The Netherlands

Zusammenfassung

Diese Übersicht stellt die peripheren Kreislaufanpassungen bei Querschnittgelähmten dar. Der periphere Kreislauf passt sich an Lähmung und Inaktivität der Beinmuskulatur an, indem der Durchmesser der A. femoralis, der hauptversorgenden Arterie des Beines, um ca. 40% abnimmt. Weiter sinkt auch die venöse Kapazität des Beines um ca. 30% und der venöse Ausflusswiderstand steigt auf ca. 140%. Weiterhin werden die Kreislaufreaktionen auf Armarbeit und elektrisch stimulierte Beinaktivität diskutiert. Bei Querschnittgelähmten unterscheiden sich die Kreislaufreaktionen (Herzfrequenz, Schlagvolumen und Herzminutenvolumen) auf Armbelastung von denen Nichtbehinderter, als Folge einer beeinträchtigten Blutumverteilung. Ursache hierfür scheint das Fehlen einer sympathischen Kontrolle unterhalb des Verletzungsniveaus zu sein, sowie das Fehlen der Muskelpumpe und/oder morphologische Adaptationen im peripheren Kreislauf. Abschließend werden noch die Gefäßanpassungen an Arm- und elektrisch stimuliertes Beintraining zusammengefasst. Nach 6 wöchigem elektrisch stimuliertem Fahrradtraining fand sich bei Querschnittgelähmten sowohl ein leichter Anstieg im Durchmesser der A. femoralis wie auch in der venösen Kapazität.

Das Kreislaufsystem des Querschnittgelähmten passt sich an Inaktivität und Lähmung im Sinne einer „Atrophie“ an. Allerdings besitzt das Kreislaufsystem selbst bei lange bestehender Lähmung und Inaktivität (über 20 Jahre) noch die Fähigkeit, an eine erhöhte körperliche Belastung zu adaptieren.

Schlüsselwörter: Dekonditionierung, körperliche Aktivität, Gefäßsystem, Elektrostimulation, Armarbeit

Einleitung

Infolge einer Rückenmarksverletzung an den Rollstuhl gefesselt zu sein, ist nicht nur mit Inaktivität und degenerativen Symptomen wie Muskelatrophie und Verlust der Knochenfestigkeit verbunden, sondern geht auch mit Veränderungen im Kreislaufsystem einher. Das Fehlen der autonomen Kontrolle durch die Zerstörung des sympathischen Nervensystems beeinträchtigt die Kreislaufregulation in Ruhe, bei körperlicher Belastung, bei Lageveränderungen und im Rahmen der Wärmeregulation (17). Außerdem ändert sich infolge der Lähmung, der Inaktivität und der Atrophie der Beinmuskulatur der Blutfluss in dieser Körperpartie, was ebenfalls langfristig mit Kreislaufveränderungen verbunden

Summary

This paper reviews peripheral circulatory adaptations to paralysis and inactivity of the legs in spinal cord-injured (SCI) patients. The peripheral circulation has adapted to paralysis and inactivity by a decrease in diameter of femoral artery, the major conduit artery to the legs, of about 40% as well as by a decrease in leg venous capacity of about 30% and an increase in venous outflow resistance to about 140%. In addition, circulatory responses to arm and electrically assisted leg exercise are discussed. In SCI individuals circulatory responses (heart rate, stroke volume and cardiac output) to arm exercise are different compared with able-bodied controls, as a result of a disturbed redistribution of blood. The disturbed blood redistribution seems to be related to the lack of sympathetic vascular control below the level of the lesion, the absence of a leg muscle pump, and/or morphologic adaptations in the peripheral circulation. Finally, vascular adaptations to arm training and electrically assisted leg exercise training are summarized. After 6 weeks of electrically stimulated leg cycling in SCI individuals a slight increase in diameter of the femoral artery as well as in venous capacity was found.

In conclusion, the circulatory system in spinal cord-injured individuals adapts to inactivity and paralysis by atrophy, however, even after many years (over 20 years) of paralysis and inactivity the circulatory system has the capacity to adapt to increased activity.

Key words: deconditioning, exercise, vasculature electrical stimulation, arm exercise

sein kann (18, 29). Diese Kreislaufveränderungen wiederum können zum Auftreten von sekundären Komplikationen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Druckbeschwerden, tiefen Venenthrombosen und Ödemen beitragen. Um das Risiko für derartige Sekundärerkrankungen zu senken und die allgemeine Gesundheit und körperliche Fitness zu fördern, wird eine regelmäßige körperliche Aktivität empfohlen. Für Querschnittsgelähmte gelten Armarbeit, elektrisch stimulierte Beinaktivität oder eine Kombination aus beidem als geeignete Belastungsform.

Im folgenden wird eine Übersicht über die peripheren Kreislaufadaptionen infolge von Lähmung und Inaktivität nach Rückenmarksverletzungen gegeben. Zusätzlich werden die akuten und langfristigen Auswirkungen von Armarbeit

und elektrostimulierter Beinbearbeitung auf die periphere Kreislaufregulation von Querschnittsgelähmten diskutiert.

Periphere Kreislaufanpassungen an Lähmung und Inaktivität

Arterielle und venöse Adaptationen

Als Folge der Inaktivität der gelähmten Beine bei tiefem Querschnitt scheint auch das Gefäßsystem zu „atrophieren“. So wurde bei verschiedenen Doppler-Echo-Untersuchungen über einen verminderten Durchmesser der A. femoralis bei

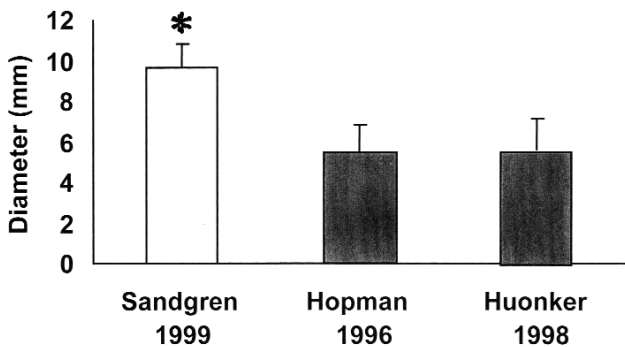


Abbildung 1: Durchmesser der A. femoralis in mm bei gesunden Kontrollpersonen (Sandgren 99) und Querschnittsgelähmten (Hopman 96, Huonker, 98) * signifikanter Unterschied

Paraplegikern berichtet (Abb. 1). *Hopman et al.* (18) fanden bei 10 männlichen Paraplegikern nach längerem Krankheitsverlauf einen Durchmesser von $5,5 \pm 1,3$ mm, während dieser bei einer alters- und gewichtsentsprechenden Kontrollgruppe $10,1 \pm 1,1$ mm betrug. *Huonker et al.* (22) beschreiben ähnliche Befunde bei 29 armtrainierten und 20 untrainierten Paraplegikern (5,5 bzw. 5,4 mm) verglichen mit Werten von ca. 9 mm für den Durchmesser der A. femoralis bei einer Kontrollgruppe. Eine aktuelle Studie von *Sandgren et al.* (28) zeigte, dass der Durchmesser der A. femoralis abhängig von Alter, Körpergröße und Geschlecht ist. Die Unterschiede zwischen Querschnittsgelähmten und Nichtbehinderten können dadurch zwar nicht erklärt werden, allerdings könnte die Ak-

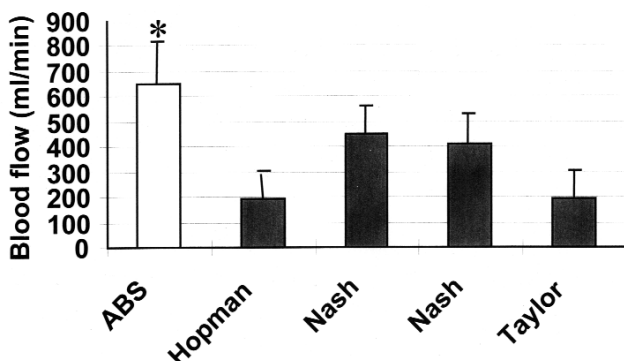


Abbildung 2: Durchblutung der A. femoralis (ml/min) bei Nichtbehinderten (ABS) aus der Studie von Hopman et al. (18) im Vergleich zu Querschnittsgelähmten (18,24,25,32). * signifikanter Unterschied

tivität der Muskeln, die von einem Blutgefäß versorgt werden, eine weitere Determinante der Gefäßgröße sein. So scheint die Lähmung der Beine bei Querschnittsgelähmten gegenüber der normalen muskulären Aktivität bei Nichtbehinderten eine wesentliche Erklärung für die oben beschriebenen Befunde zu sein.

Weiterhin beträgt die Durchblutung der A. femoralis bei Querschnittsgelähmten lediglich 30-50% derjenigen bei Nichtbehinderten (18, 24, 32) (Abb. 2). Diese reduzierte Durchblutung beruht in erster Linie auf dem geringeren Gefäßdurchmesser, während die Erythrozytengeschwindigkeit unverändert ist. Diese Kreislaufveränderungen sind vor allem Anpassungen an den geringeren Sauerstoffbedarf der gelähmten Beinmuskulatur, mit anderen Worten, die Sauerstoffbereitstellung wird auf den Sauerstoffbedarf durch funktionelle und strukturelle Gefäßveränderungen ausgerichtet. Eine Untersuchung von *Langille und O'Donnell* (23) am Kaninchen zeigte bereits 2 Wochen nachdem die Durchblutung auf 70% gedrosselt wurde eine 21%ige Abnahme des Durchmessers der A. carotis. Sie folgerten, dass diese Veränderungen strukturelle Veränderungen der Gefäßwand widerspiegeln und dass diese Studie dafür spricht, dass das Endothel von entscheidender Bedeutung für arterielle Adaptationen an langfristige Veränderungen der Durchblutungsrate ist. Die Zeitverläufe derartiger bedeutender Kreislaufveränderungen bei Inaktivität von Menschen sollten Gegenstand künftiger Untersuchungen sein.

Das Gegenteil, also ein Anstieg von Gefäßdurchmesser und Durchblutung, konnte für die Gefäße des Armes bei Paraplegikern gezeigt werden, als Zeichen einer Anpassung an den ständigen Rollstuhlantrieb. *Shenberger et al.* (31) beschrieben einen Durchmesser der A. brachialis bei Paraplegikern von $4,0 \pm 0,1$ gegenüber $3,0 \pm 0,2$ mm bei Kontrollpersonen. *Hopman et al.* (18) berichten über einen entsprechenden Durchmesser von durchschnittlich 5,0 mm bei Querschnittsgelähmten und von 4,0 mm bei Kontrollpersonen. Die Mechanismen, die diesen Veränderungen zugrundeliegen, könnten auf der Hypoxie und entsprechend chronisch erhöhten Scherkräften beruhen, die eine über das Endothel vermittelte erhöhte Freisetzung von Wachstumsfaktoren, Stickoxiden und anderen vasodilatativen Stoffen auslösen, die schließlich zu strukturellen Adaptationen der Gefäßwand führen. (1, 21). Augenscheinlich spielen eine chronisch erniedrigte oder erhöhte Durchblutung und damit verbundene Scherkräfte eine entscheidende Rolle für vaskuläre Anpassungen.

Es zeigte sich, dass die Scherkräfte, die auf das Vierfache der Erythrozytengeschwindigkeit, dividiert durch den Gefäßdurchmesser geschätzt werden, bei Querschnittsgelähmten deutlich höher als bei Kontrollpersonen liegen. Berechnungen von *Hopman et al.* (18) ergaben mittlere Scherkräfte von $91,7 \pm 29,2$ in der A. femoralis von Paraplegikern gegenüber $58,9 \pm 19,3$ bei Nichtbehinderten, während die Scherkräfte in der A. brachialis 107 ± 37 bei den Behinderten und 166 ± 53 bei den Nichtbehinderten betragen. Neuere Untersuchungen von *Schmidt-Trucksäb et al.* (29) beschreiben noch stärkere Unterschiede bezüglich der Scherrate in der A. femoralis von

Behinderten und Nichtbehinderten (ca. 20% höher bei Querschnittgelähmten). Sowohl eine hohe wie eine niedrige Scherrate waren mit einer endothelialen Dysfunktion verbunden. Hohe Scherkräfte könnten endotheliale Schäden hervorrufen und niedrige Scherraten eine erhöhte Flüssigkeitsverweildauer und vermehrten Transport von atherogenen Partikeln auslösen. Die klinischen Konsequenzen dieser veränderten Scherkräfte bei Querschnittgelähmten sind noch unbekannt.

Die venöse Seite des Gefäßsystems bei Behinderten ließ sich mit Hilfe der Dehnungsmessstreifen-Plethysmographie, wie beschrieben von *Whitney* (33) und *Brakkee* (3) untersuchen. *Frieden et al.* (9) fanden bei 12 Rückenmarksverletzten mit komplettem Querschnitt und einer mittleren Verletzungsdauer von 7 Wochen einen Abfall der venösen Kapazität von 30-40% verglichen mit alters- und gewichtsentsprechenden Kontrollpersonen. Der venöse Ausflusswiderstand war bei den Querschnittgelähmten auf ca. 130% angestiegen. Ähnliche Ergebnisse, d.h. einen Abfall der venösen Kapazität um ca. 40% und einen Anstieg des Ausflusswiderstandes auf ca. 130% im Vergleich zu Kontrollpersonen, beschrieben *Hopman et al.* (16), die 12 Langzeitverletzte (kompletter Querschnitt für mindestens 2 Jahre) untersuchten (Abb. 3).

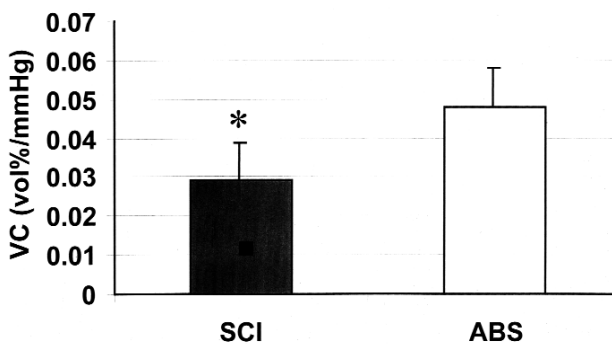


Abbildung 3: Venöse Kapazität in Vol%/mmHg bei Querschnittgelähmten (SCI) und Nichtbehinderten (ABS) (16). * signifikanter Unterschied

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass bei Rückenmarksverletzten die venöse Compliance abgefallen ist, entweder als Folge einer erhöhten Steifigkeit der Gefäßwand selber oder des Gewebes, dass die Vene im Bereich der unteren Extremitäten umgibt. Zusätzlich ist die Gesamtquerschnittsfläche des venösen Systems bei Behinderten kleiner. Dies unterstützt die Hypothese einer venösen Atrophie als Adaptation auf Lähmung und Inaktivität, und legt nahe, dass diese Anpassungen sehr schnell nach der Rückenmarksverletzung auftreten.

Frühere Studien (6, 14) ließen vermuten, dass es bei Querschnittgelähmten infolge der sympathischen Denervation und des Fehlens der Muskelpumpenfunktion (2) zu einer exzessiven Blutansammlung im gelähmten Bein kommt. Die Bedeutung des sympathischen Nervensystems für den basalen Gefäßtonus zeigt sich darin, dass eine Ausschaltung des sympathischen Nervensystems durch Denervation oder Gabe von α -Blockern zu einer 50-100%igen Zunahme des Blut-

flusses führt (8). Allerdings sprechen Ergebnisse bei Querschnittgelähmten, die keine zentral vermittelte sympathische Aktivität aufweisen, nicht für einen erhöhten Blutfluss oder exzessives Blut-Pooling. Das atrophierte arterielle System, die sehr geringe Durchblutung, die erniedrigte venöse Kapazität und Gesamtquerschnittsfläche sowie die klinisch zu beobachtenden blaugefärbten und kalten Beine bei Querschnittgelähmten, lassen Zweifel an der Existenz eines exzessiven Blutpoolings in den Beinen von Querschnittgelähmten aufkommen (17).

Die Bedeutung von körperlicher Belastung für die Adaptationen des Gefäßsystems

Um sekundären Komplikationen vorzubeugen und die körperliche Fitness und die allgemeine Gesundheit bei Querschnittgelähmten zu verbessern, wird ein regelmäßiges körperliches Training empfohlen. Für Paraplegiker sollte dies entweder Armarbeit, durch Elektrostimulation unterstützte Beinarbeit oder beides zusammen beinhalten. In dieser Arbeit sollen die peripheren Kreislaufreaktionen und -anpassungen nach Arm- und elektrostimulierter Beinarbeit diskutiert werden.

Armbelastung

Die zwei Möglichkeiten der Armarbeit für Paraplegiker bestehen in Drehkurbelarbeit und Rollstuhlantrieb. Obwohl es bekanntermaßen zwischen diesen beiden Belastungsformen Unterschiede hinsichtlich der Effektivität und der Muskelfunktion gibt, unterscheidet diese Übersicht bei der Betrachtung der unmittelbaren Reaktion und langfristigen Adaptation des Kreislaufs nicht zwischen beiden Möglichkeiten.

Akute Reaktionen

Bei Querschnittgelähmten ist die Umverteilung von Blut aufgrund des Fehlens der sympathischen Vasokonstriktion und der Muskelpumpe beeinträchtigt. So zeigten sich bei der Dehnungsmessstreifen-Plethysmographie keinerlei Änderungen des Beinvolumens während Armarbeit von Querschnittgelähmten. Im Gegensatz dazu kommt es bei Nichtbehinderten unter Armarbeit zu einem deutlichen Abfall des Beinvolumens (15). Als Folge davon zeigen Paraplegiker bei Armarbeit einen geringeren Anstieg des mittleren Ventrikelfüllungsdrucks als Nichtbehinderte. Das dadurch bedingte niedrigere Schlagvolumen bei den Querschnittgelähmten wird durch eine höhere Herzfrequenz kompensiert (17). Bei Verletzungen oberhalb T4 ist dieser Kompensationsmechanismus eingeschränkt, weil die Herzfrequenz infolge der sympathischen Denervation des Herzens 130 Schläge/min nicht überschreiten kann. Trotz der kompensatorischen Tachykardie, wird das niedrige Schlagvolumen beim Paraplegiker über ein niedrigeres maximales Herzminutenvolumen und damit verbunden einer geringeren Sauerstofftransportkapazität zum leistungslimitierenden Faktor. Zusätzlich

wird auch die geringere verfügbare Muskelmasse die maximale Sauerstoffaufnahme beschränken. Eine Studie von *Hopman et al* (20) zeigte unter verschiedenen Bedingungen, die den venösen Rückfluss unter Armarbeit verbessern sollten (Simulation der Muskelpumpe, Anwendung von negativem Druck durch Anti-G Anzüge, Arbeit in liegender Position), keine Verbesserung der peak VO_2 . Dies legt nahe, dass die Einschränkung der peak VO_2 bei diesen Probanden eher periphere als zentrale Ursachen hat.

Langfristige Adaptationen

Verschiedene Studien haben die Auswirkung von Armtraining auf die peak VO_2 untersucht und einhellig einen Anstieg nach einer gewissen Trainingsperiode berichtet (7, 19). Nur wenige dieser Studien untersuchten den Einfluss auf Kreislaufanpassungen. Als ein Resultat langfristiger Armarbeit oder des ständigen Rollstuhlantriebs steigt der Durchmesser der A. brachialis um 20-25% und die Durchblutung um 40-50% (31, 18). *Huonker et al.* (22) konnten keinen Unterschied im Durchmesser der A. femoralis zwischen einer Gruppe von Nichtsportlern und hochtrainierten (Armarbeit) Querschnittgelähmten feststellen. Dies spricht dafür, dass Armtraining die Durchblutung der Beine bei Paraplegikern nicht beeinflussen kann.

Elektrisch stimulierte Beinarbeit

Elektrisch stimulierte Beinarbeit kann in funktioneller Weise angewandt werden, z.B. beim Walking oder Radfahren, oder aber als Widerstandstraining. Die unten diskutierten Ergebnisse basieren vor allem auf elektrisch stimulierter Fahrradarbeit, eine dynamische Form der Ausdauerbelastung für Querschnittgelähmte. Der Vorteil elektrostimulierter Beinarbeit gegenüber Armarbeit beruht in der Aktivierung einer größeren Muskelmasse, was eine höhere kardiale Belastung bedingen könnte und andererseits die Aktivierung von Muskeln, die andernfalls verdammt wären zu Inaktivität und Atrophie (13, 26).

Akute Reaktionen

Eine frühe muskuläre Ermüdung ist das Hauptproblem, wenn Paraplegiker beginnen, ihre vorher inaktiven und atrophierten Beinmuskeln mit Hilfe von Elektrostimulation zu belasten. Das Überwiegen von schnellen, glykolytischen Typ II-Fasern und die geringe Durchblutung der dekonditionierten Beinmuskeln scheint eine Erklärung für diese frühe Ermüdung zu sein (12). Allerdings scheint sich durch regelmäßiges Training die Belastungslimitierung von peripheren zu zentralen Faktoren zu verlagern (11). Der Vorteil elektrostimulierter Beinarbeit kann dadurch – im Vergleich zu Armarbeit – in der Bereitstellung einer effektiveren Belastung für das kardiorespirative System beruhen – vor allem bei Tetraplegikern, die nur eine kleine Muskelmasse für willkürliche Armarbeit zur Verfügung haben.

Scremin et al. bestimmten die Auswirkung einer einzigen elektrostimulierten, unbelasteten Knieextension auf den Blutfluss (30). Sie zeigten einen stärkeren Anstieg der Durch-

blutung bei elektrostimulierter Belastung von Querschnittgelähmten als bei willkürlicher Muskelkontraktion von Nichtbehinderten. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um dosisabhängige Reaktionen des Blutflusses auf elektrostimulierte Belastung festzustellen und die Mechanismen aufzuklären, die der Kontrolle der Durchblutung bei diesen gelähmten und nicht unter Sympathikuseinfluss stehenden Extremitäten dienen.

Adaptationen

Ein Anstieg im Durchmesser der A. femoralis wurde von vielen Untersuchern berichtet. Vor kurzem zeigten *Gerrits et al* (10), dass selbst nach einem nur 6 wöchigen elektrostimulierten Fahrradtraining der Durchmesser der A. femoralis signifikant um 10-15% erhöht war (Abb. 4). Ebenso ist interes-

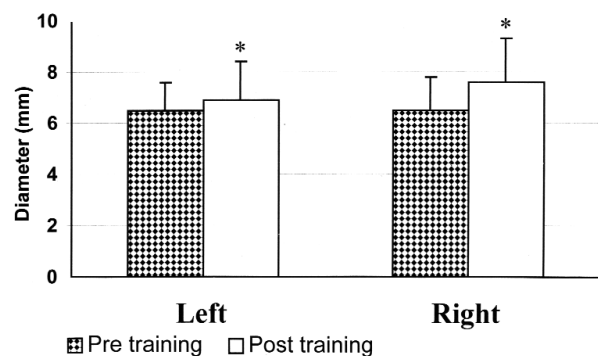


Abbildung 4: Die Auswirkung eines elektrisch unterstützten Fahrradtrainings (FES) auf den Durchmesser der A. femoralis bei Querschnittgelähmten. * signifikanter Unterschied

sant festzustellen, dass die Vergrößerung der Querschnittsfläche ebenso wie der ca. 40 prozentige Anstieg der Ruhedurchblutung in *Gerrits* Studie nur leicht niedriger liegen im Vergleich mit anderen Untersuchungen, die ein cross sectional design (trainiert versus untrainiert) verwandten (24) oder deutlich längere Trainingsperioden (von 3 Monaten bis zu einem halben Jahr) einsetzten (25, 32). Alles spricht dafür, dass sich die vaskulären Eigenschaften der unteren gelähmten Extremität bei Rückenmarksverletzten bereits kurze Zeit nach Beginn eines elektrostimulierten Beintrainings verändern können. Diese frühen Anpassungen entsprechen der bereits nach 8 wöchigem funktionellen, elektrisch stimulierten Fahrradtraining beobachteten Kapillarproliferation (4) und passen auch zu den Änderungen im Stoffwechselprofil, die bekanntermaßen innerhalb weniger Wochen nach Beginn eines Elektrostimulationstrainings auftreten (27).

Diese Anpassungen sind in erster Linie das Resultat eines erhöhten Sauerstoffbedarfs in den vorher inaktiven Muskeln. Infolge der elektrostimulierten Muskelkontraktionen entwickelt sich eine hypoxische Umgebung. Dies führt zu Vasodilatation und einem erhöhten Blutfluss. Zusätzlich aktiviert die Elektrostimulation die Muskelpumpe, die über einen mechanischen Weg die Durchblutung erhöht. Eine chronische Erhöhung des Blutflusses und gleichzeitiger Anstieg der Scherkräfte führen über die endotheliale Funktion zu strukturellen und funktionellen Adaptationen der Arterienwand.

Dieser Rückblick hat gezeigt, dass das Kreislaufsystem bei Querschnittgelähmten an die Inaktivität adaptiert und dass dieser Vorgang durch körperliche Belastung umgekehrt werden kann. Die Veränderungen, die im Kreislaufsystem dieser Individuen auftreten, demonstrieren einmal mehr die Flexibilität des menschlichen Gewebes. Bis heute war es uns nicht möglich, Unterschiede in der Kreislaufanpassung im gelähmten Gebiet von Tetra- und Paraplegikern aufzudecken. Die starken Adaptationen an Inaktivität können mit sekundären Komplikationen wie Atherosklerose, kardiale Erkrankungen, Druckbeschwerden und schlechter Wundheilung verbunden sein. Aus diesem Grunde ist körperliche Aktivität im allgemeinen und besonders für den gelähmten Teil eines Rückenmarkverletzten stark zu empfehlen. Für Tetraplegiker scheint die elektrisch stimulierte Beinarbeit zudem die einzige Möglichkeit, die zentralen Anteile des Kreislaufs effektiv zu trainieren.

Künftige Untersuchungen sollten sich direkt der Prävention der hier vorgestellten ungünstigen Kreislaufveränderungen durch frühe Interventionen während der Rehabilitation widmen. Zusätzlich sollten die Zeitverläufe und Mechanismen hinter diesen Anpassungen erforscht werden, um effektive Gegenmaßnahmen für Querschnittgelähmte entwickeln zu können.

Literatur

1. *Adair TH, Hang J, Wells ML, Magee FD, Montani JP*: Long-term electrical stimulation of rabbit skeletal muscle increases growth of paired arteries and veins. *Am J Physiol* 269 (1995) H 717-724.
2. *Beekvelt MCP, Hopman MTE, van Asten W.N.J.C.*: The effect of electrical stimulation on leg muscle pump function in spinal cord injured individuals. *Eur J Appl Physiol* 82 (2000) 510-516.
3. *Brakkee AJM, Vendrik AJH*: Strain gauge plethysmography; theoretical and practical notes on a new design. *J Appl Physiol* 21 (1966) 701-704
4. *Chilibeck PD, Jeon J, Weiss C, Bell G, Burnham R*: Histochemical changes in muscle of individuals with spinal cord injury following functional electrical stimulated exercise training. *Spinal Cord* 37 (1999) 264-268.
5. *Gnasso A, Carallo C, Irace C, Spagnuolo V, De Novara G, Mattioli PL, Pujia A*: Association between intima-media thickness and wall shear stress in common carotid arteries in healthy male subjects. *Circulation* 94 (1994) 3257-3262.
6. *Davis GM, Servedio FJ, Glaser RM, Gupta SC, Supyaprasad AG*: Cardiovascular responses to arm-cranking and FNS-induced leg exercise in paraplegics. *J Appl Physiol* 69 (1990) 671-677
7. *Davis GM, Plyley MJ, Shephard RJ*: Gains of cardiorespiratory fitness with arm-crank training in spinally disabled men. *Can J Sport Sci* 16 (1991) 64-72
8. *Delp MD*: Differential effects of training on the control of skeletal muscle perfusion. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 361-374
9. *Frieden RA, Ahn JH, Pineda HD, Minutoli F, Whelan E*: Venous plethysmography values in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 68 (1987) 427-429
10. *Gerrits HL, deHaan A, Sargeant AJ, van Langen H, Hopman MTE*: Peripheral vascular changes following electrically stimulated cycle training in people with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* (2000) In Press
11. *Gerrits HL, deHaan A, Sargeant AJ, Dallmeijer A, Hopman MTE*: Altered contractile properties of the quadriceps muscle in people with spinal cord injury following functional electrical stimulated cycle training. *Spinal Cord* 38 (2000) 214-223.
12. *Gerrits HL, de Haan A, Hopman MTE, Woude van der, LHV, Jones, DA, Sargeant AJ*: Contractile properties of the quadriceps muscle in individuals with spinal cord injury. *Muscle & Nerve* 229 (1999) 1249-1256.
13. *Glaser RM*: Functional neuromuscular stimulation. Exercise conditioning of spinal cord injured patients. *Int J Sports Med* 15 (1994) 142-148.
14. *Hopman MTE, Oeseburg B, Binkhorst RA*: Cardiovascular responses in paraplegic subjects during arm exercise. *Eur J Appl Physiol* 65 (1992) 73-78.
15. *Hopman MTE, Verheijen PHE, Binkhorst RA*: Volume changes in the legs of paraplegic subjects during arm exercise. *J Appl Physiol* 75 (1993) 2079-2083.
16. *Hopman MTE, Nommensen MS, van Asten W.N.J, Oeseburg B, Binkhorst R*: Properties of the venous vascular system in the lower extremities of individuals with paraplegia. *Paraplegia* 32 (1994) 810-816.
17. *Hopman MTE*: Circulatory responses during arm exercise in individuals with paraplegia. *Int J Sports Med* 15 (1994) 126-131.
18. *Hopman MTE, van Asten W.N.J.C, Oeseburg B*: Changes in blood flow in the common femoral artery related to inactivity and muscle atrophy in individuals with long-standing paraplegia. *Adv Exp Med Biol* (1996) 379-383.
19. *Hopman MTE, Dallmeijer A J, Snoek G, van der Woude LHV*: The effect of training on cardiovascular responses to arm exercise in individuals with tetraplegia. *Eur J of Appl Physiol* 74 (1996) 172-179.
20. *Hopman MTE, Dueck C, Monroe MB, Philips WT, Skinner JS*: Maximal performance in individuals with a spinal cord injury. *Int J Sports Med* 19 (1998) 98-103.
21. *Hudlicka O, Price S*: The role of blood flow and/or muscle hypoxia in capillary growth in chronically stimulated fast muscles. *Pflügers Arch* 417 (1990) 67-72.
22. *Huonker M, Schmid A, Soricter S, Schmidt-Trucksäss A, Mrosek P, Keul J*: Cardiovascular differences between sedentary and wheelchair-trained subjects with paraplegia. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 609-613
23. *Langille BL, O'Donnell F*: Reductions in arterial diameter produced by chronic decrease in blood flow are endothelium dependent. *Science* 231 (1986) 405-407
24. *Nash MS, Montalvo BM, Applegate B*: Lower extremity blood flow and responses to occlusion ischemia differ in exercise-trained and sedentary tetraplegic persons. *Arch Phys Med Rehabil* 77 (1996) 1260-1265.
25. *Nash MS, Jacobs PL, Montalvo BM, Klose KJ, Guest RS, Needham-Shropshire BM*: Evaluation of a training program for persons with SCI paraplegia using the Parastep 1 ambulation system: part 5. Lower extremity blood flow and hyperemic responses to occlusion are augmented by ambulation training. *Arch Phys Med Rehabil* 78 (1997) 808-814.
26. *Nash MS*: Exercise reconditioning of the heart and peripheral circulation after spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehab* 5 (1998) 1-15.
27. *Salmans S, Henriksson J*: The adaptive response of skeletal muscle to increased use. *Muscle Nerve* 4 (1981) 94-105.
28. *Sandgren T, Sonesson B, Ahlgren R, Lanne TAD*: The diameter of the common femoral artery in healthy human: influence of sex, age, and body size. *J Vasc Surg* 29 (1999) 503-510
29. *Schmidt-Trucksäss A, Schmid A, Brunner C, Scherer N, Zach G, Keul J, Huonker M*: Arterial properties of the carotid and femoral artery in endurance trained and paraplegic subjects. *J Appl Physiol* 895 (2000) 1956-1963.
30. *Scremin OU, Cuevas-Trisan RL, Scremin E, Brown CV, Mandelkern MA*: Functional electrical stimulation effect on skeletal muscle blood flow measured with H₂¹⁵O positron emission tomography. *Arch Phys Med Rehabil* 79 (1998) 641-646
31. *Shenberger JS, Leaman GJ, Neumyer MM, Musch TI, Sinoway LI*: Physiologic and structural indices of vascular function in paraplegics. *Med Sci Sports Exerc* 22 (1990) 96-101.
32. *Taylor PN, Ewins DJ, Fox B, Grundy D, Swain ID*: Limb blood flow, cardiac output and quadriceps muscle bulk following spinal cord injury and the effect of training for the Odstock functional electrical stimulation standing system. *Paraplegia* 31 (1993) 303-310.
33. *Whitney RJ*: The measurement of volume changes in human limbs. *J Physiol* 121 (1953) 1-27.

Anschrift der Verfasserin:

MTE Hopman MD, PhD

Department of Physiology, University Medical Centre Nijmegen

PO Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands

Fax: 0031/243540535

e-mail: M.Hopman@fysio.kun.nl

Deutsche Übersetzung : U. Künstlinger