Klinik für Neurologie

Universitätsklinikum Ulm

Prof. Dr. med. A. C. Ludolph

Analyse von Entzündungsparametern im Rahmen der Routinediagnostik in der Akutphase des Schlaganfalls

Eine retrospektive Kohortenstudie der Stroke Unit der Neurologischen Universitätsklinik Ulm

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Katja Müller

Osnabrück

2011

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

Gutachter: 1. Prof. Dr. Bernhard Landwehrmeyer

2. Prof. Dr. Daniel Walcher

Datum der Promotion: 09.12.2011

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS II

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS III

1 EINLEITUNG 1

1.1 DEFINITION DES SCHLAGANFALLS 1

1.2 EPIDEMIOLOGIE DES SCHLAGANFALLS 1

1.3 EINTEILUNG DER SCHLAGANFÄLLE 2

1.4 RISIKOFAKTOREN DES AKUTEN SCHLAGANFALLS 4

1.5 „TIME IS BRAIN“ - SPEZIELLE DIAGNOSTIK UND THERAPIE DES SCHLAGANFALLS AUF DER STROKE UNIT 6

1.6 PATHOPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DES ISCHÄMISCHEN SCHLAGANFALLS: BEDEUTUNG DER LOKALEN INFLAMMATORISCHEN REAKTION 9

1.7 SYSTEMISCHE INFLAMMATORISCHE ANTWORT NACH ISCHÄMISCHEM SCHLAGANFALL 13

1.8 FRAGESTELLUNG 18

2 MATERIAL UND METHODIKEN 19

2.1 DURCHFÜHRUNG DER AKTENANALYSE 19

2.2 DATENERFASSUNG 21

2.3 STATISTISCHE METHODEN 24

3 ERGEBNISSE 27

3.1 BASALE EPIDEMIOLOGIE DER STICHPROBE 27

3.2 ENTZÜNDUNGSPARAMETER IN DER STICHPROBE 29

3.3 ENTZÜNDUNGSPARAMETER UND EREIGNISART 33

3.4 ENTZÜNDUNGSPARAMETER UND LÄSIONSLOKALISATION BEI ISCHÄMISCHEM SCHLAGANFALL 36

3.5 ENTZÜNDUNGSPARAMETER UND AUSPRÄGUNG VON SYMPTOMATIK UND FUNKTIONELLER BEEINTRÄCHTIGUNG 39

3.6 ENTZÜNDUNGSPARAMETER UND 90-TAGE-MORTALITÄT 42

3.7 CHARAKTERISIERUNG DER TEILSTICHPROBE MIT CEREBRALER ISCHÄMIE NACH ÄTIOLOGIE UND RISIKOPROFIL 44

4 DISKUSSION 48

4.1 DISKUSSION DER METHODEN 48

4.2 AUSPRÄGUNG DER ENTZÜNDUNGSPARAMETER IN DER STUDIENPOPULATION 52

4.3 ENTZÜNDUNGSPARAMETER UND SCHLAGANFALLCHARAKTERISTIKA 53

4.4 ENTZÜNDUNGSPARAMETER UND VERLAUFSMORTALITÄT 59

5 ZUSAMMENFASSUNG 61

6 LITERATURVERZEICHNIS 63

ANHANG 72

DANKSAGUNG 82

CURRICULUM VITAE 83

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACA	Arteria centralis anterior
aHT	arterielle Hypertonie
ANOVA	Analysis of Varianz
APP	Akute-Phase-Protein
APR	Akute-Phase-Reaktion
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BSG	Blutkörperchen-Senkungs-Geschwindigkeit
BI	Barthel Index
BSR	Blutkörperchen- Senkungs-Reaktion
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DM	Diabetes mellitus
DWI	Diffusionswichtung
GFAP	glial fibrillary acidic protein
IL-1	Interleukin 1
iNOS	inducible nitric oxide synthase
GFAP	glial fibrillary acidic protein
LOX	Lipooxygenasen
LT	Leukotrien
M.A.P.S.S.	Mehrwinkelstreu-Depolarisationsverfahren
MCA	arteria centralis media
MCH	major histocompatibility complex
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MIP-1α	Marcophage inflammatory protein-1α
MRT	Magnetresonaztomographie
MW	Mittelwert
MWU-Test	Mann-Whitney-U-Test
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OR	Odds Ratio
PCA	arteria centralis posterior
PETIA	partikelverstärkte Tubidimetrie- Immuno- Assay

PG	Prostaglandin
PLA2	Phospholipase A2
PLC	Phospholipase C
RKU	Rehabilitationskrankenhauses Ulm
PWI	Perfusionswichtung
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SAA	Serum- Amyloid- A
SAE	subkortikale arteriosklerotische Encephalopathie
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler (Standard Error)
S/L-Ratio-Quotient	Segmentkernige/ Lymphozyten
TIA	transistorische ischämische Attacke
TLR4	Toll- like receptor 4
TNF-α	Tumornekrosefaktor-α
TGF-β	Transforming growth faktor-β
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
WHO	World Health Organisation

1 EINLEITUNG

1.1 Definition des Schlaganfalls

Als „Schlaganfall“ wird eine akut bis subakut auftretende Symptomatik einer fokalen oder globalen cerebralen Funktionsstörung vaskulärer Genese bezeichnet [45]. Ein Schlaganfall kann durch eine **cerebrale Ischämie** (Inzidenz ca. 80%) oder eine **intracerebrale bzw. subarachnoidale Blutung** (Indzidenz ca. 20%) ausgelöst werden [45, 61].

Vom ischämischen Schlaganfall ist definitionsgemäß die **transitorische ischämische Attacke (TIA)** als flüchtige fokale Durchblutungsstörung (eines Hirnabschnittes oder der Retina) abzugrenzen, bei der lediglich eine kurze Episode neurologischer Dysfunktion auftritt (< 24 Stunden) und keine nachweisbare morphologische Läsion verursacht [4, 95]. Nach einem neuen Vorschlag der *TIA Working Study Group* wird sogar ein wesentlich engerer Zeitrahmen von nur 1 Stunde zu Grunde gelegt; in jedem Fall stellt dabei das wesentliche Kriterium zur Abgrenzung gegenüber einem Infarkt das Fehlen einer fassbaren Läsion in empfindlichen bildgebenden Verfahren dar [108].

1.2 Epidemiologie des Schlaganfalls

Der Schlaganfall gehört zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland und ist eine der führenden Ursachen von Morbidität und Mortalität weltweit [69, 70].

Er steht mit 62.727 Todesfällen (ca. 8%) auf Platz 3 der deutschen Todesursachenstatistik [87].

Die Inzidenz bei TIAs beträgt ca. 50/100000 Einwohner pro Jahr für ischämische Schlaganfälle liegt sie bei 160 – 240/100000 Einwohner [61, 71, 103].

Die Inzidenz des Schlaganfalls nimmt mit steigendem Lebensalter zu, etwa die Hälfte der Patienten ist über 70 Jahre alt [59, 71]. Männer sind in fast allen Altersstufen häufiger betroffen, nur in der Altersgruppe über 85 Jahre erkranken und sterben mehr Frauen am Schlaganfall und seinen Folgen. [31, 59, 61]. Die Mortalität nach einem Jahr liegt bei durchschnittlich 25%, ist jedoch je nach Ätiologie bzw. -Subtypen sehr variabel [59, 71]. Der Schlaganfall ist die häufigste Ursache dauerhafter Behinderung und damit in den Industrieländern die teuerste

Krankheit überhaupt [12, 71]. Aufgrund der Häufigkeit stellen die Kosten für Akutbehandlung, Rehabilitation und Folgekosten für die Therapie bedeutsame Ausgaben im Gesundheitswesen dar [12, 71]. Etwa die Hälfte der Folgekosten sind indirekte Kosten durch den Ausfall der Produktivität der Betroffenen [12, 71].

1.3 Einteilung der Schlaganfälle

Die Klassifikation der ischämischen Schlaganfälle in Subtypen erfolgt in der Regel nach dem zeitlichen Verlauf sowie nach der Ätiologie [1, 2], die der hämorrhagischen Schlaganfälle (Blutungen) rein nach der Ätiologie. [45, 95]. Die Einteilung ist in jedem Fall wesentlich für die weitere prognostische Abschätzung, die Akuttherapie sowie die spätere Sekundärprävention.

1.3.1 Einteilung nach dem zeitlichen Verlauf

Nach dem zeitlichen Verlauf von Auftreten und Symptomentwicklung werden bei cerebralen Ischämien unterschieden [1, 3, 4, 71].

Kompletter Insult: Hier liegt ein klinisch bleibendes neurologisches Defizit mit allenfalls später und dann häufig unvollständiger Rückbildung der initialen neurologischen Symptome vor.

Progredienter Insult: Hier nehmen die neurologischen Symptome innerhalb von 24 Stunden an Schwere zu bzw. neue Symptome treten zusätzlich auf.

TIA (s. o.): Bei der TIA handelt es sich um eine flüchtige cerebrale Ischämie ohne morphologisches Defizit mit vollständiger Rückbildung der neurologischen Symptome nach spätestens 24 Stunden, meistens bereits nach Minuten bis zu einer Stunde.

1.3.2 Einteilung nach der Ätiologie

Bei der cerebralen Ischämie wird ätiologisch generell unterteilt nach Makro- bzw. Mikroangiopathie (arteriosklerotischer Thrombose bzw. arterio-arterieller Embolie), kardialer Embolie sowie selteneren Ursachen wie (traumatischer oder spontaner) Gefäßdissektion, cerebraler Vaskulitis und Koagulopathien [1, 2]. Ischämische Schlaganfälle werden als kryptogen bezeichnet, wenn eine Ursache i. R. der Routine- oder erweiterten Diagnostik nicht ermittelt werden kann [1, 2]. Eine

Übersicht über diagnostische Kriterien der unterschiedlichen Ätiologien gemäß des Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) [1, 2] wie sie in Stroke Units heute Anwendung finden und auch der vorliegenden Arbeit zu Grunde liegen, gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: TOAST- Kriterien zur ätiologischen Klassifikation ischämischer Schlaganfälle

Ätiologie	**Kriterien**
Makroangiopathie	- Nachweis einer Stenose im zuführenden Gefäß von mehr als 50% - **und** kein Anhalt für eine kardiale Embolіequelle
Mikroangiopathie	- klinische Zeichen eines lakunären Syndroms ohne Zeichen einer kortikalen Dysfunktion <u>Einteilung:</u> 1.) rein motorisches Syndrom – pure motor stroke 2.) rein sensibles Syndrom – pure sensory stroke 3.) ataktische Hemiparese 4.) dysarthria-clumsy hand syndrome - kein Nachweis eines Infarkt es von mehr als 15mm Durchmesser in der Bildgebung - Ausschluß von Makroangiopathie und kardialer Embolіequelle
Kardiale Embolie	- Nachweis mindestens einer möglichen kardialen Ursache für Embolusbildung - Infarkte in mehreren Stromgebieten stützen hierbei die Diagnose
Konkurrierende Mechanismen	- Mindestens zwei mögliche Ätiologien für das aktuelle Ereignis <u>Beispiel:</u> gleichzeitiges Vorliegen von Vorhofflimmern (kardiale Embolіequelle) und ipsilateraler Stenose im zuführenden Gefäß (Makroangiopathie) und dennoch nur Nachweis eine Infarktes > 15 mm Durchmesser in der Bildgebung (mögliche Mikroangiopathie)
Dissektion	- <u>spontan:</u> In der Bildgebung nachgewiesene Dissektion bei Ausschluß anderer Ursachen und ohne anamnestischen Hinweis auf ein auslösendes Ereignis - <u>traumatisch:</u> Nachweis einer Dissektion in den Zusatzuntersuchungen mit vorangegangenem Trauma
Vaskulitis	- Klinisch und laborchemischer Nachweis einer Vaskulitis - **und** Ausschluss anderer Mechanismen
Koagulopathie	Laborchemischer Nachweis einer Koagulopathie
Unklare Ursache (kryptogen)	Trotz vollständiger Untersuchung kein Nachweis einer Ursache
Unvollständige Untersuchung	Nicht alle nötigen Untersuchungen wurden durchgeführt, daher blieb die Ätiologie unklar

1.4 Risikofaktoren des akuten Schlaganfalls

Für das Auftreten eines akuten Schlaganfalls existiert eine Vielzahl von vaskulären Risikofaktoren, die einzeln oder kumulativ wirksam werden können und die sich auch aus den obigen ätiologischen Überlegungen ergeben [1, 2, 45]. Ziel der Primär- und Sekundärprävention ist deren strikte Kontrolle bzw. Reduktion. Neben therapeutisch beeinflussbaren existieren auch nicht beeinflussbare Risikofaktoren, wie Alter, männliches Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und genetische Disposition [45]. Im Folgenden sollen die einzelnen beeinflussbaren und gesicherten Risikofaktoren sowohl für ischämische als auch hämorrhagische Schlaganfälle benannt werden.

1.4.1 Vaskuläre Risikofaktoren (Makro- und Mikroangiopathie)

Arterielle Hypertonie: Die arterielle Hypertonie ist in linearer Korrelation der Höhe des systolischen und diastolischen Blutdrucks mit dem Risikograd der wichtigste arteriosklerotischer Risikofaktor (ebenso wie auch für die Hirnblutung, s. u.). Einen weiteren wesentlichen Risikofaktor stellt das Zigarettenrauchen dar mit einem ebenfalls linearen Zusammenhang mit der Anzahl täglich gerauchter Zigaretten. Diabetes mellitus: Bei Menschen mit Diabetes mellitus steigt das Risiko eines Hirninfarktes unabhängig vom Vorliegen weiterer Risikofaktoren (was beim Diabetiker häufig der Fall ist) um den Faktor 2-3 an. Durch diätetische Maßnahmen sowie Reduktion des Körpergewichts und sportliche Betätigung kann der Blutzucker in vielen frühen Fällen bereits normalisiert werden. Erst bei Scheitern solcher Maßnahmen ist ein medikamentöses Vorgehen notwendig.
Fettstoffwechselstörungen und Adipositas: Hier liegen bisher nur wenige Untersuchungen zum unabhängigen Risiko vor, jedoch besteht hier bekanntermaßen eine häufige Koinzidenz mit anderen vaskulären Risikofaktoren.

1.4.2 Risikofaktoren der kardialen Embolie

Vorhofflimmern: Der wichtigste Risikofaktor für eine kardiale Hirngefäßembolie ist die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern wurde der Schlaganfall mit 75%-iger Wahrscheinlichkeit durch einen Embolus aus dem linken Herzvorhof verursacht. Bereits intermittierendes Vorhofflimmern geht mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einher.

Endokarditis: Ein hohes Risiko stellen auch bakterielle sowie andere Endokarditiden dar. Bei jedem zweiten Patienten werden kardiale Embolien in den großen Kreislauf verschleppt, am häufigsten ins Gehirn.

Herzklappenerkrankungen und Herzoperationen: Dabei verdoppelt sich das Schlaganfallrisiko bei Verkalkung an der Mitralklappe, und es steigt um das Fünffache an, wenn gleichzeitig Vorhofflimmern vorliegt. Auch Herzoperationen, v. a. bei Zustand nach Herzklappenersatz und Myokardrevaskularisation, gehen mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einher.

Myokardinfarkt: Innerhalb von 5 Jahren nach Herzinfarkt beträgt das Risiko für eine Hirnembolie ca. 8%. Das Risiko steigt v. a. bei Patienten mit ausgedehntem Infarkt sowie höhergradiger Herzinsuffizienz.

Strukturelle Herzerkrankungen: Ein erhöhtes Schlaganfallrisiko besteht auch bei Kardiomyopathien, offenem Foramen ovale und Herztumoren.

1.4.3 Risikofaktoren der spontanen intracerebralen Blutung

Arterielle Hypertonie: Hauptrisikofaktor für eine Hirnblutung ist die arterielle Hypertonie. Das Risiko einer Hirnblutung nimmt linear mit der Höhe des Blutdrucks zu.

Alkoholmissbrauch: Abhängiger oder missbräuchlicher Alkoholkonsum wird für über 10% der intrazerebralen Blutungen verantwortlich gemacht und übertrifft bei Alkoholkonsum von über 100 g/Tag noch das Risiko der Hypertonie. Eine wesentliche Rolle spielen hierbei durch Leberzirrhose ausgelöste Gerinnungsstörungen, Mikrotraumen, toxische Gefäßschäden und Blutzuckerentgleisungen.

Antikoagulanzientherapie: Etwa 10% der intrazerebralen Blutungen sind iatrogen durch antikoagulatorische Therapie bedingt.

Andere Ursachen: Neben den genannten Faktoren spielen noch das Vorliegen einer Amyloidangiopathie sowie seltene Ursachen eine Rolle, wie etwa Hirntumoren und –metastasen sowie Angiome.

1.5 „Time is brain“ - Spezielle Diagnostik und Therapie des Schlaganfalls auf der Stroke Unit

Zeit ist der wichtigste Faktor in der Behandlung des akuten Schlaganfalls, vor allem in den ersten Stunden nach Auftreten der Symptome [50, 71]. Schlaganfallpatienten sind immer als medizinischer Notfall zu betrachten und sollten unverzüglich auf eine spezialisierte Schlaganfallstation (Stroke Unit) gebracht werden [50, 71, 78].

1.5.1 Schlaganfalldiagnostik

Im Anschluss an die klinisch-neurologische Untersuchung und Akutversorgung des Patienten sollte bereits bei Verdacht auf einen Schlaganfall ohne Verzögerung eine Computertomographie oder, falls verfügbar, eine Kernspintomographie (MRT) des Gehirns durchgeführt werden [50, 71, 78, 88]. Ziele sind einerseits die Differenzialdiagnose zwischen Ischämie und Blutung bzw. anderen Ursachen (z. B. Tumor) und andererseits die Bestimmung von Lokalisation, Ausdehnung und Alter des Insults bzw. Geschehens (siehe auch Abb. 1) [17, 25, 50, 78, 82]. Zur Ursachenklärung erfolgen parallel verschiedene Laboruntersuchungen wie Blutbild, C-reaktives Protein (CRP), Elektrolyte, Blutzucker, Blutfette, Leber- und Nierenwerte sowie Gerinnungsparameter etc. In jedem Fall sollte zeitnah eine neurosonologische Gefäßdiagnostik (Carotis- und Vertebralisdoppler-Untersuchung inklusive Farbduplex) zum Nachweis oder Ausschluss von extrakraniellen Gefäßveränderungen durchgeführt werden [71]. Eine kardiologische Abklärung mittels EKG, ggf. Langzeit-EKG und eine (je nach Verdacht möglichst auch transösophageale) Echokardiographie ist ebenfalls obligat [17, 25, 50, 78, 82].

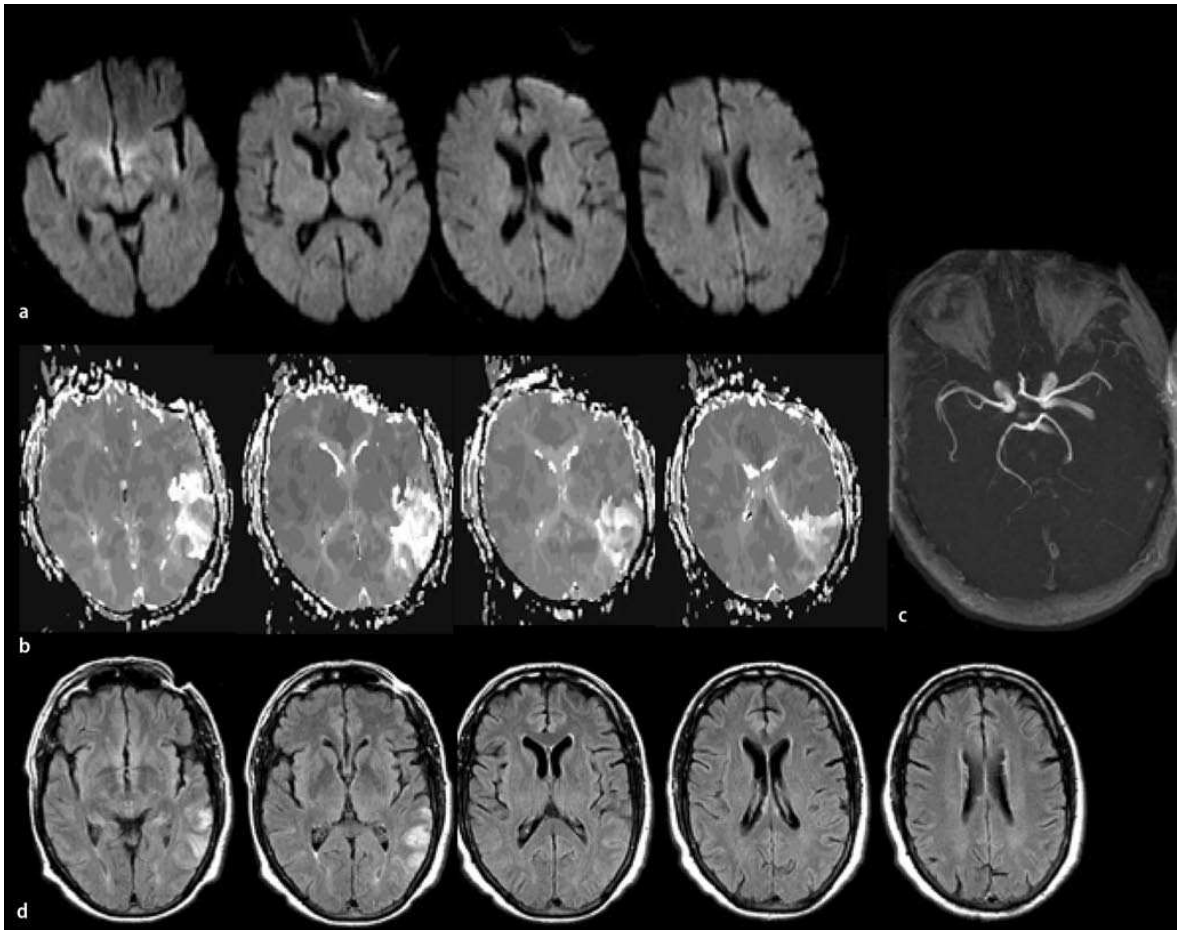


Abbildung 1: MRT-Bildgebung beim Schlaganfall: (a) Diffusionswichtung (DWI) mit Nachweis einer diskreten Diffusionsstörung links insulär. (b) Perfusionswichtung (PWI) mit Nachweis einer ausgedehnten Durchblutungsminderung im linken temporalen und posterioren Mediaterritorium. (c) MR-Angiographie mit Mediateilverschluss links. (d) FLAIR (fluid attanueated inversion recovery)-Wichtung mit temporal-kortikal demarkiertem Infarktareal nach 24 h.

1.5.2 Schlaganfalltherapie

Nach Sicherung der Diagnose erfolgt die möglichst rasche Therapie im Rahmen einer frühen Rekanalisierung mit der Zielsetzung im Falle der cerebralen Ischämie, das infarzierte Areal möglichst klein zu halten [54, 66, 83]. Das Rationale hierfür liegt in der Tatsache begründet, dass in der Randzone (Penumbra) des infarzierten Areals der Energiestoffwechsel zunächst noch erhalten bleibt, so dass hier die Revitalisierung noch für eine gewisse Zeitspanne möglich ist [54, 66, 83]. Mit zunehmender Ereignisdauer breitet sich die Zone des irreversibel geschädigten Hirnareals (Infarktkern) jedoch auf Kosten der Penumbra immer weiter aus [54, 66, 83]. Als aktuell einzig kausal wirksame Akuttherapie steht beim Schlaganfall die frühzeitige intravenöse [4, 51] oder intraarterielle [26] Fibrinolyse (rt-PA 0,9 mg/kg KG) zur Verfügung. Als Zeitfenster für die intravenöse Fibrinolyse gilt nach neuesten Erkenntnissen eine Dauer von bis zu 4,5 Stunden nach

Symptombeginn (ECASS-3-Studie: [52]). Weiterhin erfolgt in der Regel eine frühzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure 150 – 300 mg täglich [71].
Darüber hinaus erfolgt die basale Akutversorgung des Patienten z. B. mittels Thrombose-, Dekubitus- und Pneumonieprophylaxe, ggf. Blutdruck- und Blutzuckereinstellung, Flüssigkeitsbilanzierung, Fiebersenkung und evtl. Versorgung mit Magensonde und Blasenkatheter [54, 71]. Zusätzlich werden je nach Bedarf symptomatische Therapieoptionen realisiert, wie z. B. osmotische oder operative Therapie bei Hirndruck [54, 71].

1.5.3 Die Stroke Unit

Schlaganfallstationen sind spezialisiert auf die Behandlung von Schlaganfällen und charakterisiert durch multidisziplinäre Teamarbeit, die aus ärztlicher und pflegerischer Versorgung, Physio- und Ergotherapie sowie Logopädie und Sozialarbeit besteht [17, 25, 50, 78, 82]. Solche Stationen verfügen neben spezialisiertem Fachpflegepersonal durchgehend über einen speziell erfahrenen Neurologen, über die Möglichkeit zur sofortigen Durchführung einer kranialen Computertomographie oder Magnetresonanztomographie vor Ort sowie einer kompetenten neurosonologischen Diagnostik [17, 25, 50, 78, 82]. Aufgrund der Differenzialdiagnose einer intrazerebralen Blutung oder einer Subarachnoidalblutung (SAB) sind in Schlaganfallzentren in der Regel auch Neurochirurgische und Neuroradiologische Fachabteilungen vorhanden bzw. Kooperationen etabliert [17, 25, 50, 78, 82]. Die Behandlung auf einer Schlaganfallstation, verglichen mit der in einer allgemeinen Klinik, ist sehr effektiv und reduziert die Mortalität relativ um 18–46 %, das Risiko einer Abhängigkeit um 29 % und die Notwendigkeit einer Weiterbetreuung in einem Pflegeheim oder einer vollständigen häuslichen Pflege um ca. 25 % [58, 78]. Dieser Effekt ist unabhängig von Geschlecht und Alter der Patienten sowie vom Typ des Schlaganfalles [66].

1.6 Pathophysiologische Grundlagen des ischämischen Schlaganfalls: Bedeutung der lokalen inflammatorischen Reaktion

Wie bereits beschrieben tragen verschiedene Mechanismen zur Pathogenese und Schadenskaskade beim akuten Schlaganfall bei. Eine wesentliche Bedeutung zunächst lokaler (d.h. in unmittelbarer Nähe des Ischämieareals ablaufender) inflammatorischer Prozesse, v. a. an der Schadensprogression auf zellulärer Ebene, gilt jedoch als erwiesen [98]. Im Folgenden seien die entsprechenden Mechanismen kurz aufgeführt.

1.6.1 Parenchymale Leukozyteninfiltration

Der Abbruch des zerebralen Blutflusses führt durch die Unterversorgung des betroffenen Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen über den Zusammenbruch der Energieversorgung zum nekrotischen neuronalen Zelltod [65, 98]. Dieser triggert letztlich eine komplexe Immunantwort mit der Folge einer Aktivierung und Migration/ Infiltration von Leukozyten (neutrophile Granulozyten und Lymphozyten) in das nekrotische Gewebe [65, 98]. Hier kommt es zu einer Sekretion pro-inflammatorischer Mediatoren wie z. B. Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor-α (TNF-α), was zu einer Exazerbation des Zellschadens und auch Übergreifen auf intaktes Nachbargewebe führt [53, 65, 98, 108]. Auf diese Weise kommt es wohl zu einer Vergrößerung des Infarktareals auf Kosten der umgebenden Penumbra [54].

1.6.2 Mikroglia- und Astrozytenaktivierung

Die Ischämie-induzierte Aktivierung von *Mikrogliazellen* und daraus resultierende Transformation in aktive Makrophagen trägt wohl zusätzlich zur immunvermittelten Schadensexazerbation bei [13, 94, 98].Der genaue Mechanismus ist nicht bekannt, jedoch scheinen CD14-Rezeptoren mit nachfolgender Stimulation des *Toll-like receptor 4* (TLR4) eine Rolle zu spielen [13, 94, 98].

Zu den Zelltypen, die Entzündungsmediatoren frei setzen, zählen neben den bereits genannten auch *Astrozyten*, die durch Ischämie ebenfalls aktiviert werden [11]. Dadurch wird über eine Expression des *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) eine reaktive Gliose induziert [73]. Astrozyten exprimieren darüber hinaus Major histocompatibility complex (MHC)-Moleküle und supprimieren die IL-2-Produktion,

was neben ihrer Fähigkeit zur Sekretion anderer Entzündungsmediatoren (u. a. *inducible nitric oxide synthase*, iNOS) ebenso zur lokalen inflammatorischen Antwort nach Ischämie beitragen dürfte [32].

1.6.3 Adhäsionsmoleküle

Eine Schlüsselrolle bei der Vermittlung der lokalen inflammatorischen Antwort mit sogar potenzieller therapeutischer Relevanz spielen Adhäsionsmoleküle, welche für die Interaktion zwischen Leukozyten und Endothel verantwortlich sind [98]. Sie vermitteln dadurch die drei wesentlichen Schritte der Leukozyteninfiltration ins geschädigte Hirnparenchym, nämlich das Rollen, die endotheliale Adhäsion sowie die transendotheliale Migration [98]. Drei Gruppen von Adhäsionsmolekülen sind hier von Bedeutung: Selektine, die Immunglobulin-Superfamilie sowie Integrine [38, 98].

Die *Selektine* (E-, P- und L-Selektin) vermitteln die Zell-Zell-Adhäsion (Leukozyt–Endothelzelle) sowie das Einrollen der Leukozyten auf dem Endothel postkapillärer Venolen [18]. Sie werden an der Zellmembran z. B. nach Stimulation durch Thrombin oder Histamin sofort exprimiert [56]. Die Expression des E- und P-Selektins ist i. R. tierexperimenteller Schlaganfallmodelle mit einer direkten Stimulation lokaler inflammatorischer Reaktionen nach cerebraler Ischämie sowie einer Verstärkung des ischämischen Gewebeschadens in Zusammenhang gebracht worden [56]. Das L-Selektin scheint keinen direkten Einfluss auf das ischämische Outcome zu haben [105].

Zu den relevanten Mitgliedern der sog. *Immunglobulin-Superfamilie* zählen 5 verwandte Moleküle [98]: *ICAM-1* (auch CD54) ist in niedriger Dichte auf Zelloberflächen von Endothelzellen, Leukozyten und Fibroblasten vorhanden, seine vermehrte Synthese wird durch verschiedene Zytokine angestoßen. *ICAM-2* (CD102) ist ein endothelialer Membranrezeptor mit konstanter Expression ohne Stimulierung durch exogene Einflüsse [35]. . Das Ankerprotein *VCAM-1* (CD106) ist induzierbar durch IL-1 und TNF-α*. PECAM-1* (CD31) spielt eine Rolle bei der endothelialen Zell-Zell-Adhäsion sowie der leukozytären Transmigration durch das Endothel, während MAdCAM-1 als endothelialer Ligand für L-Selektin und ein Adhäsionsmolekül aus einer weiteren Gruppe, dem α4β2-Integrin fungiert [35]. Nach heutiger Datenlage hat den bedeutendsten Einfluss auf die ischämische Schadensbildung das ICAM-1 und möglicherweise VCAM-1 [35]. Auch klinisch

lassen sich in Serum und Liquor von Patienten nach cerebraler Ischämie v. a. stimuliertes ICAM-1 und VCAM-1 mit Korrelation zum Schlaganfall-Schweregrad nachweisen [35].
Leukozytäre *Integrine* sind Zelloberflächenproteine, die durch Zytokine und Chemokine aktiviert werden können [35, 65, 98]. Sie setzen sich aus verschiedenen α- und -β-Untereinheiten zusammen und „erkennen“ Adhäsionsmoleküle des aktivierten Endothels, v. a. der Immunglobulin-Superfamilie [35, 65, 98].

1.6.4 Entzündungsmediatoren

Zytokine sind als hochwirksame Polypeptide interzelluläre Botenstoffe und werden freigesetzt nach unterschiedlichen Zellnoxen, so auch nach einem ischämischen Reiz. Sie kommen nicht nur in Immun- sondern auch Nerven- und Gliazellen ubiquitär im ZNS vor [65, 98]. Die unterschiedlichen Zytokine können nach cerebraler Ischämie pro- (IL-1, TNF-α) und anti-inflammatorische und damit neuroprotektive Wirkung (IL-6, IL-10, TGF-β) haben [65, 98]. Für die pro-inflammatorischen Zytokine ist eine Schadenspotenzierung bei cerebraler Ischämie in verschiedenen experimentellen Modellen gut belegt [6].
Chemokine sind eine Unterfamilie der Zytokine mit starker chemotaktischer Aktivität als Antwort auf Entzündungssignale [65, 98]. Ihr Effekt ist die Auslösung von Wanderungsbewegungen (Chemotaxis) bzw. die Anlockung von Immunzellen wie Leukozyten [65, 98]. Weiterhin kann eine Reduktion der Blut-Hirn-Schranken-(BHS-) Funktion bewirkt werden [65, 98]. Strukturell wird je nach Position eines strategischen Cysteinrests in vier Unterformen eingeteilt (C, CC, CXC, CX3C), funktionell werden konstitutive (d.h. nicht regulierbare) und inflammatorische (induzierbare) Chemokine unterschieden [65, 98]. In Tiermodellen fokaler cerebraler Ischämie wurde bereits die Induktion mehrerer unterschiedlicher Chemokine nachgewiesen, z. B. das Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) und das Macrophage inflammatory protein-1α (MIP-1α), beide aus der Familie der CC-Chemokine [22].

1.6.5 Arachidonsäuremetaboliten

Als Folge des massiven intrazellulären Ca^{2+}-Anstiegs durch die Hypoxie kommt es auch zur Initiierung der Arachidonsäure-Kaskade durch Aktivierung v. a. der Phospholipase A2 (PLA2) und der Phospholipase C (PLC). Arachidonsäure wird durch Cyclooxygenasen (COX) bzw. Lipoxygenasen (LOX) zu inflammatorisch aktiven Prostaglandinen (PG) bzw. Leukotrienen (LT) metabolisiert [65, 98]. Eikosanoide sind bekanntlich potente Entzündungsmediatoren und tragen zur Chemoattraktion von Immunzellen sowie Reduktion der BHS und damit Ödembildung bei [65, 98]. In *post mortem*-Hirnmaterial von Schlaganfallpatienten wurde sowohl in der Randzone des Infarkts als auch in entfernteren Regionen eine Hochregulation insbesondere der hochaktiven COX-2 nachgewiesen [57], die neben der PGE2-Bildung auch an der Generierung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) beteiligt ist [65, 98].

Zusammengefasst wird lokalen inflammatorischen Prozessen allgemein zunehmend eine zentrale Rolle für die Schadensprogression durch cerebrale Ischämie zugeschrieben [98]. Ob die entzündliche Antwort hierbei schädlichen oder heilenden Charakter hat, hängt wohl v. a. vom Zeitpunkt ihres Auftretens ab [98]. Wahrscheinlich wirkt sich die frühe Entzündungsantwort durch Schadenspotenzierung eher schädlich aus, während späte inflammatorische Prozesse eher Reparationsvorgänge fördern und dadurch einen günstigen Einfluss haben [98].

1.7 Systemische inflammatorische Antwort nach ischämischem Schlaganfall

Wie überall im Organismus ein hinreichend intensiver bzw. ausgedehnter und anhaltender Entzündungsreiz zu einer systemischen inflammatorischen Reaktion führt, ist dies auch nach fokaler cerebraler Ischämie der Fall [54, 98]. Es kommt z. B. durch Zytokinfreisetzung zur Anlockung von Neutrophilen und Monozyten aus der Peripherie in das geschädigte Gewebe, die dann letztlich an den Ort des Geschehens migrieren [54, 65, 98] (s. o.). Diese akute systemische Antwort, die eigentlich dem Schutz des geschädigten Gewebes dient, wird *Akute-Phase-Reaktion (APR)* genannt [9, 46].

1.7.1 Pathophysiologie der Akute-Phase-Reaktion

Eine zentrale Rolle bei der APR kommt dem IL-6 und etwas weniger dem IL-1 zu, die nach akuter cerebraler Ischämie zusammen mit der Vielzahl anderer oben bereits diskutierter Entzündungsmediatoren freigesetzt werden und als hauptverantwortlich für die Initiierung der systemischen Immunantwort, der APR, gelten [33, 60, 93].

Durch die systemische Wirkung der Zytokine (im speziellen Fall hauptsächlich IL-6 und IL-1) wird das hypothalamische Temperaturregulationssystem verändert (mit der Folge der Entwicklung einer Fieberreaktion) [14, 93], der Metabolismus beschleunigt und die Bildung von Akute-Phase-Proteinen (APP) in der Leber angeregt [9, 46, 93]. Akute-Phase-Proteine wie C-reaktives Protein oder Fibrinogen üben eine Schutzfunktion aus, es sind bisher ca. 30 einzelne APP bekannt [9, 93]. Ihre Erhöhung auf das Zwei- bis z. T. Tausendfache ist bereits ab wenige Stunden nach Beginn der APR im Serum messbar [9, 46, 93]. Einen Überblick über einige wichtige der ca. 30 bekannten APP gibt Tabelle 2. Es kommt i. R. der APR auch zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems v. a. über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse [55, 72, 93].

Tabelle 2: Überblick über Akute- Phase- Proteine und ihre jeweilige Funktion. (CRP = C- reaktives Protein, SAA = Serum-Amyloid- A)

Akute- Phase- Protein	**Funktion**
Fibrinogen	- Steigerung der Gerinnungsneigung - Induktion der lokalen Thrombusbildung im Entzündungsgebiet - limitiert die Ausschwemmung von Erregern in die Blutbahn
Alpha1-Antitrypsin und Antichymotrypsin	- Reduktion der Gewebsschädigung durch Hemmung von Proteasen
C- reaktives Protein (CRP)	- Opsonierung des Pathogens - Aktivierung des Komplementsystems durch Bindung an die Komplementkomponente C1q
Serum- Amyloid- A (SAA)	- Induktion die Leukozytenadhäsion - Bildung proinflammatorischer Zytokine
Saures Alpha1-Glykoprotein	- Förderung des Fibroblastenwachstum - Interaktion mit Kollagen
Haptoglobin	- Hämoglobinbindung und -transport
Caeruloplasmin	- Hemmung der Sauerstoffradikalbildung
Komplement C-3	- Opsonierung - Chemotaxis
Plasminogen	- Teil der Fibrinolyse (inaktives Vorläuferprotein des Plasmins)
Ferritin	- Oxidation von Eisen (II) - Eisendepot

1.7.2 Klinische und laborchemische Korrelate der Akute-Phase-Reaktion

Die systemische inflammatorische Reaktion kann klinisch bzw. laborchemisch unter normalen Umständen innerhalb weniger Stunden durch folgende Untersuchungen detektiert werden [9, 46, 93].

- Temperaturmessung
- Leukozytenzählung und Differenzialzellbild
- Blutkörperchen-Senkungs-Reaktion (BSR)
- Serum-Elektrophorese und Beurteilung der α_1- und α_2-Globulinfraktion
- Quantitative Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP), Fibrinogen und/oder Serumamyloid A-Protein
- IL-6, IL-8, IL-1, sIL-2R

Im Folgenden werden diejenigen klinischen bzw. laborchemischen Entzündungsparameter erläutert, die im Rahmen der Routinelabor-Diagnostik z. B. bei Aufnahme auf eine Stroke Unit detektiert werden und deren mögliches differenzielles Verhalten bei bestimmten Schlaganfallsubtypen und deren Lokalisationen in der Frühphase nach dem Ereignis Gegenstand dieser Arbeit sind. Eine ungefähre Einschätzung der jeweiligen diagnostischen Wertigkeit gibt Tabelle 3 [34, 72, 93].

1. Körpertemperatur: Eine Erhöhung der Körperkerntemperatur (Fieber) ist eine systemische Entzündungsreaktion, die aus der Freisetzung von bestimmten Mediatoren (Pyrogenen) aus Leukozyten resultiert [34, 72, 93]. Solche Pyrogene stammen sowohl aus Granulozyten als auch Monozyten nach Aktivierung durch die oben erläuterten pathophysiologischen Mechanismen als Folge der initialen lokalen inflammatiorischen Reaktion [34, 72, 93]. Sie bewirken eine Sollwertverschiebung im Temperaturregulationszentrum des ZNS [34, 72, 93].

2. Leukozytenzählung / Differenzialblutbild: Ausgeprägte, meist granulozytäre Erhöhung der Leukozytenzahl sind meist Folge akuter bakteriell-eitriger Entzündungen (> 15.000 / µl, > 80 % Granulozyten) [46, 93]. Kennzeichnend ist daher ein erhöhter Quotient Segmentkernige/ Lymphozyten (S/L-Ratio). ein weiteres Charakteristikum ist eine Linksverschiebung im Differenzialblutbild [46].Chronische Entzündungen weisen dem gegenüber meist eine normale oder nur leicht erhöhte Leukozytenzahl auf und nur selten eine Linksverschiebung,

virale Entzündung häufig eine normale Leukozytenzahl mit hohem lymphozytärem Anteil (erniedrigte S/L-Ratio) [46, 93]. Sterile Entzündungen und Gewebsnekrosen wie nach einer ischämischen Noxe gehen ebenfalls zumeist nur mit einer leichten Granulozytose und eher selten mit einer Linksverschiebung einher [93].

3. C-reaktives Protein: Das CRP gilt als das klassische APP (s. o.). Ein Anstieg im Plasma erfolgt, wie bereits beschrieben, aufgrund der Stimulation inflammatorischer Zytokine wie IL-6 [33]. Es ist ein wichtiger Indikator für akute oder chronische Entzündungen (potentester Stimulus: bakterielle Infektion) und Bestandteil jeder internistischen Routinelabordiagnostik [46]. Bei einem akuten Ereignis steigt die CRP-Konzentration im Serum nach ca. 4-6 h an, erreicht einen Maximalwert nach grob 48 h, um dann wieder mit einer Halbwertszeit von 48 h wieder abzusinken [33]. Neben entzündlich-infektiösen Zuständen zeigt es jedoch auch Autoimmun- oder Immunkomplexerkrankungen, maligne Tumorerkrankungen bzw. nekrotischen Gewebsuntergang (z. B. cerebrale Ischämie) an [46]. Da chronische entzündliche Vorgänge einen wesentlichen pathophysiologischen Faktor bei der Atherogenese darstellen, gilt das CRP auch als diagnostischer Marker bei bestehender Atherosklerose mit guter prognostischer Bedeutung [29].

4. Fibrinogen: Neben dem CRP ist das Fibrinogen ein weiteres wichtiges APP mit Bedeutung in der Routinediagnostik. Fibrinogen stellt einen elementaren Baustein der primären Blutgerinnung dar mit Bedeutung für die Plättchenaggregation, die leucocyto-endotheliale Zellinteraktion sowie die Vollblut- und Blutplasmaviskosität [93]. Ebenso sind erhöhte Fibrinogenwerte nach einem akuten Schlaganfall mehrfach beschrieben worden [68], außerdem besitzt auch Fibrinogen Bedeutung als diagnostischer und prognostischer Marker bei Patienten mit Atherosklerose [29].

5. Blutkörperchensenkungsreaktion: Bei der BSR handelt es sich um ein unspezifisches Suchverfahren bei Verdacht auf entzündliche Erkrankungen mit allerdings verhältnismäßig geringer Sensitivität und fehlender Spezifität (s. Tabelle 3) [46]. Die Messung erfolgt nach der Westergreen-Methode [71]. Beeinflusst wird die BSR vor allem durch die Zusammensetzung der Plasmaproteine [93]. Ein Anstieg von Albumin vermindert die Senkung, die Zunahme von Immunglobulinen,

Fibrinogen und anderen APP beschleunigt sie. Die Einzelwirkung der genannten Plasmabestandteile auf die BSG ist dabei additiv [93].

Tabelle 3: Diagnostische Wertigkeit verschiedener Untersuchungen zur Detektion einer systemischen inflammatorischen Reaktion. (CRP = C-reaktives Protein, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit)

Untersuchung	**Diagnostische Sensitivität**	**Diagnostische Spezifität**
Temperaturmessung	Gut	Gering
Leukozytenzählung/ Differentialblutbild	Gut	Gering
CRP/ Fibrinogen	gut bis sehr gut	Gut
BSG	mäßig bis gut	Gering

1.7.3 Zeitlicher Verlauf der Akute-Phase-Reaktion

Ein früher Serumanstieg von IL-6 und CRP nach akutem Schlaganfall ist bereits mehrfach gezeigt worden [33, 41]. Bei verschiedenen Studien mit seriellen Spiegeluntersuchungen zeigten sich erhöhte Werte für IL-6 im Serum vom Aufnahmetag an bzw. bereits nach 4-6 Stunden bei Patienten ohne Infektkomplikationen [33, 41]. Während es anscheinend im Liquor noch zu einem IL-6-Anstieg bis Tag 3 kommt, änderten sich einmal erhöhte Serumspiegel i. R. der Verlaufskontrollen schon ab dem Aufnahmetag nicht mehr signifikant in den ersten Tagen, waren jedoch nach drei Monaten zu Normalwerten zurück gekehrt [33, 41, 89]. Im Unterschied dazu ist für das CRP ein weiterer Serumanstieg von bereits erhöhten Werten bei Aufnahme noch über 2-3 Tage beschrieben worden [7, 90, 104] konnten einen frühen Rückgang der erhöhten CRP-Werte nach erfolgreicher i.v.-Thrombolysetherapie nachweisen. Langzeituntersuchungen zeigen ansonsten eine recht langfristige und allmähliche Normalisierung des CRP und auch von Fibrinogen im Laufe von Wochen und Monaten, wobei Risikopatienten auch innerhalb eines Jahres persistierende Erhöhungen zeigten [10].

1.8 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Kohortenstudie von Patienten mit akuter cerebrovaskulärer Erkrankung (ischämischer Schlaganfall, ICB, TIA), die konsekutiv bis zu 6 h nach Ereignisbeginn auf die Stroke Unit der Abteilung Neurologie der Universität Ulm aufgenommen wurden. Analysiert wurden neben der Körpertemperatur bei Aufnahme die initialen entzündungsrelevanten Laborwerte im Rahmen der Aufnahmeroutine (CRP, Fibrinogen, BSG, Leukozyten mit Granulozytenanteil im Differenzialblutbild).

Zur Vermeidung konfundierender Faktoren wurden alle Fälle ausgeschlossen, bei denen entweder bei Aufnahme, unmittelbar davor oder im weiteren Behandlungsverlauf bis zur Entlassung akute oder chronische entzündliche, infektiöse oder maligne Erkrankungen diagnostiziert wurden, ebenso solche mit bis zu 4 Wochen vor Aufnahme erfolgtem operativem Eingriff.

Hypothese der hier vorliegenden Arbeit ist die Annahme, dass eine Assoziation zwischen der Höhe bestimmter enzündungsrevanter Parameter der Routineaufnahmediagnostik (s.o.) und der parenchymalen Ausdehnung eines akuten cerebrovaskulären Ereignisses besteht.

Als indirekte Kenngrößen für die Infarktausdehnung wurden in der hier vorliegenden retrospektiven Studie Schlaganfallcharakteristika wie die Diagnose (ICB und zerebraler Ischämie vs. TIA), die Infarktlokalisation (supra- vs. infratentoriell etc.), die Morbidität (gemessen an Hand von INHSS und Barthelindex) und die Mortalität (90-Tage-Mortalität) angeführt, die nach allg. Lehrmeinung eine enge Assoziation zur Infarktausdehnung aufweisen [38]. Eine direkte volumetrische Bestimmung des Infarktareals war auf Grund des retrospektiven Studiendesigns der Arbeit nicht möglich, da diese nicht routinemäßig bei Aufnahme auf die Stroke Unit nicht durchgeführt wurde.

Das untersuchte Patientenkollektiv wurde zusätzlich eingehend nach Epidemiologie, Diagnose einschließlich Ätiologie des akuten Ereignisses sowie Risikoprofil charakterisiert und die Resultate zur Beurteilung der Repräsentativität der Stichprobe herangezogen.

2 MATERIAL UND METHODIKEN

2.1 Durchführung der Aktenanalyse

Bei der hier vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Studie, die auf den Patientenakten von 3455 Patienten basiert, die im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2004 auf die Stroke Unit der Abteilung für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm aufgenommen wurden. Von diesen erfüllten letztendlich 242 Patienten alle nachfolgend genannten Einschlusskriterien (s. u.).

2.1.1 Patientenakten

Bei allen berücksichtigten Krankenakten bestand eine vollständige Patientendokumentation: detaillierter zerebraler Bildgebungsbefund mit genauer Insult- bzw. Blutungslokalisation, Labordokumentation bei Aufnahme und im gesamten Verlauf (auch nach Verlegung auf die Normalstation), u. a. mit den Resultaten von sämtlichen zur Routinediagnostik gehörenden Entzündungsparametern (Differenzial-Blutbild, CRP, Fibrinogen, BSR), außerdem Harnstatus, Ergebnisse von EKG-, Röntgenthorax- sowie neurologischer (z.B. Doppler-/ Duplexsonographie, ggf. EEG) und internistischer Funktionsdiagnostik (z.B. Echokardiographie einschließlich ggf. transösophagealer Echokardiographie). Weiterhin waren bei allen Krankenakten v. a. jeweils im Arztbericht die jeweiligen Risikofaktoren sowie die vermutete Ätiologie des Indexereignisses (TOAST-Kriterien, s. oben) ausführlich dokumentiert und begründet.

2.1.2 Einschlusskriterien

Anhand der Aufnahmestatistik der Station für diesen Zeitraum wurden sämtliche Patienten ermittelt, die

1.) mit der gesicherten Diagnose einer zerebralen Ischämie (MRT des Schädels) oder Blutung (CT des Schädels und / oder MRT des Schädels) bzw. nach der üblichen Ausschlussdiagnostik mit der Diagnose einer TIA von der Station entlassen oder in nachgeordnete bzw. periphere Abteilungen bzw. andere Kliniken verlegt worden waren sowie
2.) innerhalb von spätestens 6 Stunden nach dem Ereignis zur stationären Aufnahme kamen, wodurch sichergestellt werden sollte, dass lediglich akute zerebrale Ereignisse in die Analyse eingingen.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Gegenstand der durchgeführten Studie war die Ermittlung von etwaig sich in der Routinediagnostik abbildenden erhöhten klinischen und laborchemischen Entzündungsparametern i. R. eines akuten Schlaganfalls. Es musste also bestmöglich sichergestellt werden, dass nicht bei Aufnahme bestehende oder sogar zum Zeitpunkt der Aufnahme bereits bestehenden, jedoch evtl. noch subklinische bzw. noch nicht voll manifeste Infektionserkrankungen mit den labordiagnostischen Zielparametern konfundieren.

Daher wurden im *ersten Schritt* alle Krankenakten von Patienten ausgeschlossen, bei denen

1.) eine chronisch entzündliche Infektions- und auch Tumorerkrankungen vorlag oder / und
2.) bei Aufnahme eine akute Infektionserkrankung (u. a. Pneumonie i. R. der routinemäßigen Röntgen-Thorax-Untersuchung, Harnwegsinfekt im initialen Urinstatus) diagnostiziert wurde.

In einem *zweiten Schritt* wurden auch solche Fälle nicht in die Analyse einbezogen, bei denen

1.) sich bei initial negativem Befund im weiteren Verlauf der stationären Behandlung eine Pneumonie, ein Harnwegs- oder sonstiger Infekt bzw. sonstige entzündliche Erkrankung entwickelte (laut klinischer Dokumentation und Resultaten der routinemäßigen regelmäßigen Urinstatus-Untersuchungen im Verlauf) oder / und
2.) auch bei klinisch nicht gestellter Diagnose im Verlauf von bis zu fünf Tagen nach Aufnahme ein pathologischer Befund im Urinstatus fand (pH-Änderung, Bakterien-/ Leukozytennachweis über 25 / ml, positiver Nitritnachweis).

2.2 Datenerfassung

Die relevanten Daten wurden i. R. der manuellen Durchsicht der Akten aus diesen extrahiert und fallweise in eine eigens zum Zwecke dieser Untersuchung erstellte Datenmaske (Microsoft Excel 2003) eingegeben. In die Analyse flossen die im Folgenden näher aufgeführten und einzeln verschlüsselten Parameter ein.

2.2.1 Epidemiologische und nosologische Parameter

Epidemiologische Parameter: Alter, Geschlecht
Entlassungsdiagnose (nach durchgeführter detaillierter Diagnostik): TIA, Infarkt (aufgeschlüsselt nach: ACA-, MCA-, PCA-Stromgebiet, weiterhin nach Lokalisation: supra-/ infratentoriell sowie Seitenlokalisation und Besonderheiten wie Grenzzoneninfarkt), Blutung (aufgeschlüsselt nach: Hirnparenchymblutung, Subarachnoidalblutung, sonstige Blutung)
Ätiologie des Schlaganfalls: Zur Einteilung der der Schlaganfallätiologie diente die TOAST-Klassifikation (s. o.).
National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS): Dieser Index beschreibt den Schweregrad der neurologischen Symptomatik und wurde jeweils routinemäßig bei Aufnahme erhoben. Hier werden folgende Merkmale erfasst: Antworten auf einfache Fragen, Durchführen einfacher Aufforderungen, Bewusstseinsgrad, Blickdeviation, Hemianopsie, Fazialisparese, Hemiparese, Ataxie,

Sensibilitätsstörungen, Dysarthrie und Aphasie. Ein hoher Punktwert bei der NIHSS weist auf ein stärkeres neurologisches Defizit hin. Die Skala reicht von 0 (Normalbefund) bis max. 40 (Maximalwert) (Weitere Details: s. Anhang Abschnitt VI.1).

Barthel Index (BI): Hierbei handelt es sich um eine Einschätzung der funktionellen Unabhängigkeit auf einer Skala von 0 (vollständig abhängig) bis 100 (funktionell unabhängig). Dafür werden 10 Aktivitäten des täglichen Lebens erfasst: Essen, Kämmen, Umsetzen, Ankleiden, Toilettengang, Baden, Gehen, Treppensteigen, Harn- und Stuhlkontinenz (Weitere Details: s. Anhang VI.3).

Laborparameter

Einbezogen wurden Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG nach Westergren), C-reaktives Protein (CRP), Fibrinogen, HDL-Cholesterin sowie das Differentialblutbild mit Leukozytenanzahl und dem Koeffizienten aus Segmentkernigen und Lymphozyten (S/L-Ratio) als hämatologischer Marker für eine akute entzündliche Reaktion. Die Bestimmung der genannten Laborparameter bis auf die BSG erfolgte durch das hauseigene Labor für klinische Chemie, die BSG wurde direkt nach Abgabe vom Pflegepersonal der Stroke Unit ermittelt. Bei der retrospektiven Datenerfassung wurde streng darauf geachtet, dass in die Studie ausschließlich Parameter des Aufnahmetages, bzw. der ersten 6 Stunden nach Aufnahme einflossen. Für die einzelnen Parameter wurden die Referenzbereiche vom hauseigenen Labor verwendet, die internationalen Standards entsprechen und im Folgenden aufgeführt werden. Ebenfalls soll jeweils die Bestimmungsmethode kurz skizziert werden.

<u>BSG nach Westergren (n. W.)</u>

Referenzwerte nach einer Stunde: Männer: < 15 mm., Frauen: < 20 mm n. W.

Die Bestimmung der BSG-Werte diente als unspezifisches Suchverfahren von Entzündungsreaktionen im Körper zum Zeitpunkt der Aufnahme. Die Bestimmung wurde mit Senkungsröhrchen des Modells Sedivette (4 ml/ 3.5% Natriumcitratlösung; Sarstedt, Nümbrecht) nach der Westergren-Methode durchgeführt. Bei dieser Methode werden die 200 mm langen Sedimetations-röhrchen mit 1,6 ml Vollblut aufgezogen und mit der gerinnungshemmenden Natriumcitratlösung des Plastikröhrchens gemischt. Das Ablesen der

Sedimentationshöhe der zellulären Blutbestandteile des Vollblutes geschieht eine Stunde später an der Senkungsskala des Röhrchens.

CRP:

*Referenzbereich: < 5 mg/*l

Die Bestimmung des CRP- Wertes erfolgte mit Hilfe der partikelverstärkten Tubidimetrie- Immuno- Assay (PETIA) am Dade- Behring Dimension R x L (Dade-Behring, Newark) aus Li-Heparin-Blut.

Fibrinogen:

Referenzbereich: 2,5 – 4,5 g/l

Zur Fibrinogenbestimmung aus Citrat-Blut wurde die Methode nach *Clauss* angewandt. Hierbei wird dem Plasma eine überschüssige Menge Thrombin zugefügt, die eine plasmatische Gerinnungsreaktion induziert. Abhängig von der jeweiligen Fibrinogenmenge im Plasma ergeben sich unterschiedliche Gerinnungszeiten, die automatisch mit den Werten einer Eichkurve verglichen werden, woraus dann im nächsten Prozessschritt der Fibrinogenwert des Probenplasmas berechnet wird.

Leukozyten im peripheren Blut (Blutbild):

Referenzbereich: 2,5 – 4,5 g/l

Leukozyten im EDTA-Blut wurden vollautomatisch mit dem *CELL-DYN 3200* (Abbott, Illinois, USA) ausgezählt. Dieser bedient sich zur Analyse der Blutprobe der hochauflösenden Durchflusszytometrie gepaart mit dem Mehrwinkelstreu-Depolarisationsverfahren (*M.A.P.S.S*-Technologie). Im Rahmen der Bestimmung des Differentialblutbildes erfolgte u.a. eine weitere Quantifizierung der Segmentkernigen (inkl. Differenzierung in Neutrophile, Eosinophile, Basophile, atypische) und Lymphozyten, woraus die S/L-Ratio als zusätzlich aussagekräftiger Parameter für eine Leukozytose entzündlicher Genese errechnet wurde.

Harnstatus:

Über die Entzündungsparameter des Blutes hinaus war für die Fragestellung bzw. zur Ermittlung von Ausschlusskriterien der Harnstatus der Patienten von Bedeutung. Dieser wurde zum Aufnahmezeitpunkt (erster erhältlicher Urin am Aufnahmetag; Spontan- oder Katheterurin) sowie in jedem Fall zur Kontrolle am dritten bis fünften Tag nach Aufnahme mit dem *Combur10*-Test (*Roche*, Basel)

oder wahlweise mit dem *Multistix 10SG* (Bayer, Leverkusen) vom Pflegepersonal der Stroke Unit der Neurologischen Abteilung erstellt.

Körpertemperatur:

Die Körpertemperatur wurde mit dem Ohrfieberthermometer *First Temp* (Genius) gemessen. Die für die Studie relevante Temperaturangabe war die routinemäßig bei Aufnahme dokumentierte Temperatur durch das Pflegepersonal der Stroke Unit.

2.2.2 Radiologische Parameter

Sämtliche Patienten erhielten eine zerebrale Bildgebung mittels MRT unabhängig von der Aufnahmezeit in der Regel innerhalb der ersten Stunde nach Eintreffen auf der Stroke Unit durch einen radiologisch-technischen Bereitschaftsdienst. Darüber hinaus erfolgte eine Röntgen-Thorax-Untersuchung ebenfalls bereits i. R. der Aufnahme-Diagnostik. Der Datenerfassung aus den Krankenakten wurde die spätere definitive schriftliche fachradiologische Beurteilung zu Grunde gelegt.

MRT:

Die zur Diagnosefindung (Art und Ausdehnung der Läsion) angefertigten MRT-Bilder erfolgten als T1- (nativ und Gadolinumkontrast), T2-, T2*- und FLAIR-Sequenzen, weiterhin TOF-Angiographie der Hirngefäße und ggf. zusätzlich eine Perfusionssequenz („Stroke-Protokoll“). Sie wurden mit dem Magnetom *Symphony* (1,5 Tesla, *Siemens*, München) in der Neurologischen Abteilung angefertigt.

2.3 Statistische Methoden

Daten wurden mit Microsoft Excel 2003 erfasst. Deskriptive statistische Parameter wie arithmetische Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Quartile wurden mit Hilfe dieses Programms ermittelt. Zur statistischen Auswertung wurde SPSS 11.0 verwendet. Die im Folgenden näher aufgeführten und kurz erklärten statistischen Tests wurden zur Datenanalyse verwendet. Hierbei wurde jeweils ein p-Wert unter 0,05 als signifikant definiert, deutlich kleinere Werte wurden ggf. mit angeführt.

Varianzanalyse und t-Test:

Die *Varianzanalyse (ANOVA)* wird im Rahmen der Hypothesenprüfung zur Ermittlung des Unterschiedes einer abhängigen oder Zielvariablen (z. B. CRP) zwischen verschieden Gruppen (hier v. a. die Gruppen TIA, Infarkt, intrakranielle Blutung) verwendet. Es wird hierbei nach Gesetzmäßigkeiten gesucht, indem untersucht wird, ob sich die Varianzen der Zielvariablen innerhalb der einzelnen Gruppen von den Varianzen zwischen den Gruppen unterscheiden. Als Prüfgröße wird die F-Verteilung errechnet, über die mittels des p-Wertes das Signifikanzniveau bestimmt werden kann. Als post-Test zur Korrektur bei Mehrfachvergleichen wurde der *Bonferroni-Test* angewendet.

Der *t-Test* stellt eine Sonderform der Varianzanalyse mit nur zwei Gruppen und ohne die Notwendigkeit eines post-Tests dar.

Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-Test

Varianzanalyse und t-Test können nur durchgeführt werden, wenn die Zielvariable innerhalb der Stichprobe normalverteilt und wenn die Varianzen der Zielvariablen homogen sind. Normalverteilung wurde mittels des *Kolmogorow-Smirnow-Tests* nachgewiesen. Wenn diese Bedingungen nicht gegeben waren, erfolgte eine nichtparametrische Testung mittels *Kruskal-Wallis-Test* bei mehr als zwei bzw. *Mann-Whitney-Test* bei zwei Gruppen. Als post-Test zur Korrektur bei Mehrfachvergleichen wurde hier im ersteren Fall der *Dunn-Test* angewendet.

Pearson- und Spearmanscher Korrelationskoeffizient

Zur Ermittlung von Korrelationen wurde der Pearsonsche Korrelationskoeffizient (r) sowie ein dazugehöriger p-Wert ermittelt. Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient ist eine Abhängigkeitsmaßzahl für den linearen Zusammenhang zweier quantitativer Merkmale. Er nimmt nur Werte zwischen +1 und -1 an. Entspricht r +/-1, besteht eine totale lineare Abhängigkeit. Ist r positiv, so hat die Gerade einen positiven Anstieg. Die Werte x und y gehen in die gleiche Richtung. Bei einem negativen r-Wert, ist der Anstieg der Geraden negativ, so dass, je größer x ist, y umso kleiner ist. Ist der Korrelationskoeffizient gleich Null, so besteht keine Abhängigkeit. Die beiden Regressionsgeraden stehen dann senkrecht zu einander.

Im Falle von Abweichungen von der Normalverteilung oder inhomogener Varianzen erfolgte nichtparametrisch die Ermittlung oder der Ausschluss einer Korrelation durch Berechnung des *Spearmanschen Korrelationskoeffizienten*.

3 ERGEBNISSE

3.1 Basale Epidemiologie der Stichprobe

In dem im Rahmen dieser Untersuchung aufgearbeiteten Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2004 wurden insgesamt 3455 Patienten auf die Stroke Unit der Neurologischen Universitätsklinik Ulm aufgenommen. In insgesamt 512 Fällen erfolgte die Aufnahme aufgrund eines diagnostisch gesicherten ischämischen Insults, einer TIA oder einer intracerebralen Blutung innerhalb von maximal 6 Stunden nach Ereignisbeginn.

Wie bereits oben (s. Abschnitt: 2, MATERIAL UND METHODIK) dargelegt, wurden Patienten, die im weiteren Verlauf der stationären Behandlung infektiöse Komplikationen (Pneumonie, Harnwegsinfekt usw.) oder einen positiven bakteriologischen Urinnachweis entwickelten bzw. aufwiesen, nicht in die retrospektive Aktenanalyse einbezogen. Letztendlich standen so N = 242 Fälle für die Analyse der hier bearbeiteten Fragestellung zur Verfügung.

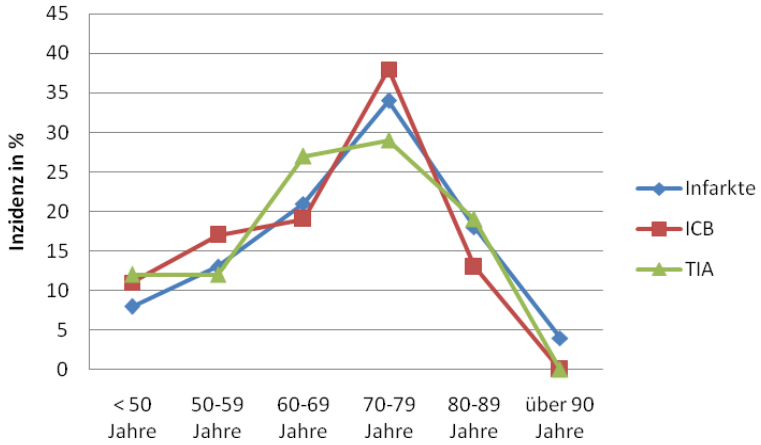
Die grundlegenden epidemiologischen Parameter dieser Stichprobe können der Tabelle 4 entnommen werden.

Am häufigsten waren cerebrale Infarkte (50 %) in der Stichprobe vertreten, gefolgt von TIAs (28 %) und ICBs (22 %). In allen Gruppen waren Männer häufiger betroffen, das Durchschnittsalter war jeweils vergleichbar. Die bei Aufnahme stärkste Symptomausprägung - gemessen am Ausmaß des initialen fokal-neurologischen Defizits (NIHSS-Score) sowie der initial vorliegenden Behinderung (Barthel-Index) - fand sich in der Gruppe der Patienten mit Blutungen. Erwartungsgemäß war die Symptomatik bei den TIA-Fällen im Median am geringsten ausgeprägt aufgrund der häufig bei Aufnahme schon abgeklungenen oder rückläufigen Symptome.

Tabelle 4: Basale epidemiologische Daten der Stichprobe, 2001-2004, Neurologische Klinik Universitätsklinikum Ulm. (Absolutwerte und Prozente (in Klammern),
(TIA = transistorische ischämische Attacke, ICB = intracerebrale Blutung, N = jeweilige Gesamtmenge, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale))

Parameter	Gesamt N = 242	TIA N = 80	Insulte N = 142	ICB N = 62
Geschlecht				
männlich	182 (64 %)	44 (55 %)	87 (61 %)	32 (52 %)
weiblich	60 (36 %)	36 (45 %)	55 (39 %)	30 (48 %)
Alter (MW ± SD)	67 ± 14	66 ± 14	69 ± 15	67 ± 13
NIHSS (Median bei Aufnahme)	3	1	3	7
Barthel-Index (Median bei Aufnahme)	75	95	75	35

Für alle Ereignisarten (TIA, Insulte, ICB) zeigte sich, wie in der Abildung 1 dargestellt, eine erwartete Altersverteilung mit einem jeweiligen Häufigkeitsgipfel in der 8. Lebensdekade als Resultat der lebenszeitlichen Kumulation von vaskulären Risikofaktoren und einem nachfolgenden Absinken aufgrund des natürlichen altersbedingten Rückgangs der Hintergrundpopulation.



Abildung 1: Altersverteilung der untersuchten cerebrovaskulären Ereignisarten (nach Lebensdekaden), 2001-2004, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Ulm.
(ICB = intracerebrale Blutung, TIA = transistorische ischämische Attacke)

3.2 Entzündungsparameter in der Stichprobe

3.2.1 Verteilung in der Gesamtstichprobe

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden folgende, zur „Aufnahmeroutine“ gehörenden Entzündungsparameter untersucht (Referenzwerte in Klammern, s. auch Abschnitt 1: CRP (< 0,6 mg/dl), Fibrinogen (< 4,6 g/l), BSG (< 20 mm/h), Leukozytenanzahl im Blutbild (< 10,8/nl), Segmentkernige (Anteil an Gesamtleukozyten im Differenzialblutbild < 70 %). Hierbei stellt das Akute-Phase-Protein (APP) CRP den hinsichtlich der Detektion eines entzündlichen Prozesses am meisten spezifischen Parameter dar (s. Abschnitt 1, EINLEITUNG). Wie aus Tabelle 5 deutlich wird, *korrelierten in der hier untersuchten Gesamtstichprobe alle untersuchten Laborparameter bis auf den Anteil der Segmentkernigen an Gesamtleukozyten mit dem CRP-Wert, Fibrinogen und BSG sogar hochsignifikant. Die Korrelation des CRP mit der BSG war am stärksten ausgeprägt mit einem Korrelationskoeffizienten r = 0,42, gefolgt von Fibrinogen.* Die bei Aufnahme gemessene Körpertemperatur korrelierte nicht mit dem CRP-Wert.

Tabelle 5: Korrelation CRP [mg/dl] mit den anderen untersuchten Parametern in der Gesamtstichprobe (N = 242), 2001-2004, Neurologische Klinik Universitätsklinikum Ulm. Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient = Spearman`s r und der dazugehörige p-Wert. (CRP = C-reaktives Protein, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit)

	Spearman’s r	p-Wert
Fibrinogen [g/l]	0,24	0,0004
BSG [mm/h]	0,42	< 0,0001
Leukozyten [/nl]	0,13	0,049
Segmentkernige [%]	0,10	0,15
Temperatur [°C]	- 0,025	0,73

Es wurde nun die Häufigkeit erhöhter Absolutwerte für die beschriebenen Entzündungsparameter untersucht. Wie aus Abbildung 2 ersichtlich, ist der *Anteil von Fällen mit auffälligen Entzündungsparametern in der Gesamtstichprobe (unabhängig von Ereignisart und -lokalisation) am größten für den Anteil Segmentkerniger an den Leukozyten im Differenzialblutbild sowie die BSG.* Auffällige Werte für die anderen Parameter ergaben sich vergleichbar zu 10 – 15 %.

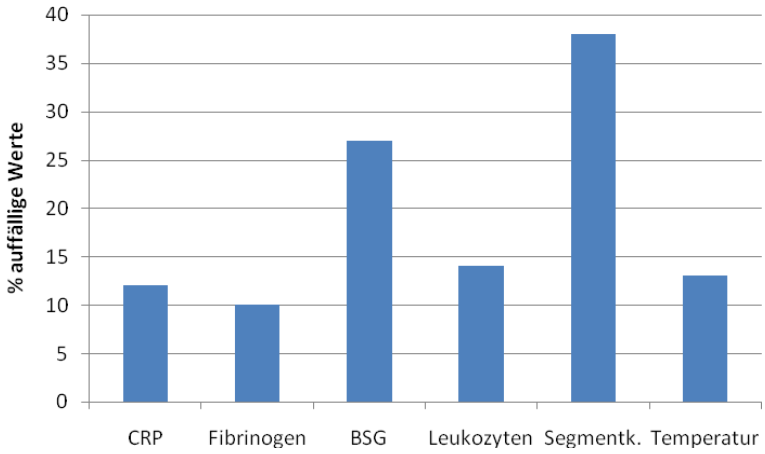


Abbildung 2: Anteil von Fällen der Gesamtstichprobe (N = 284) mit oberhalb des Referenzbereiches liegenden Werten für untersuchte Entzündungsparameter, 2001-2004, Universitätsklinikum Ulm Klinik für Neurologie.(CRP = C-reaktives Protein, BSG = Blutsenkungsgschwindigkeit, Segmentk. = Segmentkernige, N= Gesamtstichprobe)

3.2.2 Korrelation von Alter und Entzündungsparametern

Es wurde zunächst untersucht, ob Korrelationen der routinemäßig bei Aufnahme erhobenen Entzündungsparameter mit Alter und Geschlecht der Fälle in der Gesamtstichprobe, also unabhängig von Art und Lokalisation des cerebrovaskulären Ereignisses bestanden. In der Abbildung 3 sind die entsprechenden Korrelationen mit dem Lebensalter der aufgenommenen Patienten dargestellt. *Für die Akute-Phase-Proteine CRP und Fibrinogen sowie für die BSG konnten hochsignifikante positive Korrelationen mit dem Patientenalter errechnet werden. Interessanterweise waren andererseits Leukozytenanzahl und Körpertemperatur bei Aufnahme signifikant negativ mit dem Alter korreliert*. Der Prozentanteil Segmentkerniger an Gesamtleukozyten im Differenzialblutbild zeigte als einziger untersuchter Parameter keine Alterskorrelation (Abbildung 3).

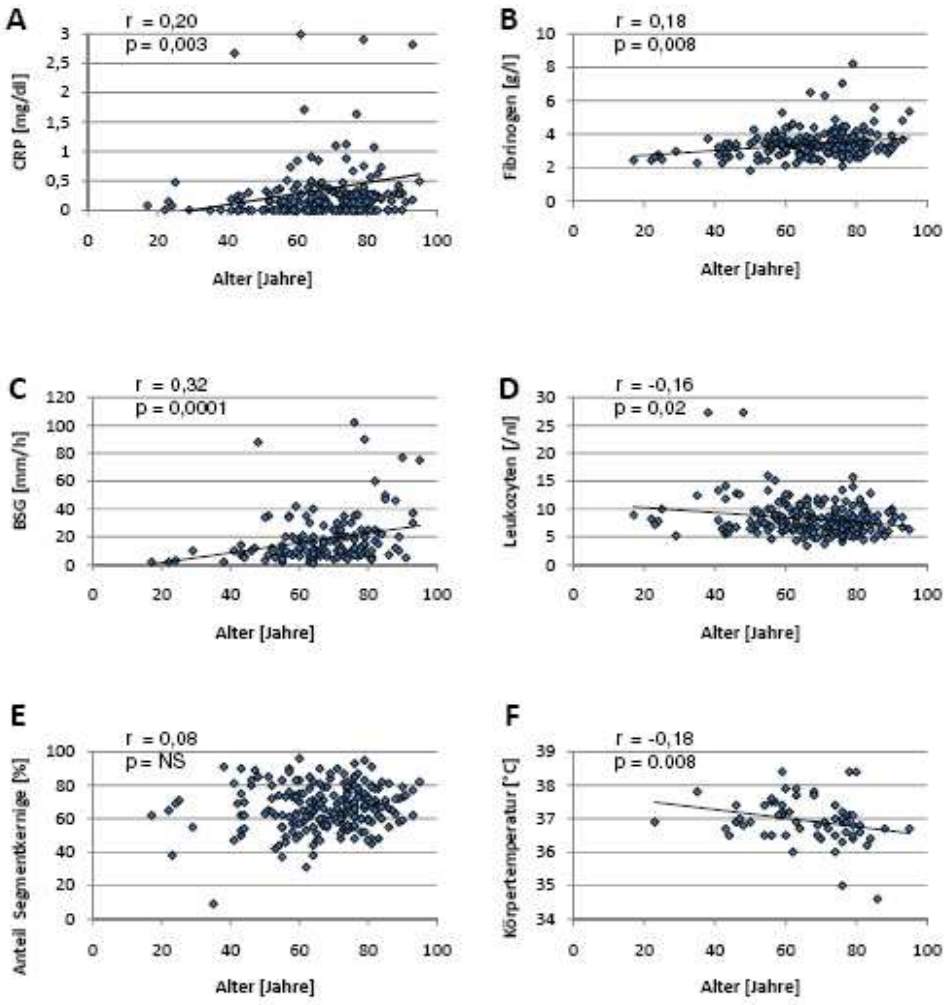


Abbildung 3: Korrelation der Absolutwerte der einzelnen in der Aufnahmeroutine enthaltenen Entzündungsparameter mit dem Alter, 2001-2004, Neurologische Klinik Universitätsklinikum Ulm. (A) CRP, (B) Fibrinogen, (C) BSG, (D) Leukozyten, (E) Anteil Segmentkerniger an Leukozyten im Differenzialblutbild, (F) tympanal gemessene Körpertemperatur. Bei signifikanten Korrelationen sind Regressionsgeraden, Korrelationskoeffizient r und p-Wert angegeben. Untersucht wurde mit dem Spearman Rank Korrelationstest. (NS = nicht signifikant, CRP = C reaktives Protein, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit)

3.2.3 Assoziation von Geschlecht und Entzündungsparametern

Nachdem positive Korrelationen von Patientenalter und Entzündungsparametern gefunden worden waren, wurde in einem nächsten Schritt untersucht, ob sich die Absolutwerte der untersuchten Entzündungsparameter bei Aufnahme auf die Stroke Unit je nach Geschlecht unterschieden. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 4 zusammengefasst.

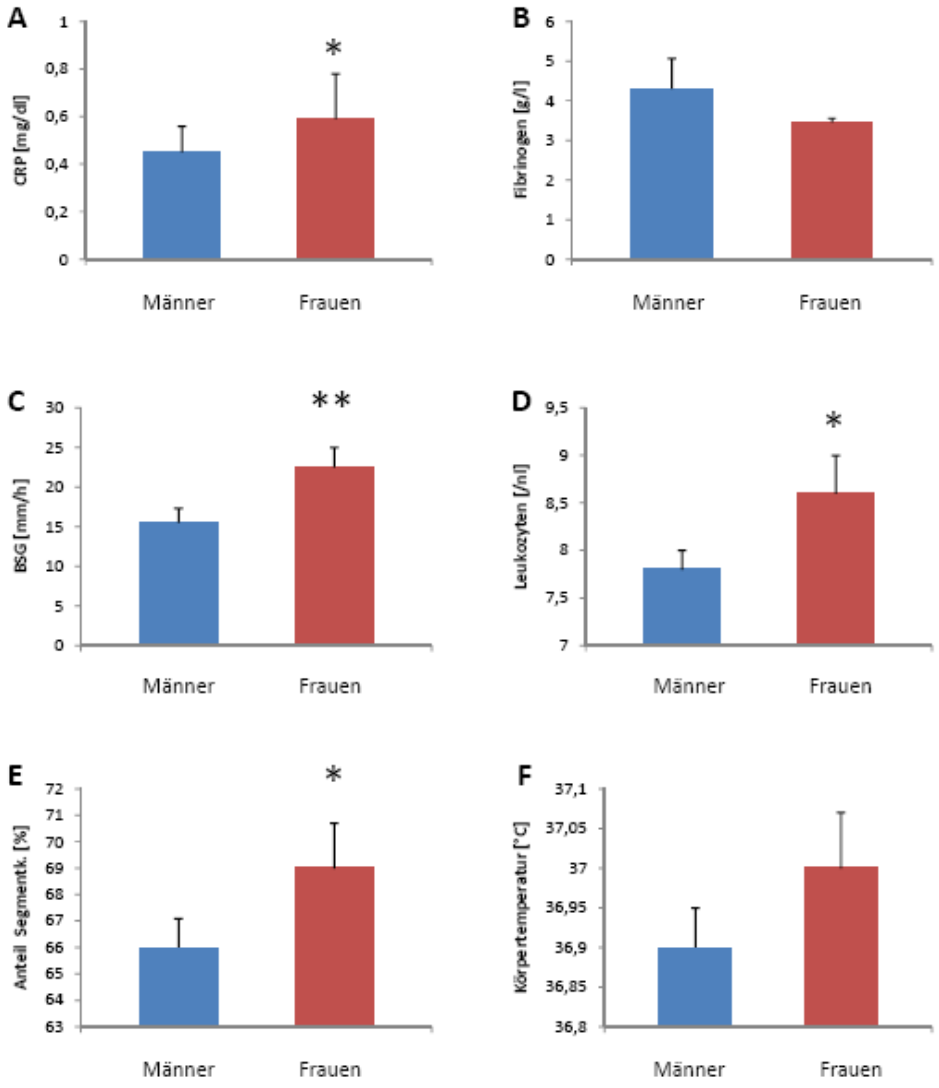


Abbildung 4: Gegenüberstellung der Absolutwerte der Entzündungsparameter bei Aufnahme bei Männern (N = 64) und Frauen (N = 36), 2001-2004, Neurologische Klinik Universitätsklinikum Ulm. (A) CRP, (B) Fibrinogen, (C) BSG, (D) Leukozyten, (E) Anteil Segmentkerniger an Leukozyten im Differenzialblutbild, (F) tympanal gemessene Körpertemperatur. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE). Es erfolgte eine nichtparametrische Testung mittels MWU-Test mit *p < 0,05, **p < 0,001. (CRP = C-reaktives Protein, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, MWU = Mann Whitney U)

Es wird deutlich, *dass Frauen bei Aufnahme signifikant höhere Absolutwerte für CRP, BSG, Leukozytenzahl und Anteil Segmentkerniger an Gesamtleukozyten im Differenzialblutbild aufwiesen*.

3.3 Entzündungsparameter und Ereignisart

Abbildung 5 gibt eine Darstellung der im Abschnitt 3.2.3 analysierten Verhältnisse aufgetrennt nach Ereignisarten (TIA vs. Infarkte vs. ICB).

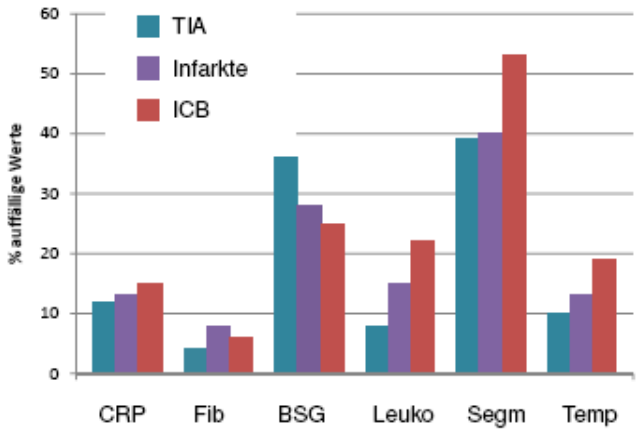


Abbildung 5: Anteil von Fällen mit oberhalb des Referenzbereiches liegenden Werten für untersuchte Entzündungsparameter, aufgetrennt nach Ereignisarten, 2001-2004, Neurologische Klinik Universitätsklinikum Ulm. (TIA = transistorische ischämische Attacke, ICB = intracerebrale Blutung, CRP = C-reaktives Protein, Fib = Fibrinogen, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leuko = Leukozyten, Segm = Segmentkernige, Temp = Temperatur)

Im nächsten Schritt wurde innerhalb der Stichprobe für die einzelnen Entzündungsparameter untersucht, ob sich der Anteil der Fälle mit auffälligen Werten in Abhängigkeit von der Ereignisart signifikant unterscheidet. Als Hypothese wurde zu Grunde gelegt, dass es evtl. bei Patienten mit strukturellen Läsionen (Infarkte, ICB) häufiger zum Auftreten erhöhter Entzündungsparameter bei der Aufnahmeroutine kommt als bei Patienten mit TIA, bei denen keine morphologisch fassbare Läsion vorliegt. Es zeigte sich (Tabelle 6), dass dies für die untersuchten Blutbildveränderungen der Fall ist, d. h. *bei einem manifesten Schlaganfall (Insult bzw. ICB) zeigte sich signifikant häufiger eine Leukozytose (p = 0,04) sowie eine Erhöhung des Anteils Segmentkerniger (p = 0,02) im Differenzialblutbild als bei einer TIA.* Für die anderen Entzündungsparameter ergab sich kein signifikanter Unterschiede (Tabelle 6).

Tabelle 6: Anteil auffälliger Entzündungsparameter: TIA (N = 80) vs. morphologische Läsion (Insulte und ICB; N = 204**),** 2001-2004, Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Ulm. Signifikanzen ($p < 0.05$) hervorgehoben, (OR = Odd`s ratio, TIA = transistorische ischämische Attacke, ICB = intracerebrale Blutung, auff. = auffällig, vs. = versus, CRP = C-reaktives Protein, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, Segmentk. = Segmentkernige)

	TIA		**Insulte und ICB**		**Fisher's Exact**
	Auffällig	Gesamt	auffällig	gesamt	**Test** auff. vs. normal
CRP	9	74	26	189	OR = 1,15 P = 0,45
Fibrinogen		73	14	181	OR = 1,9 P = 0,23
BSG	20	55	29	106	OR = 0,66 P = 0,16
Leukozyten	6	74	32	190	**OR = 2,33** **P = 0,04**
Segmentk.	21	73	81	187	**OR = 1,89** **P = 0,02**
Temperatur	7	68	27	182	OR = 1,51 P = 0,24

Es wurde daher geprüft, ob sich auch die Absolutwerte dieser Parameter bei Aufnahme unterscheiden, je nachdem, ob eine TIA oder ein Schlaganfall mit morphologisch nachgewiesener Läsion (Insult oder ICB) diagnostiziert wurde. *Es ergab sich auch bei dieser Betrachtungsweise ein deutlicher Trend für höhere Leukozytenwerte ($p = 0,08$) bei nachgewiesener Läsion mit einem signifikant erhöhten Anteil Segmentkerniger in dieser Gruppe ($p < 0,05$)* (Abbildung 6). Andere als die genannten, Parameter unterschieden sich nicht (Tabelle 7).

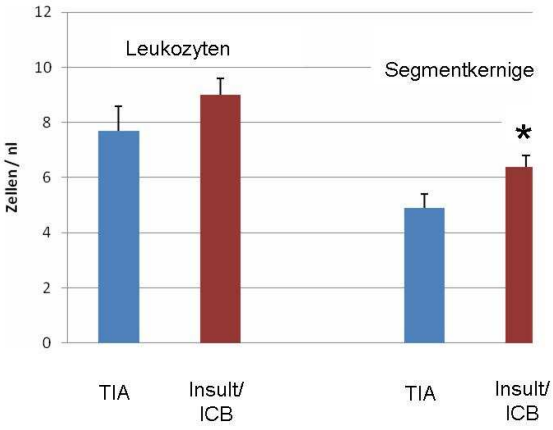


Abbildung 6: Anzahl der Leukozyten (gesamt) sowie der Segmentkernigen bei Patienten mit TIA (N = 80) vs. morphologisch manifestiertem Insult / ICB (N = 204), 2001-2004, Neurologische Klinik Universitätsklinikum Ulm. Berechnet mit dem MWU-Test, *p < 0,05. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler (SE). (TIA = transistorische ischämische Attacke, ICB = intracerebrale Blutung, MWU = Mann Whitney U- Test)

Tabelle 7: Vergleich Absolutwerte der Entzündungsparameter nach Ereignisart, 2001-2004, Neurologische Klinik Universitätsklinikum Ulm. Dargestellt sind in den Zeilen jeweils MW ± SD (oben) und Median (unten). TIA vs. Insulte vs. ICB -> Kruskal-Wallis-Test (Dunn's post-test), TIA vs. (Insulte + ICB) -> MWU-Test, signifikante p-Werte (p < 0,05) und Trends (p > 0,10) sind fettgedruckt. (TIA = transistorische ischämische Attacke, ICB = intracerebrale Blutung, CRP = C-reaktives Protein, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, Segmentk. = Segmentkernige, MW = Mittelwert, SD = Standartabweichung, MWU- Test = Mann Whitney U test)

	TIA N = 80	Insulte N = 142	ICB N = 62	TIA vs Insulte vs. ICB	TIA vs. (Insulte+ICB)
CRP [mg/dl]	0,3 ± 0,8 0,1	0,6 ± 1,8 0,2	0,5 ± 1,5 0,1	p = 0,23	p = 0,29
Fibrinogen [g/l]	3,3 ± 0,6 3,3	4,3 ± 9,4 3,4	4,1 ±4,9 3,2	p = 0,43	p = 0,52
BSG [mm/h]	15,6 ±12,8 10,0	19,2 ± 18,9 14	20,3 ± 22,1 13,5	p = 0,53	p = 0,27
Leukozyten [/nl]	7,2 ± 2,1 7,2	8,2 ± 3,0 7,2	8,9 ± 3,7 7,8	p = 0,23	**p = 0,08**
Segmentk. [%]	64,6 ± 12 64	69,7 ± 11,3 68	70,4 ± 19,1 73	**= 0,03**	**p = 0,02**
Temperatur [℃]	36,9 ± 0,5 37,0	36,9 ± 0,6 36,9	36,9 ± 0,7 36,9	p = 0,73	p = 0,47

3.4 Entzündungsparameter und Läsionslokalisation bei ischämischem Schlaganfall

Es wurde für manifeste ischämische Insulte weiterhin untersucht, ob sich Auftreten und / oder die Ausprägung der vorgestellten Entzündungsparameter der „Aufnahmeroutine“ der Stroke Unit unterschieden je nach Lokalisation unterschieden. Dabei wurden jeweils gegenübergestellt supra- und infratentorielle Manifestation, Media- und sonstige Infarkte sowie ein möglicher Einfluss der Seitenlokalisation (global rechts- vs. linksseitige Infarkte).

Wie aus Tabelle 8 ersichtlich wird, *ergab sich ein gewisser Trend hinsichtlich höherer Leukozytenzahlen (Segmentkernige, p = 0,09) bei Patienten mit supratentoriellem vs. infratentoriellen Infarkt, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte*. Bei allen weiteren routinemäßig erhobenen Entzündungsparametern war kein Unterschied bezüglich der Lokalisation im hier untersuchten Sinne detektierbar.

Tabelle 8: Vergleich Absolutwerte der Entzündungsparameter stratifiziert nach supra-/ infratentorieller Lokalisation, 2001-2004, Neurologische Klinik Universitätsklinikum Ulm. Dargestellt sind in den Zeilen jeweils MW ± SD (oben) und Median (unten). *Infarkte mit kombinierter supra-/ infratentorieller Lokalisation wurden nicht einbezogen. **Gerechnet wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test und dem Dunn’s post-hoc test, statistische Trend wurden fett hervorgehoben. (N = jeweile Kollektivmenge, TIA = transistorische ischämische Attacke, ICB = intracerebrale Blutung, CRP = C-reaktives Protein, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, Segmentk. = Segmentkernige, MW = Mittelwert, SD = Standartabweichung)

	TIA N = 80	Insult supratentoriell N = 104*	Insult infratentoriell N = 30*	p-Wert**
CRP [mg/dl]	0,5 ± 1,5 0,14	0,6 ± 1,9 0,25	0,4 ± 0,8 0,25	P = 0,81
Fibrinogen [g/l]	3,4 ± 0,8 3,3	3,5 ± 0,9 3,3	6,7 ± 17,5 3,5	P = 0,36
BSG [mm/h]	17,7 ± 20,0 10,0	20,2 ± 20,3 12,5	18,4 ± 14,7 15,0	P = 0,53
Leukozyten [/nl]	7,7 ± 2,4 7,2	8,5 ± 3,3 8,0	7,8 ± 2,2 7,5	P = 0,32
Segmentk. [%]	64,6 ± 12,1 64,0	68,2 ± 10,9 68,0	66 ± 12,3 67,5	**P = 0,09**
Temperatur [℃]	7,0 ± 0,6 37,0	37,0 ± 0,6 36,9	36,9 ± 0,5 37,0	P = 0,70

Eine weitere Stratifizierung erfolgte dann bei den supratentoriellen Insulten nach den verschiedenen Stromgebieten der großen basalen Hirnarterien. Da sich in der Stichprobe lediglich drei Fälle von ACA-Infarkten befanden und da es sich bei einem davon darüber hinaus noch um einen kombinierten Anterior-/ Mediainfarkt handelte, wurden ACA-Insulte jedoch nicht in die Analyse mit einbezogen. Tabelle

9 zeigt eine Gegenüberstellung der untersuchten Entzündungsparameter, stratifiziert nach Media- und Posteriorinfarkten (ohne infratentorielle Manifestation). Bis auf signifikant höhere Fibrinogenwerte bei Posteriorinfarkten zeigten sich keine Unterschiede für die Entzündungsparameter zwischen den untersuchten Gruppen.

Hinsichtlich der Seitenlokalisation der Insulte konnten keine Unterschiede der gemessenen Entzündungsparameter ermittelt werden (Tabelle 10).

Tabelle 9: Vergleich Absolutwerte der Entzündungsparameter stratifiziert nach Gefäßstromgebiet*, 2001-2004, Neurologische Klinik Universitätsklinikum Ulm. Dargestellt sind in den Zeilen jeweils MW ± SD (oberen) und Median (unten). *ACA-Infarkte wegen zu geringer Fallzahl (N = 2) nicht berücksichtigt, **nur supratentoriell, ***Berechnet mit dem MWU-Test, Signifikanzen ($p < 0,05$) hervorgehoben. (N = jeweilige Kollektivmenge, MCA = middle cerebral atery, PCA = posterior cerebral atery, CRP = C-reaktives Protein, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, Segmentk. = Segmentkernige, ACA = anterior cerebral atery, MWU- Test = Mann Whitney U test)

	MCA-Infarkte N = 75	PCA-Infarkte** N = 25	p-Wert***
CRP [mg/dl]	0,5 ± 1,7 0,2	0,9 ± 2,3 0,2	p = 0,36
Fibrinogen [g/l]	3,4 ± 0,9 3,3	3,7 ± 0,8 3,5	**p = 0,005**
BSG [mm/h]	22,0 ± 22,6 13	15,6 ± 12,3 12	p = 0,44
Leukozyten [/nl]	8,1 ± 2,5 7,9	9,8 ± 4,8 8,4	p = 0,17
Segmentk. [%]	67,0 ± 10,5 68	72,0 ± 11,7 69	p = 0,18
Temperatur [℃]	36,8 ± 0,6 36,8	37,0 ± 0,7 37,1	p = 0,25

Tabelle 10: Vergleich Absolutwerte der Entzündungsparameter stratifiziert nach Seitenlokalisation* , 2001-2004, Neurologische Klinik Universitätsklinikum Ulm. Dargestellt sind in den Zeilen jeweils MW ± SD (oberen) und Median (unten).*Infarkte mit beidseitiger Manifestation nicht berücksichtigt, **Berechnet mit dem MWU-Test (p = 0,05), (N = jeweilige Kollektivmenge, CRP = C-reaktives Protein, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, MWU- Test = Mann Whitney U test)

	rechts-hemisphärisch N = 67	links- hemisphärisch N = 72	p-Wert**
CRP [mg/dl]	,5 ± 1,7 0,2	0,6 ± 1,6 0,2	p = 0,26
Fibrinogen [g/l]	5,1 ± 12,3 3,3	3,5 ± 0,7 3,4	p = 0,53
BSG [mm/h]	21,0 ± 23,0 10	18,6 ± 14,9 15	p = 0,56
Leukozyten [/nl]	8,7 ± 3,5 7,9	8,1 ± 2,5 7,8	p = 0,38
Segmentkernige [%]	68,9 ± 12,0 69	66,6 ± 10,6 67	p = 0,18
Temperatur [°C]	36,9 ± 0,6 36,9	36,9 ± 0,6 36,9	p = 0,70

3.5 Entzündungsparameter und Ausprägung von Symptomatik und funktioneller Beeinträchtigung

Wie einleitend ausführlicher dargelegt (s.Abschnitt 1.6, Pathophysiologische Grundlagen des ischämischen Schlaganfalls: Bedeutung der lokalen inflammatorischen Reaktion) scheint die Größe der Läsion beim Schlaganfall einen Einfluss auf das Ausmaß der immunologischen Folgen bzw. systemischen entzündlichen Reaktion auszuüben. Da im Rahmen der hier vorgestellten retrospektiven Untersuchung, der die in Patientenakten enthaltenen Angaben zur Routinediagnostik zu Grunde lagen, volumetrische Untersuchungen z. B. der Infarkt- oder Blutungsgröße nicht durchgeführt wurden, erfolgte eine indirekte Abschätzung anhand der Symptomausprägung mittels der bei Aufnahme vom aufnehmenden Arzt erhobenen, international validierten NIHSS-Skala (s.o., hohe Werte bedeuten mehr Symptome) und des initialen Barthel-Index als Maß der durch die Symptomatik bedingten Behinderung (niedrige Werte bedeuten mehr Beeinträchtigung; max. 100 Punkte = keine Behinderung). Es wurde untersucht, ob bei Patienten mit morphologisch nachgewiesener Läsion (Insult oder ICB) eine Korrelation der Absolutwerte für die verschiedenen Entzündungsparameter mit den NIHSS-Skalenwerten bzw. Werten für den Barthel-Index besteht. Die zu Grunde liegende Hypothese war, dass die Ausprägung der fokal-neurologischen Symptomatik bzw. der funktionellen Beeinträchtigung mit den Entzündungswerten bei Patienten morphologisch fassbarer Läsion im Gegensatz zu solchen mit TIA korreliert.

Wie aus Tabelle11 ersichtlich, konnten *die erwarteten Korrelationen mit dem NIHSS-Skalenwert für CRP und Fibrinogen signifikant nachgewiesen werden. Die Korrelationen waren mit einem Spearman's r = 0,13 bzw. 0,14 definitionsgemäß schwach ausgeprägt. Überraschend ergab sich eine hochsignifikante, reziproke (!) Korrelation der Körpertemperatur mit dem NIHSS-Score. Eine schwere fokal-neurologische Symptomatik ging also mit niedrigerer Temperatur bei Aufnahme einher.* Der Mittelwert der Körpertemperatur der untersuchten Patientenpopulation lag bei 36,9℃ und war damit nicht erniedrigt. Insgesamt zeigten 7 Patienten Werte unter 36,0° C. Für die BSG, Leukozytenanzahl und Anteil Segmentkerniger an den Gesamtleukozyten konnte bei den Patienten mit nachgewiesener Läsion

keine Korrelation festgestellt werden. Hypothesenkonform zeigten sich auch keine Korrelationen bei den TIA-Fällen.

Für den Barthel-Index wurden reziproke Korrelationen hypothetisiert, da anders als beim NIHSS hier niedrige Werte eine hohe Beeinträchtigung bezeichnen. *Signifikante reziproke Korrelationen wurden ebenfalls für das CRP gefunden (nicht für Fibrinogen), weiterhin für die BSG. Die Korrelationen waren mit einem ungefähren Spearman's r = -0,2 in beiden Fällen definitionsgemäß schwach bis mittelgradig.* Sonstige Entzündungsparameter korrelierten nicht mit dem Barthel-Index bei Aufnahme. Für Fälle mit TIA ergaben sich ebenfalls – übereinstimmend mit der Hypothese – keine Korrelationen für irgendeinen der untersuchten Parameter (Tabelle 12).

Tabelle11: Korrelation Entzündungsparameter und fokal-neurologische Symptomatik bei Aufnahme nach NIHSS, Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Ulm. Berechnet wurde der Spearman Korrelationskoeffizient r und der zugehörige p-Wert, 2001-2004, Signifikanzen sind hervorgehoben. (NIHSS = National Institute of Helath Stroke Scale, TIA = transistorische ischämische Attacke, ICB = intracerebrale Blutung, CRP = C-reaktives Protein, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, Segmentk. = Segmentkernige)

	TIA		Insult / ICB	
	Spearman's r	p-Wert	Spearman's r	p-Wert
CRP [mg/dl]	-0,04	0,77	**0,13**	**0,04**
Fibrinogen [g/l]	0,07	0,56	**0,14**	**0,04**
BSG [mm/h]	0,03	0,85	-0,04	0,73
Leukozyten [/nl]	-0,02	0,86	0,04	0,60
Segmentk. [%]	-0,008	0,99	-0,09	0,29
Temperatur [℃]	0,04	0,74	**-0,23**	**0,006**

Tabelle 12: Korrelation Entzündungsparameter und funktionelle Beeinträchtigung bei Aufnahme nach Barthel-Index, 2001-2004, Neurologische Klinik Universitätsklinikum Ulm. Berechnet wurde der Spearman Korrelationskoeffizient r und der dazugehörige p-Wert, Signifikanzen hervorgehoben.(TIA = transistorische ischämische Attacke, ICB = intracerebrale Blutung, CRP = C-reaktives Protein, BSG = Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Segmentk. = Segmentkernige)

	TIA		**Insult / ICB**	
	Spearman's r	p-Wert	Spearman's r	p-Wert
CRP [mg/dl]	0,006	0,97	**-0,20**	**0,04**
Fibrinogen [g/l]	-0,16	0,34	-0,15	0,13
BSG [mm/h]	-0,32	0,99	**-0,21**	**0,05**
Leukozyten [/nl]	-0,24	0,13	0,06	0,55
Segmentk. [%]	-0,10	0,54	-0,02	0,83
Temperatur [℃]	-0,05	0,73	**0,34**	**0,0005**

3.6 Entzündungsparameter und 90-Tage-Mortalität

Grundlage für die im nächsten Schritt untersuchte Fragestellung war die 90-Tage-Follow up-Datenbank der Stroke Unit der Neurologischen Klinik. Von den in die Untersuchung einbezogenen Fällen wurde anhand dieser Datenbank ermittelt, wer innerhalb von 90 Tagen nach dem Indexereignis verstorben war bzw. noch lebte. Daten waren für sämtliche eingeschlossene Fälle erhältlich. Von den 242 Patienten waren nach 90 Tagen N = 10 verstorben (je 5 Patienten mit cerebralem Insult und ICB), entsprechend also einer 90-Tage-Mortalität der Gesamtstichprobe von 3,5 % (bzw. 3,5 % der Infarktpatienten und 8,1 % der ICB-Fälle). Zur Prüfung der Hypothese, ob eine erhöhte systemische Entzündungskonstellation (etwa aufgrund gesteigerter immunologischer Reaktivität z. B. bei erhöhtem Läsionsvolumen oder erhöhter Anfälligkeit für Komplikationen) mit einem schlechteren Outcome bezüglich der 90-Tage-Mortalität assoziiert war, wurde die Höhe der Absolutwerte der in Rede stehenden Routineentzündungsparameter bei Aufnahme der Teilstichprobe der Überlebenden und der in diesem Zeitraum Verstorbenen teststatistisch verglichen. Es sei bereits an dieser Stelle betont, dass jedoch die Aussagekraft der Analyse (trotz Wahl eines nonparametrischen Testverfahrens: MWU-Test) sicher durch die geringe Größe der verstorbenen Subgruppe limitiert ist. Wie aus Abbildung 7 (A-F) ersichtlich, ergab sich immerhin *eine signifikante Erhöhung der CRP-Werte (p = 0,02) sowie ein starker Trend für eine erhöhte Leukozytenanzahl im Blutbild (p = 0,06) bei der initialen Laborkonstellation bei Patienten, die nach 90 Tagen verstorben waren*, während bei den anderen Entzündungsparametern keine signifikanten oder relevanten Unterschiede detektiert wurden.

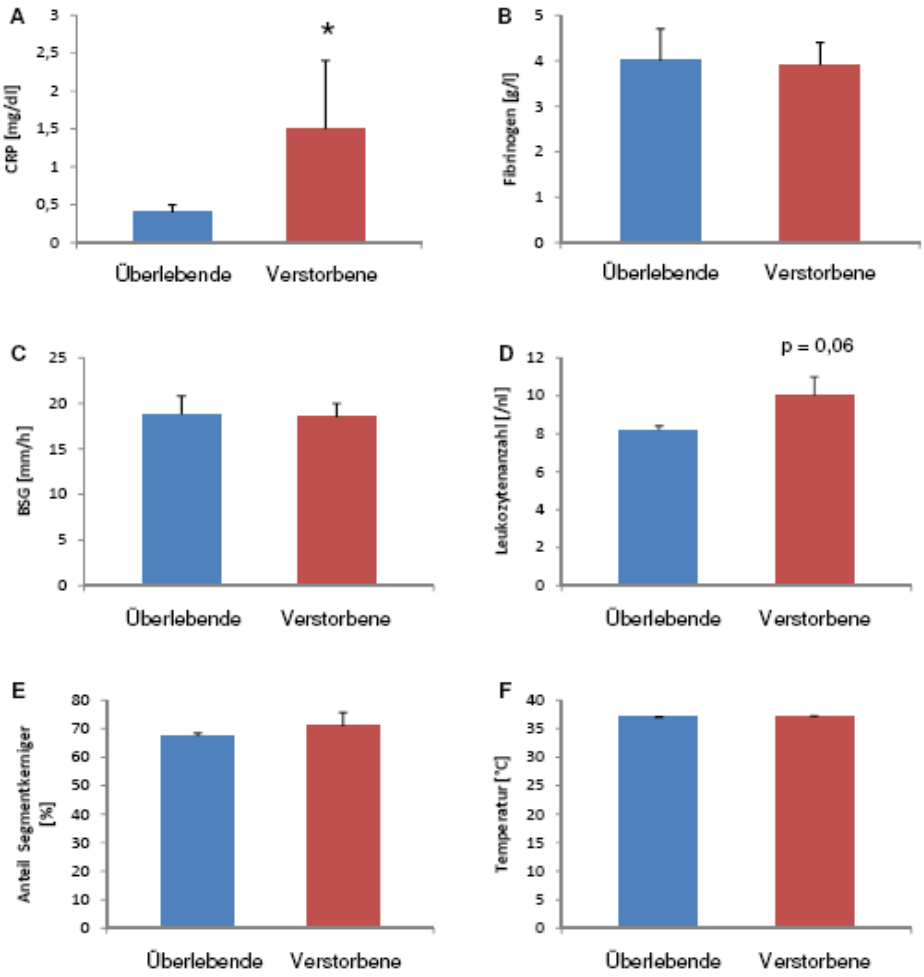


Abbildung 7: Vergleich der Absolutwerte der untersuchten Entzündungsparameter bei den Überlebenden (N = 274) vs. innerhalb von 90 Tagen nach dem Indexereignis verstorbenen Patienten (N = 10), 2001-2004, Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Ulm. Die Berechnung erfolgte mittels MWU-Test, das Signifikanzniveau lag bei *p < 0,05. Dargestellt sind Mittelwert und Standartfehler. (A) CRP = (C-reaktives Protein), (B) Fibrinogen, (C) BSG = (Blutsenkungsgeschwindigkeit), (D) Leukozyten, (E) Anteil Segmentkerniger an Leukozyten im Differenzialblutbild, (F) tympanal gemessene Körpertemperatur. (MWU = Mann Whitney U)

3.7 Charakterisierung der Teilstichprobe mit cerebraler Ischämie nach Ätiologie und Risikoprofil

3.7.1 Ätiologie bei cerebralen Infarkten und TIAs

Die ätiologischen Einteilung im Rahmen der vorliegenden Untersuchung orientiert sich an der TOAST-Klassifikation (s. Abschnitt 2.2). Die individuelle Ätiologie der Ereignisse wurde den Entlassungsberichten der in diese retrospektive Untersuchung aufgenommenen Fälle entnommen, ihre Verteilung auf die Teilstichprobe der cerebralen Insulte ist in Abbildung 8 dargestellt. In Übereinstimmung mit der Literatur (s. Abschnitt 4) war der größte Anteil der Insulte kardial-embolischer Genese, gefolgt von makroangiopathischer bzw. arterioarteriell-embolischer und mikroangiopathischer bzw. lakunärer Genese.

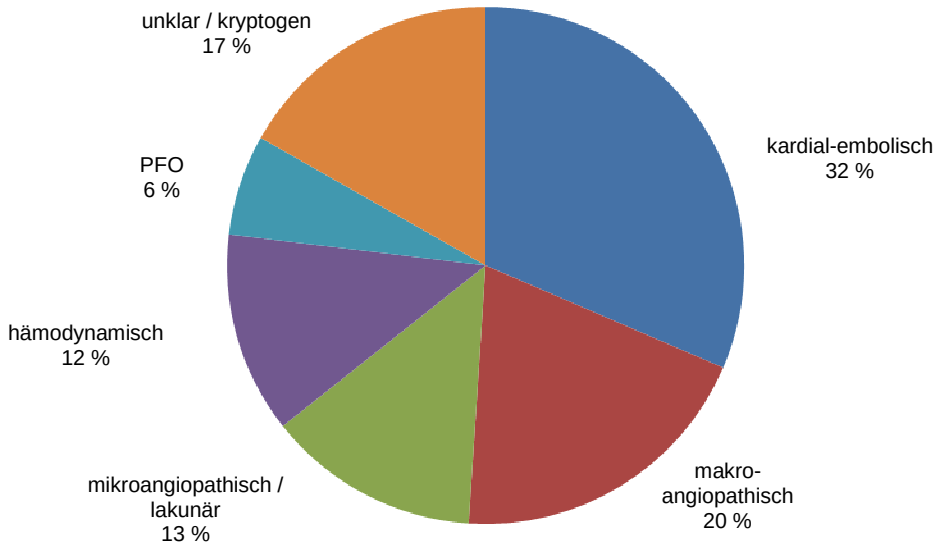


Abbildung 8: Ätiologie cerebraler Infarkte (N = 142) der untersuchten Stichprobe, 2001-2004, Neurologische Klinik Universitätsklinikum Ulm (PFO = persistierendes foramen ovale)

Die Verteilung der unterschiedlichen Ätiologien bei TIAs ist der Abbildung 9 zu entnehmen. Es ergibt sich insgesamt das Bild einer größeren diagnostischen Unsicherheit hinsichtlich der Genese bei den TIAs im Vergleich zu manifesten Insulten: Der Hauptanteil der TIAs blieb kryptogen, also diagnostisch ungeklärt (29 %). Unter den aufgeklärten TIA-Ursachen dominierte die mikroangiopathische bzw. lakunäre Genese, gefolgt in etwa zu gleichen Teilen von der kardial-embolischen bzw. makroangiopathischen Genese.

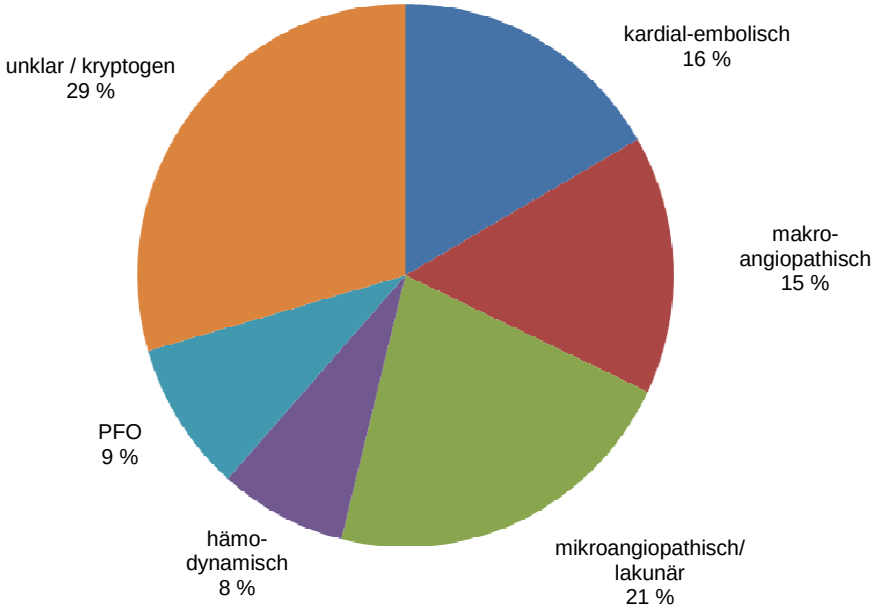


Abbildung 9: Ätiologie der TIA (N = 80) der untersuchten Stichprobe, 2001-2004, Neurologische Klinik Universitätsklinikum Ulm (PFO = persistierendes foramen ovale)

3.7.2 Risikoprofil bei Fällen bei cerebralen Infarkten und TIAs

Die in die Untersuchung aufgenommenen Fälle mit cerebralen ischämischen Ereignissen (Insulte bzw. TIAs) wurde weiterhin hinsichtlich des Profils vaskulärer Risikofaktoren untersucht. Die prozentuale Häufigkeit der entsprechenden Risikofaktoren bei den Fällen mit nachgewiesenen cerebralen Infarkten ist in der Abb. 10 dargestellt. Der häufigste hier anzutreffende Risikofaktor stellt im Einklang mit der Literatur die arterielle Hypertonie mit 82 % dar, gefolgt von doppler-/duplexsonographisch bzw. MR-tomographisch nachgewiesener Makro- bzw. Mikroangiopathie (SAE).

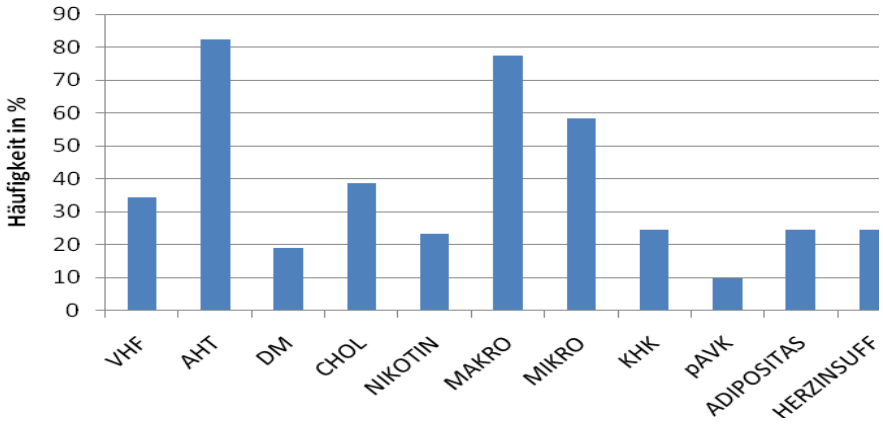


Abbildung 10: Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Teilstichprobe mit Fällen mit *cerebralem Infarkt*, 2001-2004, Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Ulm, (VHF = Vorhofflimmern, AHT = arterielle Hypertonie, DM = Diabetes mellitus, CHOL = Hypercholesterinämie, MAKRO = Makroangiopathie (extrakranielle hirnversorgende Gefäße), MIKRO = cerebrale Mikroangiopathie und SAE = subkortikale arteriosklerotische Encephalopathie, KHK = koronare Herzkrankheit, pAVK = periphrie arterielle Verschlusskrankheit, HERZINSUFF = Herzinsuffizienz)

Die Abbildung 11 gibt die Verhältnisse für die Fälle mit diagnostizierter TIA wieder. Es ergibt sich in etwa die gleiche Häufigkeitsverteilung bei den Risikofaktoren.

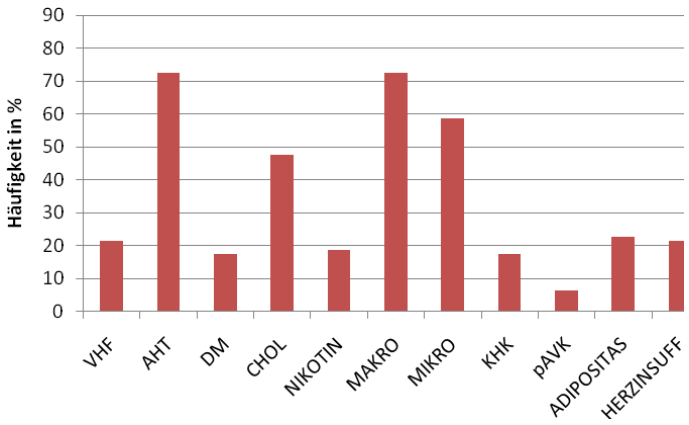


Abbildung 11: Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Teilstichprobe mit Fällen mit *TIA,* 2001-2004, Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Ulm (TIA = transistorische ischämische Attacke, VHF = Vorhofflimmern, AHT = arterielle Hypertonie, DM = Diabetes mellitus, CHOL = Hypercholesterinämie, MAKRO = Makroangiopathie (extrakranielle hirnversorgende Gefäße), MIKRO = cerebrale Mikroangiopathie und SAE = subkortikale arteriosklerotische Encephalopathie, KHK = koronare Herzkrankheit, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, HERZINSUFF = Herzinsuffizienz)

4 DISKUSSION

Gegenstand der vorliegenden Dissertation ist die Untersuchung von i. R. der Aufnahmeroutine auf der Stroke Unit ermittelten labortechnischen Standard-Entzündungsparametern im Serum sowie der Körpertemperatur unmittelbar nach cerebrovaskulären Ereignissen. Analysiert wurde eine repräsentative sowie umfassend und vollständig untersuchte Patientenkohorte mit gesicherter Aufnahme spätestens 6 h nach Ereignisbeginn, die weder bei Aufnahme noch im Behandlungsverlauf akute oder chronische entzündliche oder infektiöse Komplikationen bzw. Begleiterkrankungen aufwies bzw. entwickelte. Es zeigte sich signifikant häufiger eine granulozytäre Leukozytose bei Patienten mit morphologischer Läsion (Insult bzw. ICB) gegenüber solchen mit TIA; hinsichtlich anderer untersuchter Parameter (CRP, Fibrinogen, BSG, Körpertemperatur) ergaben sich keine Unterschiede. Die initiale neurologische Symptomausprägung bzw. der Grad der funktionellen Beeinträchtigung bei Aufnahme korrelierte bei morphologischem Läsionsnachweis positiv mit dem CRP-Wert sowie dem Fibrinogen- bzw. BSG-Wert. Die Mortalität nach 90 Tagen korrelierte mit einer initialen Erhöhung von CRP und Leukozyten im Blutbild, jedoch nicht mit anderen Parametern.

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Setting und Studiendesign

Die untersuchte Stichprobe entstand durch Berücksichtigung konsekutiver Aufnahmefälle der gut organisierten Stroke Unit einer neurologischen Universitätsklinik mit v. a. exzellenter intrahospitaler Infrastuktur. Diese ermöglicht eine schnellstmögliche Akuttherapie-orientierte Erstdiagnostik. Von zentraler Bedeutung ist dabei insbesondere die routinemäßige Anwendung („Stand by“) eines Schädel-MRTs mit verschiedenen Sequenzen (u. a. T1, T2, T2*, Diffusionswichtung), die eine rasche und sehr genaue Differenzialdiagnose schon in der Frühphase ermöglicht, auch bei Ereignissen in der hinteren Schädelgrube, bei lakunären Ischämien und kleinen Blutungen [20, 42]. Das spezielle Setting zeichnet darüber hinaus und neben den üblichen diagnostischen Möglichkeiten

einer Stroke Unit (extra- und intrakranielle Doppler- und Duplexsonographie, Vaskulitis- und Gerinnungsdiagnostik) eine obligatorische konsiliarisch-kardiologische Abklärung aus einschließlich routinemäßiger transthorakaler und bedarfsorientierter transösophagealer Echokardiographie zur Optimierung der differenzialätiologischen Zuordnung [21]. Weiterhin wurde bei der vorliegenden Stichprobe auf Vollständigkeit der bei Aufnahme erhobenen laborchemischen, hämatologischen und klinischen Parameter zur Optimierung der Aussagekraft geachtet.

Zur Erreichung einer Vereinheitlichung der Aussage sowohl innerhalb der Stichprobe als auch im internationalen Vergleich mit anderen Untersuchungen wurden international etablierte Klassifikationen und Skalen angewendet. Die ätiologische Einteilung erfolgte etwa anhand der langjährig etablierten TOAST-Kriterien (s. o.). Zur Quantifizierung neurologischer Defizite wurde die NIHSS als international kommunizierbare, in randomisierten Studien zumeist verwendete Skala eingesetzt [48], als funktioneller Score der Barthel-Index.

Die vorliegende Untersuchung ist als retrospektive Datenerhebung aus Patientenakten konzipiert worden. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass z. B. aufgrund mangelnder Sorgfalt und Kontrollierbarkeit nicht immer eine ausreichende Datendichte bzw. Vollständigkeit der Daten gewährleistet werden kann. Allerdings erfolgte hier die Analyse anhand eines eigens zu diesem Zweck entwickelten Auswertungsbogens, in welchem Akten der ausgewählten Fälle – getrennt nach Diagnose (Infarkt, ICB, TIA) – systematisch ausgewertet wurden. Es kann angenommen werden, dass dadurch der Schätzfehler gering gehalten und eine gute Aussagekraft der Studie ermöglicht wurde.

Im Hinblick auf die spezielle Fragestellung erschien es methodisch essenziell, Fälle mit anamnestisch bekannter (akuter oder chronischer) entzündlicher oder Infektionserkrankung zum Zeitpunkt des cerebrovaskulären Ereignisses von der Analyse auszuschließen, wie es auch in ähnlichen, prospektiven, Studien erfolgt war [24, 27, 28]. Ebenso wurden auch Fälle mit vorbekannten neoplastischen Erkrankungen und kürzlich stattgefundenen Operationen ausgeschlossen. Darüber hinaus erlaubte das retrospektive Studiendesign den Ausschluss von Fällen, die auch nach dem Ereignis bzw. im gesamten weiteren Behandlungsverlauf Infektionserkrankungen (z. B. Pneumonie, Harnwegsinfekt bzw. Leukozyturie, Bakteriurie etc.) erlitten, was sicherlich den Aussagewert weiter

steigert, da solche zu den häufigsten und gerade auch prognostisch relevanten Poststroke-Komplikationen zählen [84]. Weiterhin wurden auch Patienten mit kürzlich stattgehabter Operation sowie solche mit bekannter maligner Erkrankung nicht in die Kohorte aufgenommen. Zusammengefasst sind die genannten strikten Ausschlusskriterien zur Minimierung anderer konfundierender Faktoren hinsichtlich erhöhter Entzündungsparameter ein Charakteristikum der vorliegenden Studie. Trotz dieses strengen Maßstabs ergab sich noch eine relativ hohe Fallzahl, was sich auf die Aussagekraft niederschlägt.

Die Studie war ausgelegt zur Analyse der Verhältnisse in einem sehr frühen Stadium nach dem cerebrovaskulären Ereignis. Aus dem engen Zeitfenster ergibt sich allerdings auch eine zentrale Schwäche, da die Kinetik der verschiedenen Entzündungs- bzw. Akute-Phase-Parameter unterschiedlich ist und in manchen Fällen sogar recht träge (z. B. BSG), sodass Maximalwerte oft später erreicht werden. Hier wäre ein prospektives Design, z. B. auch mit der Möglichkeit von seriellen Messungen, sicher von Vorteil.

Bezugnehmend auf konfundierenden entzündlichen Faktoren muss eine Einschränkung hinsichtlich des Aussagewertes gemacht werden. Patienten bei denen eine basale Entzündungsreaktion auf Grund z.B. Atherosklerose vorlag, wurden nicht von der Studie ausgeschlossen, diese könnten die erfassten Ergebnisse potentiell beeinflusst haben.

Ebenso ergibt sich eine weitere zumindest potenzielle Einschränkung bei den Analysen, bei denen die Patienten mit TIA als Kontrolle verwendet wurden. Es ist nachgewiesen worden, dass auch nach TIA eine, wenn auch geringe, Entzündungsantwort als Hinweis auf eine basale immunologische Reaktion auftritt [79].

4.1.2 Repräsentativität der Stichprobe

Die dieser Studie zu Grunde liegende Population (Patienten mit cerebrovaskulären Ereignis) weist ein Durchschnittsalter von 67 ± 14 Jahren auf mit nur unwesentlichen, nicht signifikanten Schwankungen zwischen den unterschiedlichen Ereignisarten. Es ergab sich ferner ein weitgehend ausgeglichenes Geschlechterverhältnis mit einem geringen Überwiegen von männlichen Patienten (ca. 64 % in der Gesamtstichprobe). Diese Daten decken

sich mit der Literatur und geben auch die Verhältnisse speziell in Deutschland wieder [12, 103]. Sie entsprechen auch früheren in der gleichen Abteilung in einem anderen Zeitraum erhobenen Daten für eine Schlaganfall-Gesamtpopulation ohne die in der vorliegenden Untersuchung angewendeten Ausschlusskriterien [62]. Der NIHSS-Symptomscore lag erwartungsgemäß bei den TIA-Patienten (mit häufig bei Aufnahme schon rückläufiger Symptomatik) am niedrigsten, gefolgt von den Fällen mit ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall. Initiale Symptomausprägung (nach NIHSS-Score) sowie funktioneller Behinderungsgrad (nach Barthel-Index) waren deutlich niedriger als in der Literatur beschrieben oder in der deutschen Schlaganfalldatenbank repräsentiert [100, 101]. Als Erklärung bietet sich der hier getroffene Ausschluss von Patienten mit entzündlichen bzw. infektiösen Komplikationen an, die in der Regel schwerere Initialereignisse und Verläufe zeigen [97].

Übereinstimmend mit Literaturdaten lag auch im vorliegenden Kollektiv dem überwiegenden Anteil der Schlaganfälle mit 32 % eine kardial-embolische Genese zugrunde [49, 62, 75]. Mit 20% waren makroangiopathische Veränderungen die zweitgrößte ätiologische Gruppe, auch hier in Übereinstimmung mit der zitierten Literatur. Gleiches gilt für die Mikroangiopathie, mit 13 % in den vorliegenden Daten die Dritte der Hauptursachen für cerebrale Infarkte.

Auch hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils ergaben sich bei Insultpatienten keine Abweichungen des vorliegenden Kollektivs von der Literatur [67, 75]. Von den klassischen Risikofaktoren war die arterielle Hypertonie erwartungsgemäß bei weitem der häufigste, gefolgt von Hyperlipoproteinämie, Vorhofflimmern, Diabetes und Nikotinabhängigkeit [8, 12, 75].

4.2 Ausprägung der Entzündungsparameter in der Studienpopulation

4.2.1 Validität und gegenseitige Korrelation

Untersucht wurden in der vorliegenden Studie neben der Körpertemperatur als klinischem Parameter die laborchemischen Entzündungsparameter CRP, Fibrinogen (das im Rahmen der Routinediagnostik allerdings vordringlich als Gerinnungsparameter von Bedeutung ist), die Leukozytenzahl (bzw. zusätzlich der granulozytäre Anteil) und die BSG. Diese Parameter werden häufig eingesetzt zur Erkennung und Verlaufsbeurteilung systemischer bzw. primär lokalisierter entzündlicher und sekundär systemischer Prozesse [71]. Die APP CRP und Fibrinogen wie auch andere APP korrelieren dabei besonders eng mit dem Ausmaß der Entzündung bzw. der Masse des entzündeten Gewebes und folglich untereinander [90], wie es auch in der vorliegenden Population gefunden wurde (Tabelle 5). Ebenfalls eine enge Korrelation zum CRP wies in der vorliegenden Studie die BSG als weiterer recht entzündungssensitiver (jedoch wenig spezifischer) Parameter auf. Signifikant, jedoch bereits schwächer ausgeprägt, korrelierte die Leukozytenzahl mit dem CRP. Mit letzterer nicht korreliert war die bei Aufnahme gemessene Körpertemperatur. Diese unterliegt jedoch verschiedenen anderen Einflussfaktoren wie der Umgebungstemperatur, die eine Rolle spielt z. B. vor Aufnahme bei Patienten, die längere Zeit hilflos gelegen haben. Sie ändert sich oft auch bei entzündlichen Prozessen in lokalisierten Kompartimenten (wie beim Schlaganfall) nicht [71]. So wurde denn auch in einer ähnlichen Patientenkohorte wie der vorliegenden nach ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall bei ansonsten guter diagnostischer und prognostischer Wertigkeit des CRP keine Korrelation mit der Körpertemperatur gefunden [24].

Bei den vorangehenden Überlegungen zur Korrelation der unterschiedlichen Parameter untereinander ist jedoch sicherlich ihre bekannt unterschiedliche Kinetik nach dem Akutereignis in Verbindung mit dem hier untersuchten relativ kleinen Zeitfenster. Auch handelt es sich bei der vorliegenden Stichprobe um eine hochselektive Population mit einer hohen Prävalenz von vaskulären Risikofaktoren.

4.2.2 Alters- und Geschlechtsabhängigkeit

Im Rahmen der vorliegenden Studie ergab sich diagnose- bzw. ereignisunabhängig eine deutliche Assoziation insbesondere der APP CRP und Fibrinogen mit höherem Patientenalter und weiblichem Geschlecht. Ein moderater Anstieg dieser APP, v. a. des CRP, mit dem Lebensalter ist in der Literatur gut dokumentiert [63]. Aufgrund des hier erfolgten bestmöglichen Ausschlusses von Patienten mit entzündlichen Begleiterkrankungen greift die nächstliegende Erklärung wahrscheinlich zu kurz, wonach in der vorliegenden Stichprobe als eine wesentliche Ursache eine erhöhte Prävalenz chronisch-entzündlicher Erkrankungen oder Suszeptibilität für Infekte angenommen werden könnte. Für die meisten kardiovaskulären Risikofaktoren, v. a. Rauchen, Hypertonus, Diabetes und (abdominelle) Adipositas sowie Makroangiopathie [5, 44, 77, 102] konnte eine Assoziation mit einer CRP-Erhöhung nachgewiesen werden, ebenso für Fibrinogen und andere Entzündungsmarker [40, 49, 63]. Die Kumulation von Risikofaktoren mit zunehmendem Alter (v. a. vor dem Hintergrund der hier abgebildeten Risikopopulation) wird daher hier als Erklärung für diesen Befund herangezogen. Die bekanntermaßen erhöhte Prävalenz von Risikofaktoren bei postmenopausalen Frauen, wie in dieser Stichprobe überwiegend repräsentiert, könnte somit auch die Erklärung für die gefundene Geschlechtsabhängigkeit sein.

4.3 Entzündungsparameter und Schlaganfallcharakteristika

Im diesem Abschnitt sollen die im Rahmen dieser Arbeit gefundenen Zusammenhänge von Art (ischämisch, hämorrhagisch), Lokalisation, Symptomausprägung und initialer Behinderungsgrad des Schlaganfalls mit den jeweiligen Entzündungsparametern diskutiert werden. Wie bereits erwähnt, erfolgte keine Messung der Infarktgröße, hier dient der initiale Symptom- bzw. Behinderungsgrad – mit den entsprechenden bereits diskutierten Abstrichen - als indirekte Kenngröße, die mit der Infarktausdehnung eng korreliert [43].

4.3.1 Leukozyten

Eine Leukozytose nach akuter cerebraler Ischämie ist ein bekannter Befund [24]. Wie bereits einleitend ausgeführt, spielen Leukozyten in der frühen Phase des reparativen Prozesses nach Gewebsschädigung eine zentrale Rolle. Leukozyten, die in verschiedenen Kompartimenten des Körpers vorliegen (Knochenmark, Organpool, zirkulierender Blutpool, randständiger gefäßwandnaher Blutpool), werden folglich sehr früh im Verlauf der inflammatorischen Reaktion mobilisiert und systemisch nachweisbar. Im Tierexperiment verdoppelte sich die Leukozytenzahl im venösen Blut innerhalb von 3 h nach Verschluss der MCA [37]. Die vorliegende Untersuchung erbrachte gemäß dem untersuchten 6 h-Zeitfenster bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt eine deutliche Erhöhung der Gesamtleukozytenzahl beim ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall, wenn mit TIA-Patienten verglichen wurde. Auch der Anteil Segmentkerniger (Granulozyten) war bei den Schlaganfällen signifikant erhöht, was der experimentellen Beobachtung entspricht, dass nach stattgehabtem ischämischem Schlaganfall zuerst insbesondere bei Neutrophilen im Blut die Genexpression herauf reguliert wird [91]. Granulozyten migrieren auch als erste in das Infarktareal [47].

Die Leukozytenzahl nach ischämischem Schlaganfall stand in keinem Zusammenhang mit dem Gefäßstromgebiet, immerhin ergab sich jedoch ein Trend zur Granulozytose nach supratentoriellen vs. infratentoriellen Infarkten, was vermutlich im Zusammenhang mit der in der Regel größeren Infarktausdehnung bei ersteren steht. Eine Korrelation der Neutrophilenzahl mit kernspintomographisch gemessener Infarktgröße wurde kürzlich demonstriert [16] und ist auch beim Myokardinfarkt etabliert [23] Allerdings korrelierten Leukozytenzahl bzw. Granulozytenanteil in der vorliegenden Untersuchung nicht mit dem initialen Symptom- und Behinderungsgrad, was ein Hinweis dafür sein mag, dass letzterer nicht ausschließlich durch die Infarktgröße bestimmt wird bzw. diese nicht die entscheidende Einflussgröße für den Leukozytenanstieg darstellt. Auch ist denkbar, dass aufgrund der schnellen Kinetik der Blutbildveränderungen das Zeitfenster zur Erfassung einer Korrelation enger ist als die Streuung der Aufnahmezeitpunkte von 0 bis 6 Stunden nach dem Ereignis.

4.3.2 CRP und Fibrinogen

Wie bereits ausgeführt, korrelieren kardiovaskuläre Risikofaktoren mit der Expression von Entzündungsmarkern. Tatsächlich wird z. B. die Atherosklerose als chronische entzündliche Erkrankung angesehen [79]. Bekannt ist auch aus zahlreichen Untersuchungen, dass insbesondere erhöhte CRP- und Fibrinogenspiegel, ähnlich wie beim Myokardinfarkt, das Schlaganfallrisiko erhöhen [80, 81]. Im Gefolge der Akute-Phase-Reaktion nach der parenchymalen Läsion beim Schlaganfall kommt es zu einem zusätzlichen akuten, raschen und persistierenden Anstieg sowohl von CRP als auch von Fibrinogen, wobei Peakwerte erst ca. 5 bis 7 Tage nach dem Ereignis gemessen werden [39, 86]. Hohe initiale Werte scheinen dabei prädiktiv zu sein für eine ungünstige Prognose *quoad vitam* und *quoad functionem,* was auch zumindest für das CRP durch die hier erhobenen Befunde unterstützt wird (siehe unten).

Auf den ersten Blick daher den Erwartungen nicht entsprechend zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Unterschied der bei Aufnahme gemessenen CRP-Werte bei Patienten mit TIA, die hier die Kontrollgruppe bildeten, und solchen mit Infarkt bzw. Blutung. Bei genauer Betrachtung der Daten in Tabelle 7 zeigt sich jedoch für CRP-Absolutwerte eine Erhöhung bei den Infarktpatienten um 100 % bzw. bei den Blutungen um über 60 % im Vergleich zu TIA-Patienten. Der Unterschied wird nicht signifikant aufgrund der hohen Streuungen bei den Patienten mit morphologischen Läsionen (doppelt so hoch im Vergleich zu TIA). In ähnlicher Weise zeigen Infarkt- und Blutungspatienten eine Erhöhung des Fibrinogen-Absolutwertes von jeweils über 25 % verglichen mit TIA-Patienten, die Streuungen sind hier jedoch erheblich höher (Faktor 8 bzw. 16) als in der TIA-Gruppe, so dass der Unterschied wie beim CRP nicht signifikant wird. Als Erklärung muss das im Verhältnis zur bekannten Kinetik der Serumspiegelerhöhungen (s. o.) kurze hier untersuchte Zeitfenster von 6 h angenommen werden. Die hohen Varianzen bei den Infarkt- und Blutungspatienten sind wohl Ausdruck der Tatsache, dass es Fälle mit schnellem (also früh messbarem) und solche mit langsamem (also im kurzen Zeitfenster noch nicht messbarem) initialem Anstieg gibt. Die Anstiegskinetik von APPs im Serum ist abhängig von der Läsionsgröße, was allgemein [106] wie auch für das ZNS gilt [24].

Für letzteres sprechen auch die weiteren Resultate der vorliegenden Untersuchung. Der CRP- und Fibrinogenwert korrelierten bei Aufnahme jeweils signifikant sowohl mit der Schwere des neurologischen Defizits (NIHSS Score) als auch der Funktionseinschränkung (Barthel-Index) in der Gruppe der Patienten mit morphologischer Läsion (Infarkt- bzw. ICB-Patienten). Wie bereits ausgeführt, konnte im Rahmen der vorliegenden Untersuchung aufgrund des retrospektiven Designs keine Aussage zur Läsionsgröße getroffen werden, so dass hier die genannten Symptom- bzw. funktionellen Parameter als indirekte Zielgröße herangezogen werden. In der Literatur ist bereits eine Assoziation von Symptomausprägung und CRP-Wert im Serum beschrieben, allerdings zu Zeitpunkten, an denen mit höheren Serumspiegeln gerechnet werden kann (Tag 2, 4 und 5 nach ischämischem Schlaganfall) [7]. Die hier gefundene Korrelation von CRP mit neurologischem bzw. Funktionsdefizit fand sich bereits signifikant im frühen Zeitfenster von 6 h, allerdings war sie verhältnismäßig gering ausgeprägt ($r < 0,2$). Man kann vermuten, dass sie sich im weiteren zeitlichen Verlauf stärker ausprägt und sich bei prospektiver, serieller Serumspiegelanalyse entsprechend dargestellt hätte. Gleiches gilt möglicherweise entsprechend auch für Fibrinogen als zweitem hier untersuchtem APP.

4.3.3 BSG

Die BSG ist noch weniger spezifisch als APPs und ist z. B. auch erhöht durch Anstieg von Immunglobulinen, Immunkomplexen und anderen Proteinen [71]. Das Rationale für eine evtl. akut auftretende Beschleunigung der BSG nach einem Schlaganfall ist, dass neben den erwähnten und anderen APP auch ein Anstieg von entzündlichen Adhäsionsmolekülen nach solch einem Ereignis gezeigt wurde. Konkret wurden z. B. erhöhte Serumspiegel von sICAM-1, svCAM-1 und sE-Selectin nachgewiesen, unabhängig von Alter, Geschlecht und vaskulären Risikofaktoren [85]. Ein Anstieg solcher Adhäsionsmoleküle bewirkt theoretisch eine erhöhte Aggregabilität von Erythrozyten, die der gegenseitigen elektrostatischen Zellabstoßung durch negative Oberflächenladung entgegenwirkt und so zu einer beschleunigten Senkung führt. Tatsächlich wurde in einer kleineren israelischen Patientenkohorte nach ischämischem Schlaganfall eine erhöhte erythrozytäre Aggregabilität gefunden, jedoch keine Änderung der BSG im Vergleich zu altersgematchten Normal- und TIA-Kontrollen in einem

Beobachtungszeitraum von 24 h [107]. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich die BSG in dem hier untersuchten Zeitfenster ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen TIA-Patienten und solchen mit Schlaganfall (Ischämie bzw. Blutung). Auf klinischer Ebene korrelierte die BSG nicht mit der initialen Symptomausprägung, jedoch mit der funktionellen Beeinträchtigung bei Aufnahme.

Auch bei der Betrachtung der BSG in der vorliegenden Stichprobe sollte das kurze hier untersuchte Zeitfenster berücksichtigt werden, umso mehr, als es sich bei der BSG auch in der Detektion genuin entzündlicher Ereignisse um eine verhältnismäßig träge Reaktion handelt. Es darf nicht übersehen werden, dass ggf. nach dem akuten Ereignis erst noch die Expression der genannten Adhäsionsproteine erfolgen muss und eine Auswirkung auf die BSG evtl. sogar erst nach dem in der zitierten Studie zu Grunde gelegten Beobachtungszeitraum von 24 h zu erwarten ist. Auch hier hätten ein weiteres Zeitfenster und evtl. serielle Messungen in einem prospektiven Setting möglicherweise andere Ergebnisse erbracht.

Ein weiterer Punkt ist noch die Abhängigkeit der BSG von bestimmten Medikamenten wie v. a. Antiphlogistika, u. a. Acetylsalicylsäure [107], das in der vorhandenen Stichprobe häufig vertreten war. In evtl. späteren prospektiven Studien ist sicherlich diesbezüglich eine Kontrolle geboten.

4.3.4 Körpertemperatur

In der hier zu Grunde liegenden Untersuchung konnte kein Unterschied bezüglich der Körpertemperatur nachgewiesen werden bei Patienten mit manifestem Schlaganfall gegenüber den TIA-Kontrollen. Auch die Lokalisation (Seitenlokalisation und supra- versus intratentoriell) einer strukturellen Läsion hatte keinen Einfluss auf die Körpertemperatur. Überraschend ist der Befund, dass die Körpertemperatur hochsignifikant negativ mit der Symptomausprägung und funktionellen Behinderung korrelierte. Schwere fokalneurologische Symptomatik bzw. hoher funktioneller Beeinträchtigungsgrad gingen mit *niedriger* Körpertemperatur bei Aufnahme einher. Wenn auch nicht unwidersprochen, so wird dennoch zumeist angenommen, dass der akute Schlaganfall häufiger mit einer Hyperthermie (> 37,5℃) einhergeht. In einer älteren Studie zum ischämischen Schlaganfall mit dem gleichen Zeitfenster von 6 h war eine

Hyperthermie bei Aufnahme bei 25 % der Patienten messbar [76] (zum Vergleich: vorliegende Studie: 15 %). Die Körpertemperatur korrelierte dort im Gegensatz zu hier signifikant mit dem Schweregrad des Schlaganfalls, der Infarktgröße und der Mortalität. Solcherlei Befunde wurden mehrfach repliziert und stellen die Grundlage für die zunehmend in manchen Schlaganfallzentren praktizierte therapeutische Hypothermie in der Akutsituation dar [64]. Eine dänische Kohortenuntersuchung fand mit jeweils ca. 5 % Fällen mit Hyperthermie bei Infarkten bzw. Blutungen schon eine geringere Anzahl, jedoch bei einer kürzeren Beobachtungszeit von im Median 2 h nach Schlaganfall [15]. Auch in dieser Studie korrelierte die Körpertemperatur mit dem Symptomschweregrad, jedoch nicht mit der Prognose (s. u.). Das im Rahmen der vorliegenden Studie erhobene Resultat einer negativen Korrelation von Schweregrad und Körpertemperatur ist eine – hochsignifikante – in der Literatur allein stehende Aussage, die sicherlich weitere Untersuchung verdient. Für die Validität und eine pathobiologische Grundlage des Befundes spricht auch die Tatsache, dass in der TIA-Kontrollgruppe keine solche Korrelation bestand. Von Bedeutung für diesen statistisch validen Befund könnte durchaus die hier vorliegende spezielle Studienpopulation nach Anwendung sehr strikter Ausschlusskriterien hinsichtlich aktueller und im Verlauf aufgetretener entzündlicher Komplikationen oder anderer Bedingungen (z. B. Malignome etc., siehe oben) sein. Es muss bei der Beurteilung des o.g. Ergebnisses jedoch berücksichtigt werden, dass die reziproke Korrelation auf die Werte weniger Patienten mit deutlich erniedrigter Körpertemperatur zurückzuführen ist und nicht Ursprung einer durchschnittlich erniedrigten Körpertemperatur der gesamten Studienpopulation war. Ursache hierfür mag z.B. die Auskühlung des Patienten bei längerer Liegezeit bis zu dessen Auffinden und der Erstversorgung sein.

4.4 Entzündungsparameter und Verlaufsmortalität

Das Ausmaß einer APR wird generell durch Zahl und Aktivierungsgrad der in betroffenen Geweben vorhandenen Entzündungszellen bestimmt und sollte mit der Menge systemisch freigesetzter Entzündungsmediatoren assoziiert sein. In der Tat korrelierten nach akuter cerebraler Ischämie der Serum- und Liquorspiegel von IL-6 in unterschiedlichen Studien u. a. mit der Infarktgröße sowie der Ausprägung des neurologischen Defizits und der funktionellen Verschlechterung [74, 92].

Auf die prognostische Wertigkeit der hier untersuchten Routine-Entzündungsparameter wurde bereits mehrfach Bezug genommen. Sie wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit anhand der 90-Tage-Mortalität der untersuchten Kohorte für das 6 h-Zeitfenster analysiert. Trotz der Einschränkung durch eine relativ geringe Zahl Verstorbener (N = 10, Sterberate 3,5 % bei den Infarkt- bzw. 8,1 % bei den Blutungspatienten) zeigen sich die hier erhobenen Befunde in Einklang mit der Literatur. Patienten, die nach 90 Tagen verstorben waren, wiesen bei Aufnahme signifikant höhere CRP-Werte sowie eine knapp signifikant höhere Leukozytenzahl auf. Eine Korrelation von erhöhtem CRP und ungünstiger Prognose wurde sowohl retrospektiv als auch prospektiv in einer Vielzahl von Schlaganfallstudien berichtet (Review und Konsensus-Statement: [30]). In einer Kohortenstudie mit seriellen CRP-Plasmaspiegelmessungen bei Patienten nach erstem ischämischem Schlaganfall fand sich eine Assoziation zwischen CRP-Serumanstieg 12-24h nach dem Ereignis und ungünstiger Langzeitprognose *quoad functionem* [104]. Hohe CRP- bzw. Fibrinogenwerte gingen in zwei anderen prospektiven Untersuchungen mit erhöhter 1-Jahres-Mortalität nach Schlaganfall einher [24, 96]. Ähnliches fanden Elkind und Mitarbeiter für CRP im Langzeitverlauf nach 4 Jahren [36]. Entsprechend fanden Castellanos et al. eine bessere funktionelle Langzeitprognose bei Patienten mit spontaner supratentorieller intracerebraler Blutung mit niedrigen initialen CRP- und Fibrinogenspiegeln [19].

In der vorliegenden Untersuchung hatte Fibrinogen im Gegensatz dazu jedoch (trotz vorhandener Korrelation mit dem CRP) keinen Einfluss auf die Mortalität. Auch hier wird man im Vergleich mit der Literatur das schmale Zeitfenster

berücksichtigen müssen, zusätzlich ist auf die Limitierung durch die geringe Größe der Gruppe der Verstorbenen hinzuweisen.

Weiterhin ergab sich in der vorliegenden Untersuchung keine prognostische Wertigkeit für die Körpertemperatur, was mit Ergebnissen der bereits zitierten dänischen Studie mit identischem Aufnahmezeitfenster von 6 h und Follow up-Zeitraum von 90 Tagen harmoniert [15]. Andere Studien fanden jedoch eine Assoziation von Mortalität – und auch schlechtem funktionellem Outcome bei Überlebenden - mit erhöhter Körpertemperatur bei Aufnahme, jedoch z. B. unter Anwendung eines weiteren Aufnahme-Zeitfensters [76] oder längeren Beobachtungszeitraumes [99].

5 Zusammenfassung

Der Schlaganfall zählt zu den bedeutendsten Gesundheitsproblemen unserer Zeit. Er liegt auf Platz 3 der Todesursachenstatistik (Statistisches Bundesamt 2006) und gehört zu den führenden Ursachen von Morbidität und Mortalität weltweit. Mit einer stetig zunehmenden Anzahl Betroffener steigen auch die Kosten für das Gesundheitssystem zunehmend. Aufgrund der hohen Relevanz (s.o.) dieses Krankheitsbildes besteht ein fortlaufender Bedarf an aktuellen epidemiologischen, diagnostischen, therapeutischen und an der Verlaufskontrolle orientierten Daten.

Die hier vorliegende retrospektive Kohortenstudie dient der investigativen Analyse entzündungsrelevanter Laborwerte der Aufnahmeroutine (Zielwerte: CRP (C-reaktives Protein), Fibrinogen, BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit), Leukozyten mit Granulozytenanteil im Differentialblutbild) und der Körpertemperatur in der Initialphase eines akuten cerebrovaskulären Ereignisses, anhand einer repräsentativen Stichprobe. In der speziellen Fragestellung wurden die definierten Zielgrößen (s.o.) bzgl. ihrer Assoziation zur Infarktarealgröße untersucht, indirekt gemessen mittels verschiedener Schlaganfallcharakeristika.

Besondere Stärke dieser Analyse sind neben der großen Fallzahl auch die enggesteckten Einschlusskriterien (mittels Bildgebung gesicherter Infarkt oder Blutung, per üblicher Ausschlussdiagnostik gesicherte TIA (transistorische ischämische Attacke)) und Ausschlusskriterien (Patienten mit einer chronisch entzündlichen, Infektions- oder Tumorerkrankung, Patienten mit akuten Infektionserkrankungen bei Aufnahme oder im Verlauf des stationären Aufenthaltes und Patienten mit Operationen 4 Wochen vor bzw. nach dem Schlaganfall).

Im Rahmen der hier vorgestellten retrospektiven Studie wurden aus dem Gesamtkollektiv von konsekutiv zwischen 01.01.2001 und 31.12.2004 aufgenommenen Schlaganfallpatienten der neurologischen Abteilung der Universitätsklinik Ulm, 242 Patienten zur Auswertung herangezogen. Berücksichtigt wurden ausschließlich Patienten, die innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn die Klinik erreichten, bei denen ein vollständiger Datensatz zur Verfügung stand und welche die im Nachfolgenden erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

Die erfassten Ergebnisse der hier vorgelegten Analyse bestätigen weitestgehend die o.g. Hypothese, die besagt, dass die Größe des Infarktareals mit der Ausprägung der Immunantwort assoziiert ist und stehen damit in Einklang mit der aktuellen Literatur. Es zeigte sich bei Patienten mit morphologischer Läsion (Infarkt, Blutung) signifikant häufiger eine granulozytäre Leukozytose als bei Patienten mit einer TIA. Die an Hand des NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) gemessene initiale neurologische Symptomausprägung korrelierte bei morphologischem Läsionsnachweis positiv mit erhöhten CRP- und Fibrinogenwerten. Bzgl. des mittels Barthelindex bestimmten Grades der Behinderung der Patienten zeigte sich zusätzlich zur o.g. positiven Korrelation auch eine positive Korrelation hinsichtlich erhöhter BSG-Werte. Besonders hervorzuheben ist jedoch die hochsignifikante negative Korrelation von Körpertemperatur und hoher funktioneller körperlicher Beeinträchtigung. Es bleibt zu erwähnen, dass dieses Ergebnis, auf eine geringe Anzahl von Patienten mit deutlich erniedrigter Körpertemperatur zurückzuführen ist, nicht aber die Durchschnittswerte der gesamten Studienpopulation wiederspiegeln. Dennoch bedarf diese in der Literatur allein stehende Aussage weiterer Untersuchung. Die 90- Tage- Mortalität korrelierte mit einer Erhöhung von CRP und Leukozytenzahlen. Die Validität dieser Aussage ist aufgrund der geringen Fallzahl nach 90 Tagen verstorbener Patienten allerdings eingeschränkt. Die oben genannten Ergebnisse stehen, bis auf eine Ausnahme (s.o.) in Einklang mit den in der Literatur angeführten Ergebnissen.

Neben der speziellen Fragestellung wurde die Repräsentativität der Studienkohorte anhand epidemiologischer und ätiologischer Gesichtspunkte sowie des Risikoprofils untersucht. Hauptursache des Infarktgeschehens waren in dieser Studienpopulation in erster Linie kardiale Embolien (32%). Der häufigste Risikofaktor der Insultpatienten war die arterielle Hypertonie. Die epidemiologischen Ergebnisse decken sich gut mit verschiedenen Literaturquellen und den in Deutschland gegebenen Verhältnissen und unterstreichen damit die Repräsentativität der Stichprobe, auf die in der vorliegenden Arbeit zurückgegriffen wurde.

6 Literaturverzeichnis

1. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL and Marsh EE, 3rd: 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: 35-41 (1993)
2. Adams HP, Jr., Woolson RF, Clarke WR, Davis PH, Bendixen BH, Love BB, Wasek PA and Grimsman KJ: Design of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Control Clin Trials 18: 358-377 (1997)
3. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL and Teal P: Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126: 483S-512S (2004)
4. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL and Sherman DG: Transient ischemic attack--proposal for a new definition. N Engl J Med 347: 1713-1716 (2002)
5. Albert MA, Glynn RJ and Ridker PM: Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. Circulation 108: 161-165 (2003)
6. Allan SM and Rothwell NJ: Cytokines and acute neurodegeneration. Nat Rev Neurosci 2: 734-744 (2001)
7. Audebert HJ, Rott MM, Eck T and Haberl RL: Systemic inflammatory response depends on initial stroke severity but is attenuated by successful thrombolysis. Stroke 35: 2128-2133 (2004)
8. Bath P: High blood pressure as risk factor and prognostic predictor in acute ischaemic stroke: when and how to treat it? Cerebrovasc Dis 17 Suppl 1: 51-57 (2004)
9. Baumann H and Gauldie J: The acute phase response. Immunology today 15: 74-80 (1994)
10. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Briley DP, Wynn M and Sexton G: Persistent inflammatory response in stroke survivors. Neurology 50: 1722-1728 (1998)
11. Benveniste EN: Cytokine actions in the central nervous system. Cytokine Growth Factor Rev 9: 259-275 (1998)
12. Berger K, Kolominsky-Rabas P, Heuschmann P and Keil U: [Frequency of stroke in Germany: prevalence, incidence and sources of these data]. Dtsch Med Wochenschr 125: 21-25 (2000)

13. Beschorner R, Schluesener HJ, Gozalan F, Meyermann R and Schwab JM: Infiltrating CD14+ monocytes and expression of CD14 by activated parenchymal microglia/macrophages contribute to the pool of CD14+ cells in ischemic brain lesions. J Neuroimmunol 126: 107-115 (2002)
14. Boulant JA: Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 31 Suppl 5: S157-161 (2000)
15. Boysen G and Christensen H: Stroke severity determines body temperature in acute stroke. Stroke 32: 413-417 (2001)
16. Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL, Bang OY, Yun SW, Starkman S, Ali LK, Kim D, Villablanca JP, Salamon N, Razinia T and Ovbiagele B: Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke. Stroke 39: 355-360 (2008)
17. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R and Morabito A: Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. Lancet 369: 299-305 (2007)
18. Carlos TM and Harlan JM: Leukocyte-endothelial adhesion molecules. Blood 84: 2068-2101 (1994)
19. Castellanos M, Leira R, Tejada J, Gil-Peralta A, Davalos A and Castillo J: Predictors of good outcome in medium to large spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhages. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76: 691-695 (2005)
20. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L and Warach S: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. Lancet 369: 293-298 (2007)
21. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H and Thys DM: ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). J Am Coll Cardiol 42: 954-970 (2003)
22. Chen Y, Hallenbeck JM, Ruetzler C, Bol D, Thomas K, Berman NE and Vogel SN: Overexpression of monocyte chemoattractant protein 1 in the brain exacerbates ischemic brain injury and is associated with recruitment of inflammatory cells. J Cereb Blood Flow Metab 23: 748-755 (2003)

23. Chia S, Nagurney JT, Brown DF, Raffel OC, Bamberg F, Senatore F, Wackers FJ and Jang IK: Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 103: 333-337 (2009)
24. Christensen H and Boysen G: C-reactive protein and white blood cell count increases in the first 24 hours after acute stroke. Cerebrovasc Dis 18: 214-219 (2004)
25. Ciccone A, Sterzi R, Munari L, Angelucci F, Anticoli S, Arciprete F, Bella R, Caggiula M, Frediani R, Giugliano R, Guadagno A, Le Pera D, Martignoni A, Pelone G, Pezzella FR and Uselli S: MRI versus CT in acute stroke. Lancet 369: 1342-1343 (2007)
26. Del Zoppo DJ: The ABCs of labor management. Radiol Manage 20: 40-42, 44-45 (1998)
27. Di Napoli M and Papa F: Association between blood pressure and C-reactive protein levels in acute ischemic stroke. Hypertension 42: 1117-1123 (2003)
28. Di Napoli M, Papa F and Bocola V: Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. Stroke 32: 133-138 (2001)
29. Di Napoli M, Papa F and Bocola V: C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. Stroke 32: 917-924 (2001)
30. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C, Emsley HC, Forconi S, Hopkins SJ, Masotti L, Muir KW, Paciucci A, Papa F, Roncacci S, Sander D, Sander K, Smith CJ, Stefanini A and Weber D: Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. Stroke 36: 1316-1329 (2005)
31. Diener HC: Stroke prevention: antiplatelet and antithrombolytic therapy. Haemostasis 30 Suppl 3: 14-26 (2000)
32. Dong Y and Benveniste EN: Immune function of astrocytes. Glia 36: 180-190 (2001)
33. Dziedzic T: Clinical significance of acute phase reaction in stroke patients. Front Biosci 13: 2922-2927 (2008)
34. Ebersole JL and Cappelli D: Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. Periodontology 2000 23: 19-49 (2000)
35. Ehrensperger E, Minuk J, Durcan L, Mackey A, Wolfson C, Fontaine AM and Cote R: Predictive value of soluble intercellular adhesion molecule-1 for risk of ischemic events in individuals with cerebrovascular disease. Cerebrovasc Dis 20: 456-462 (2005)

36. Elkind MS, Tai W, Coates K, Paik MC and Sacco RL: High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke. Arch Intern Med 166: 2073-2080 (2006)
37. Ember JA, del Zoppo GJ, Mori E, Thomas WS, Copeland BR and Hugli TE: Polymorphonuclear leukocyte behavior in a nonhuman primate focal ischemia model. J Cereb Blood Flow Metab 14: 1046-1054 (1994)
38. Emsley HC and Tyrrell PJ: Inflammation and infection in clinical stroke. J Cereb Blood Flow Metab 22: 1399-1419 (2002)
39. Emsley HC, Smith CJ, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, Hallenbeck JM, del Zoppo GJ, Rothwell NJ, Tyrrell PJ and Hopkins SJ: An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis. J Neuroimmunol 139: 93-101 (2003)
40. Ernst E and Koenig W: Fibrinogen and cardiovascular risk. Vasc Med 2: 115-125 (1997)
41. Fassbender K, Rossol S, Kammer T, Daffertshofer M, Wirth S, Dollman M and Hennerici M: Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease. J Neurol Sci 122: 135-139 (1994)
42. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, Schramm P, Juttler E, Oehler J, Hartmann M, Hahnel S, Knauth M, Hacke W and Sartor K: CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. Stroke 33: 2206-2210 (2002)
43. Fitzek S, Fitzek C, Urban PP, Marx J, Hopf HC and Stoeter P: Time course of lesion development in patients with acute brain stem infarction and correlation with NIHSS score. Eur J Radiol 39: 180-185 (2001)
44. Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS and Wu KK: C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. Am Heart J 144: 233-238 (2002)
45. Frizzell JP, Acute stroke: pathophysiology, diagnosis, and treatment: 16: 421-440; quiz 597-428 (2005)
46. Gabriel HHW, Müller, H.J., Kindermann, W.: Die Akute-Phase-Reaktion. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 51: 31-34 (2000)
47. Garcia JH, Liu KF, Yoshida Y, Lian J, Chen S and del Zoppo GJ: Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat). Am J Pathol 144: 188-199 (1994)

48. Goldstein LB, Bertels C and Davis JN: Interrater reliability of the NIH stroke scale. Arch Neurol 46: 660-662 (1989)
49. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W and Diener HC: Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. Stroke 32: 2559-2566 (2001)
50. Haberl RL, Knoll T and Wimmer M: [Clinical diagnosis and stroke subtypes]. Zeitschrift fur arztliche Fortbildung und Qualitatssicherung 93: 169-174 (1999)
51. Hacke W, Brott T, Caplan L, Meier D, Fieschi C, von Kummer R, Donnan G, Heiss WD, Wahlgren NG, Spranger M, Boysen G and Marler JR: Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. Neurology 53: S3-14 (1999)
52. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N and Toni D: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 359: 1317-1329 (2008)
53. Hallenbeck JM: Significance of the inflammatory response in brain ischemia. Acta Neurochir Suppl 66: 27-31 (1996)
54. Hamann GF: [Acute cerebral infarct: physiopathology and modern therapeutic concepts]. Der Radiologe 37: 843-852 (1997)
55. Harbuz MS, Conde GL, Marti O, Lightman SL and Jessop DS: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in autoimmunity. Annals of the New York Academy of Sciences 823: 214-224 (1997)
56. Huang J, Choudhri TF, Winfree CJ, McTaggart RA, Kiss S, Mocco J, Kim LJ, Protopsaltis TS, Zhang Y, Pinsky DJ and Connolly ES, Jr.: Postischemic cerebrovascular E-selectin expression mediates tissue injury in murine stroke. Stroke 31: 3047-3053 (2000)
57. Iadecola C, Forster C, Nogawa S, Clark HB and Ross ME: Cyclooxygenase-2 immunoreactivity in the human brain following cerebral ischemia. Acta Neuropathol 98: 9-14 (1999)
58. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL and Holme I: Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. Stroke 22: 1026-1031 (1991)
59. Khechinashvili G and Asplund K: Electrocardiographic changes in patients with acute stroke: a systematic review. Cerebrovasc Dis 14: 67-76 (2002)
60. Koj A: Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. Biochimica et biophysica acta 1317: 84-94 (1996)

61. Kolominsky-Rabas PL and Heuschmann PU: [Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke]. Fortschr Neurol Psychiatr 70: 657-662 (2002)
62. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG and von Stockert TR: A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. Stroke 29: 2501-2506 (1998)
63. Kritchevsky SB, Cesari M and Pahor M: Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. Cardiovasc Res 66: 265-275 (2005)
64. Linares G and Mayer SA: Hypothermia for the treatment of ischemic and hemorrhagic stroke. Crit Care Med 37: S243-249 (2009)
65. Lindsberg PJ and Grau AJ: Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. Stroke 34: 2518-2532 (2003)
66. Markus HS: Cerebral perfusion and stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 353-361 (2004)
67. Milionis HJ, Liberopoulos E, Goudevenos J, Bairaktari ET, Seferiadis K and Elisaf MS: Risk factors for first-ever acute ischemic non-embolic stroke in elderly individuals. Int J Cardiol 99: 269-275 (2005)
68. Montaner, Alvarez-Sabin J, Abilleira S, Molina C, Arenillas J and Codina A: [Acute phase response after stroke: differences between ischemic stroke and intracerebral hemorrhage]. Med Clin (Barc) 116: 54-55 (2001)
69. Murray CJ and Lopez AD: Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 349: 1269-1276 (1997)
70. Murray CJ and Lopez AD: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 349: 1498-1504 (1997)
71. Neurologie DGf, Leitlinien 2008: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls: (2008)
72. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC and Chrousos GP: The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. Annals of internal medicine 128: 127-137 (1998)
73. Pekny M and Nilsson M: Astrocyte activation and reactive gliosis. Glia 50: 427-434 (2005)
74. Perini F, Morra M, Alecci M, Galloni E, Marchi M and Toso V: Temporal profile of serum anti-inflammatory and pro-inflammatory interleukins in acute ischemic stroke patients. Neurol Sci 22: 289-296 (2001)

75. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM and Wiebers DO: Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. Stroke 30: 2513-2516 (1999)
76. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL and Olsen TS: Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. Lancet 347: 422-425 (1996)
77. Rexrode KM, Pradhan A, Manson JE, Buring JE and Ridker PM: Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. Ann Epidemiol 13: 674-682 (2003)
78. Ringelstein EB: [Recommendation for organization of special stroke departments (stroke units). 1997 implementation]. Der Nervenarzt 69: 180-185 (1998)
79. Ross R: Atherosclerosis is an inflammatory disease. Am Heart J 138: S419-420 (1999)
80. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C and Wilson PW: Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. Stroke 32: 2575-2579 (2001)
81. Rothwell PM, Howard SC, Power DA, Gutnikov SA, Algra A, van Gijn J, Clark TG, Murphy MF and Warlow CP: Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. Stroke 35: 2300-2305 (2004)
82. Sacco S and Carolei A: Stroke-unit care for patients with acute stroke. Lancet 369: 1255; author reply 1255-1256 (2007)
83. Schaller B and Graf R: Cerebral ischemia and reperfusion: the pathophysiologic concept as a basis for clinical therapy. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism 24: 351-371 (2004)
84. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ and Hachinski VC: Early mortality following stroke: a prospective review. Stroke 15: 492-496 (1984)
85. Simundic AM, Basic V, Topic E, Demarin V, Vrkic N, Kunovic B, Stefanovic M and Begonja A: Soluble adhesion molecules in acute ischemic stroke. Clin Invest Med 27: 86-92 (2004)
86. Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, del Zoppo GJ, Hallenbeck JM, Rothwell NJ, Hopkins SJ and Tyrrell PJ: Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. BMC Neurol 4: 2 (2004)

87. Statistisches Bundesamt, Todesursachenstatistik, Sterbefälle, Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität: Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2009)
88. Stephan KM, Breer, E.: Wert der zerebralen Bildgebung nach ischämischem Hirninfarkt für die Rehabilitation Neurologische Rehabilitation 15 (2): 143-160 (2009)
89. Szczudlik A, Dziedzic T, Bartus S, Slowik A and Kieltyka A: Serum interleukin-6 predicts cortisol release in acute stroke patients. J Endocrinol Invest 27: 37-41 (2004)
90. Tamam Y, Iltumur K and Apak I: Assessment of acute phase proteins in acute ischemic stroke. Tohoku J Exp Med 206: 91-98 (2005)
91. Tang Y, Xu H, Du X, Lit L, Walker W, Lu A, Ran R, Gregg JP, Reilly M, Pancioli A, Khoury JC, Sauerbeck LR, Carrozzella JA, Spilker J, Clark J, Wagner KR, Jauch EC, Chang DJ, Verro P, Broderick JP and Sharp FR: Gene expression in blood changes rapidly in neutrophils and monocytes after ischemic stroke in humans: a microarray study. J Cereb Blood Flow Metab 26: 1089-1102 (2006)
92. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelso C, Jensen C, Ekholm S and Tarkowski A: Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. Stroke 26: 1393-1398 (1995)
93. Thomas L: Labor und Diagnose Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnosik. 7. Auflage, TH-Book Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt am Main, 799-805 und 987-1038 (2008)
94. Thomas WE: Brain macrophages: evaluation of microglia and their functions. Brain Res Brain Res Rev 17: 61-74 (1992)
95. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM and Schroll M: Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke 26: 361-367 (1995)
96. Turaj W, Slowik A, Dziedzic T, Pulyk R, Adamski M, Strojny J and Szczudlik A: Increased plasma fibrinogen predicts one-year mortality in patients with acute ischemic stroke. J Neurol Sci 246: 13-19 (2006)
97. Vermeij FH, Scholte op Reimer WJ, de Man P, van Oostenbrugge RJ, Franke CL, de Jong G, de Kort PL and Dippel DW: Stroke-associated infection is an independent risk factor for poor outcome after acute ischemic stroke: data from the Netherlands Stroke Survey. Cerebrovasc Dis 27: 465-471 (2009)
98. Wang Q, Tang XN and Yenari MA: The inflammatory response in stroke. J Neuroimmunol 184: 53-68 (2007)

99. Wang Y, Lim LL, Levi C, Heller RF and Fisher J: Influence of admission body temperature on stroke mortality. Stroke 31: 404-409 (2000)

100. Weimar C, Konig IR, Kraywinkel K, Ziegler A and Diener HC: Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. Stroke 35: 158-162 (2004)

101. Weimar C, Kurth T, Kraywinkel K, Wagner M, Busse O, Haberl RL and Diener HC: Assessment of functioning and disability after ischemic stroke. Stroke 33: 2053-2059 (2002)

102. Whang W, Albert CM, Sears SF, Jr., Lampert R, Conti JB, Wang PJ, Singh JP, Ruskin JN, Muller JE and Mittleman MA: Depression as a predictor for appropriate shocks among patients with implantable cardioverter-defibrillators: results from the Triggers of Ventricular Arrhythmias (TOVA) study. J Am Coll Cardiol 45: 1090-1095 (2005)

103. Wiesner G, Grimm J and Bittner E: [Stroke: prevalence, incidence, trends, East-West comparison. Initial results of the 1998 Federal Health Survey]. Gesundheitswesen 61 Spec No: S79-84 (1999)

104. Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B and Sander D: Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. Stroke 33: 2459-2464 (2002)

105. Yenari MA, Sun GH, Kunis DM, Onley D and Vexler V: L-selectin inhibition does not reduce injury in a rabbit model of transient focal cerebral ischemia. Neurol Res 23: 72-78 (2001)

106. Young B, Gleeson M and Cripps AW: C-reactive protein: a critical review. Pathology 23: 118-124 (1991)

107. Zeltser D, Bornstein NM, Rotstein R, Shapira I and Berliner AS: The erythrocyte adhesiveness/aggregation test in the peripheral blood of patients with ischemic brain events. Acta Neurol Scand 103: 316-319 (2001)

108. Zheng Z and Yenari MA: Post-ischemic inflammation: molecular mechanisms and therapeutic implications. Neurol Res 26: 884-892 (2004)

Medizinische Schlaganfalldatenbank

Zur Zeit gibt es in Deutschland kaum repräsentative Daten. Zahlen zu Morbidität, Mortalität und zum Outcome bei Schlaganfällen sind ausgesprochen dürftig. Durch das Ausfüllen des Fragebogens leisten Sie einen wichtigen Beitrag, diese Lücke zu füllen.

Patientennummer:

1. Adresse des Patienten (Sie können an dieser Stelle einen Adreßaufkleber verwenden):

Name:

Vorname:

Geburtsdatum: . . .

Straße:

PLZ/Ort:

Tel.-Nr.: /

Angehörige/Name:

Angehörige/Tel.-Nr.: /

STIFTUNG DEUTSCHE SCHLAGANFALL HILFE

2. Einverständniserklärung des Patienten

Ich bin mit der Weitergabe sämtlicher medizinischer Unterlagen und Daten über meinen derzeitigen Krankenhausaufenthalt - einschließlich meiner vollständigen Adresse - an die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe, Gütersloh einverstanden.
Die zu erhebenden Daten werden gespeichert und zum Zweck der Erhebung repräsentativer Daten zu Ursachen und Heilungschancen bei Schlaganfallerkrankungen anonymisiert ausgewertet. Weitere Nachbefragungen durch das behandelnde Krankenhaus oder die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe können bis zu 24 Monaten nach Entlassung aus meiner derzeitigen stationären Behandlung erfolgen.
Dieses Einverständnis schließt auch die Möglichkeit ein, daß die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe meine Daten bis zu fünf Jahren nach Auswertung für eine ggf. weitere Langzeitbefragung speichert und auswertet. Meine Angaben und die Ergebnisse unterliegen dem Datenschutzrecht. Eine vorgesehene wissenschaftliche Auswertung erfolgt anhand anonymisierter Daten.

Ort, Datum _____ Unterschrift des Patienten _____

○ Einverständnis verweigert

Ort, Datum _____ Unterschrift Arzt _____

Ort, Datum _____ ggf. Unterschrift Angehöriger / Zeuge _____

3. Adresse des Hausarztes

Name:

Straße:

PLZ/Ort:

Tel.-Nr.: /

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

1. Ausfertigung (weiß) Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe
2. Ausfertigung (gelb) Zentrum
3. Ausfertigung (blau) Patient

Copyright by Stiftung Deutsche Schlaganfall - Hilfe

ID-Nummer												
1 + 2 = Zentrum			7 + 8 = Geburtsjahr				10 = Geschlecht (1 = m, 2 = w)					
3 - 6 = Patientennummer							9 = Wiederaufnahme (0 = ja, 1 = nein)					
											11 = Kasse (1 = ges., 2 = priv.)	

I. Einverständnis

Einverständnis gegeben	nein ○	ja ○
Follow-up durch das aufnehmende Zentrum	nein ○	ja ○

II. Aufnahme

Aufnahme: Datum	[TT MM JJ]		
Aufnahme: Uhrzeit	[hh mm]		
Ereignisdatum	[TT MM JJ]		
Ereigniszeitpunkt	unbekannt ○ [hh mm]		
Zuweisung durch	01 = ärztl. Notdienst 02 = Hausarzt 03 = RTW (+/-Notarzt) 04 = andere Klinik gleiche Stadt 05 = andere Abteilung gleiche Klinik	06 = Normalstation eigene Abteilung 07 = Intensivstation eigene Abteilung 08 = Klinik aus anderer Stadt 09 = selbst 10 = keine Angabe	☐☐
Aufnahmestation	1 = Stroke Unit 2 = Intensiv 3 = Allgemeinstation	4 = Intermediate Care 5 = andere / sonstige	☐
Grund für Aufnahme >6 h	1 = entfällt 2 = Patient / Angehörige 3 = Ärzte ambulant	4 = äußere Umstände 5 = Krankenhaus 6 = unbekannt	☐

III. Vorgeschichte

5.1 Vorerkrankung (bitte ankreuzen)	nein	unbekannt	ja	wenn ja: eigene Diagnose, ärztliche Unterlagen, behandelt	wenn ja: Angaben von Patient/Angehörigen, unbehandelt
vorheriger Schlaganfall	○	○	○	○	○
vorherige TIA	○	○	○	○	○
vorherige Amaurosis fugax	○	○	○	○	○
Herzinfarkt (MI)	○	○	○	○	○
KHK	○	○	○	○	○
Vorhofflimmern/ Rhythmusstörungen	○	○	○	○	○
Herzvitien	○	○	○	○	○
periphere arterielle Verschlußkrankheit	○	○	○	○	○
sonstige kardiovaskuläre Krankheiten	○	○	○	○	○
Z.n. Karotis-OP/Dilatation	○	○	○	___	___

IV. Risikoprofil

Hypertonie	Diabetes mellitus	Hyperlipidämie	Nikotin	Alkoholkonsum	Kontrazeptiva
nein ○	nein ○	nein ○	Nieraucher ○	gar nicht ○	nein ○
ja,behandelt ○	ja,behandelt ○	ja,behandelt ○	Exraucher (>5J.) ○	< 1/Woche ○	ja ○
ja,nicht behandelt ○	ja,nicht behandelt ○	ja,nicht behandelt ○	Raucher ○	1-6/Woche ○	
unbekannt ○	unbekannt ○	unbekannt ○	packyears ☐☐	täglich ○	
			unbekannt ○	unbekannt ○	

Gewicht ☐☐ kg Größe ☐☐ cm

V. Vormedikation

Präparat	nein	ja	Präparat	nein	ja
Acetylsalicylsäure	○	○	Ticlopidin	○	○
Dipyridamol	○	○	Clopidogrel	○	○
Marcumar	○	○	Heparin (zur Antikoagulation)	○	○

Copyright by Stiftung Deutsche Schlaganfall - Hilfe

VI. Befunde — SKALEN

VI.1 NIH-SS

Item	Definition (Auszug)	Aufnahme	Entlassung
Level of consciousness	0 = Alert, 1= Drowsy but arousable by minor stimulation, 2 = Stuporous, lethargic or obtunded, 3 = Coma	☐☐	☐☐
LOC - Questions	0 = Two correct answers, 1 = One correct answer, 2 = No correct answer	☐	☐
LOC - Commands	0 = Obeys both correctly, 1 = Obeys one correctly, 2 = Incorrect	☐	☐
Best gaze	0 = Normal, 1 = Partial gaze palsy, 2 = Forced deviation (total gaze paresis)	☐	☐
Best visual	0 = No visual loss, 1 = Partial hemianopia, 2 = Complete hemianopia, 3 = blind	☐	☐
Facial palsy	0 = Normal, 1 = Minor, asymmetry on smiling, nasolabial fold, 2 = Partial, paralysis of lower face, 3 = Complete	☐	☐
Best motor - left arm	0 = No drift in 10 seconds, 1 = Drift within 10 seconds, 2 = Falls down to bed, but some effort made,	☐	☐
Best motor - right arm	3 = No effort against gravity, 4 = No movement	☐	☐
Best motor - left leg	0 = No drift in 5 seconds, 1 = Drift within 5 seconds, 2 = Falls down to bed, but some effort made,	☐	☐
Best motor - right leg	3 = No effort against gravity, 4 = No movement	☐	☐
Limb ataxia	0 = Absent, 1 = Present in one limb, 2 = Present in both limbs affected limb: ☐ left arm ☐ right arm ☐ left leg ☐ right leg	☐	☐
Sensory	0 = Normal, 1 = Partial loss, subjectively different but still felt, 2 = Dense loss, unaware of being touched	☐	☐
Best language	0 = No aphasia, 1 = Mild to moderate aphasia, naming errors, paraphrasias etc., 2 = Severe aphasia, fragmentary expression, 3 = Mute, global aphasia	☐	☐
Dysarthria	0 = Normal articulation, 1 = Slurring some words, 2 = Near unintelligible ☐ physical barrier, intubated (score as 0)	☐	☐
Extinction/ inattention	0 = No neglect, 1 = Partial neglect: visual, tactile, auditory, spatial or personal, 2 = Complete neglect affecting more than one modality	☐	☐
	Gesamtsumme NIH-SS	☐☐	☐☐

VI.2 Rankin-Scale

	vor Aufnahme	Aufnahme	Entlassung
0 = No symptoms at all, 1 = No significant disability despite symptoms: able to carry out all usual duties and activities, 2 = Unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance, 3 = Requiring some help, but able to walk without assistance, 4 = Unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance, 5 = Bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention, 6 = Death	☐	☐	☐

VI.3 Barthel Index

Item	Beschreibung/Ausprägung	vor Aufnahme	Aufnahme innerhalb 72h	Entlassung
Essen	unabhängig = 10, Hilfe beim Schneiden = 5, mehr Hilfe = 0	☐☐	☐☐	☐☐
Transfer Rollstuhl -> Bett	unabhängig = 15, wenig Hilfe = 10, alleine Sitzen = 5, mehr Hilfe = 0	☐☐	☐☐	☐☐
Körperpflege	unabhängig = 5, braucht Hilfe = 0	☐	☐	☐
Toilettenbenutzung	unabhängig = 10, braucht Hilfe = 5, abhängig = 0	☐☐	☐☐	☐☐
Badbenutzung	unabhängig = 5, abhängig = 0	☐	☐	☐
Gehen 50 m eben	unabhängig = 15, mit Hilfe = 10, Rollstuhl 50m = 5, nicht möglich = 0	☐☐	☐☐	☐☐
Treppensteigen	unabhängig = 10, mit Hilfe = 5, nicht möglich = 0	☐☐	☐☐	☐☐
Anziehen (incl.Schuhe)	unabhängig = 10, mit Hilfe = 5, abhängig = 0	☐☐	☐☐	☐☐
Darmkontinenz	kontinent = 10, gelegentlich inkontinent = 5, inkontinent = 0	☐☐	☐☐	☐☐
Blasenkontinenz	kontinent = 10, gelegentlich inkontinent = 5, inkontinent = 0	☐☐	☐☐	☐☐
	Gesamtsumme Barthel Index	☐☐☐	☐☐☐	☐☐☐

VI.4 Auszug aus Erweitertem Barthel Index (EBI)

Item	Beschreibung/Ausprägung	vor Aufnahme	Aufnahme innerhalb 72h	Entlassung
Verstehen	normales Verstehen = 4, einfache Instruktionen / versteht komplexen Sachverhalt = 3, nicht möglich = 0	☐	☐	☐
Verständlichkeit	kann sich ohne Hilfsmittel über alles verständlich machen = 4, kann sich praktisch über alles verständlich machen = 3, kann nur einfache alltägliche Sachverhalte ausdrücken = 1 kann sich nie oder fast nie verständlich machen = 0	☐	☐	☐
Soziale Interaktion	normale soziale Interaktion = 4, ist gelegentlich unkooperativ = 2, ist immer oder fast immer unkooperativ, aggressiv, distanzlos oder zurückgezogen = 0	☐	☐	☐
Problemlösen	benötigt keinerlei Hilfe = 4, benötigt geringe Hilfestellung = 2, benötigt erhebliche Hilfestellung = 0	☐	☐	☐
Gedächtnis / Lernfähigkeit	keine alltagsrelevante Beeinträchtigung = 4, muß nur gelegentlich erinnert werden = 3, muß häufig erinnert werden = 2, ist desorientiert / verwirrt, zeigt aber keine Weglauftendenz = 1, ist desorientiert, verwirrt oder zeigt Weglauftendenz = 0	☐	☐	☐
Sehen / Neglect	keine alltagsrelevante Beeinträchtigung = 4, hat schwere Lesestörungen = 3, findet sich nur in bekannter Umgebung zurecht = 1, findet sich auch in bekannter Umgebung nicht zurecht = 0	☐	☐	☐

Copyright by Stiftung Deutsche Schlaganfall - Hilfe

Copyright by Stiftung Deutsche Schlaganfall - Hilfe

VI.1 Aufwand

Im folgenden werden Sie aufgefordert, klinische Befunde, medizinischen und pflegerischen Aufwand, Einsatz von Therapie und Therapeuten, Informationen zum sozialen Umfeld usw. nach Ihrem Ermessen zu beurteilen. Verwenden Sie die vorgegebene Skala zwischen 1 und 5. Dabei wird zunächst der **Aufnahmezeitpunkt (bis 72 h nach Aufnahme)** und abschließend der **Entlassungstag** zugrunde gelegt.

Status des Patienten		besteht / wird durchgeführt					Status des Patienten		besteht / wird durchgeführt				
bis 72 Stunden nach Aufnahme	ja nein	1 selten leicht gering	2 wenig mäßig leicht-moderat	3 teilweise häufig moderat	4 meistens öfter moderat-schwer	5 sehr stark täglich schwer	**Entlassungstag**	ja nein	1 selten leicht gering	2 wenig mäßig leicht-moderat	3 teilweise häufig moderat	4 meistens öfter moderat-schwer	5 sehr stark täglich schwer
Klinische Symptomatik							**Klinische Symptomatik**						
• Schlaganfallschweregrad	.....	①	②	③	④	⑤	• Schlaganfallschweregrad	... ...	①	②	③	④	⑤
• Bewußtseinsstörung	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Bewußtseinsstörung	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
• Parese	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Parese	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
• Sprech- /Schluckstörung	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Sprech- /Schluckstörung	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
• Sprachstörung	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Sprachstörung	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
• Sprachverständnisstörung	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Sprachverständnisstörung	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
Pflegeaufwand							**Pflegeaufwand**						
• Allgemeine Pflege	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Allgemeine Pflege	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
• Überwachung	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Überwachung	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
• Unterstützung im Alltag	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Unterstützung im Alltag	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
• Einsatz von Hilfsmitteln	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Einsatz von Hilfsmitteln	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
therapeutischer Aufwand							**therapeutischer Aufwand**						
• Physiotherapie	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Physiotherapie	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
• Ergotherapie	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Ergotherapie	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
• Sprachtherapie	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Sprachtherapie	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
• Labordiagnostik	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Labordiagnostik	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
• Therapie v. Komplikationen	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Therapie v. Komplikationen	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
soziale Situation							**soziale Situation**						
• Angehörigenhilfe	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Angehörigenhilfe	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
• Pat.-Krankheitseinsicht	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Pat.-Krankheitseinsicht	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
• Pat.-Zufriedenheit	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	• Pat.-Zufriedenheit	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
Ärztliche Betreuung							**Ärztliche Betreuung**						
neurologischer Stationsarzt	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	neurologischer Stationsarzt	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
internistischer Stationsarzt	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	internistischer Stationsarzt	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
Oberarzt der Abteilung	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	Oberarzt der Abteilung	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
Chefarzt der Abteilung	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	Chefarzt der Abteilung	☐ ☐	①	②	③	④	⑤
Konsile (außer Innere+Neurologie)	☐ ☐	①	②	③	④	⑤	Konsile (außer Innere+Neurologie)	☐ ☐	①	②	③	④	⑤

VII. Bildgebung	Untersuchung durchgeführt	nein ○	ja ○
VII.1 Erst-Bildgebung		CCT ○	NMR ○
Zeitpunkt der Untersuchung	Datum [TT MM JJ]		
	Uhrzeit [hh mm]		
Ischämienachweis (Territorien s.u.)		nein ○	ja ○
Infarktfrühzeichen		nein ○	ja ○
hämorrhagische Transformation		nein ○	ja ○
SAB		nein ○	ja ○
ICB (Territorien s.u.)		nein ○	ja ○
Markiagerdichteminderung (Leukoaraiosis)		nein ○	ja ○

VII.2 Kontroll-Bildgebungen										Untersuchung durchgeführt	nein ○	ja ○
CCT	Datum	[TT MM JJ]				Uhrzeit	[hh mm]				nein ○	ja ○
NMR	Datum	[TT MM JJ]				Uhrzeit	[hh mm]				nein ○	ja ○
	T1/2 ○		Diffusion imaging ○			Perfusion imaging ○						
Ischämienachweis (Territorien s.u.)											nein ○	ja ○
hämorrhagische Transformation											nein ○	ja ○
SAB											nein ○	ja ○
ICB (Territorien s.u.)											nein ○	ja ○
Markiagerdichteminderung (Leukoaraiosis)											nein ○	ja ○

VII.3 Gesamtzahl durchgeführter Untersuchungen während des stat. Aufenthaltes		Anzahl
CCT	Computertomographie des Schädels	
NMR	Kernspintomographie des Schädels	

VIII.									
VIII.1 Akuter Infarkt: Gefäßgebiete	kortikal und subkortikal			nur subkortikal Ø<16mm			nur subkortikal Ø>15mm		
L = links, R = rechts, B = beide Seiten	L	R	B	L	R	B	L	R	B
A. cerebri anterior	○	○	○	○	○	○	○	○	○
A. cerebri media	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aa. lenticulostriatae	-	-	-	○	○	○	○	○	○
Thalamusarterien	-	-	-	○	○	○	○	○	○
A. cerebri posterior	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kleinhirnarterien	○	○	○	○	○	○	○	○	○
A. basilaris-/vertebralis-Abgänge (Hirnstamm)	-	-	-	○	○	○	○	○	○
Grenzzone Media/Anterior	○	○	○	-	-	-	-	-	-
Grenzzone Media/Posterior	○	○	○	-	-	-	-	-	-
Endstromgebiet lange Markiagerarterien	-	-	-	○	○	○	○	○	○

VIII.2 Alte Infarkte: Gefäßgebiete	kortikal und subkortikal			nur subkortikal Ø<16mm			nur subkortikal Ø>16mm		
L = links, R = rechts, B = beide Seiten	L	R	B	L	R	B	L	R	B
A. cerebri anterior	○	○	○	○	○	○	○	○	○
A. cerebri media	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aa. lenticulostriatae	-	-	-	○	○	○	○	○	○
Thalamusarterien	-	-	-	○	○	○	○	○	○
A. cerebri posterior	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kleinhirnarterien	○	○	○	○	○	○	○	○	○
A. basilaris-/vertebralis-Abgänge (Hirnstamm)	-	-	-	○	○	○	○	○	○
Grenzzone Media/Anterior	○	○	○	-	-	-	-	-	-
Grenzzone Media/Posterior	○	○	○	-	-	-	-	-	-
Endstromgebiet lange Markiagerarterien	-	-	-	○	○	○	○	○	○

Copyright by Stiftung Deutsche Schlaganfall - Hilfe

IX Zusatzuntersuchungen

IX.1 Extrakranielle Doppler- / Duplexuntersuchung	nein ○	ECD ○	Duplex ○
Befund	regelrecht = 0, klinisch relevant pathologisch (Stenose ipsilateral > 50 %) = 1, klinisch nicht relevant pathologisch = 2		☐
Gesamtzahl ECD ☐☐	Erstuntersuchung am [TT MM JJ] ☐☐ ☐☐ ☐☐	um [hh mm] ☐☐ ☐☐	
Gesamtzahl Duplex ☐☐	Erstuntersuchung am [TT MM JJ] ☐☐ ☐☐ ☐☐	um [hh mm] ☐☐ ☐☐	

IX.2 Transkranielle Doppleruntersuchung	Untersuchung durchgeführt	nein ○	ja ○
Beurteilbarkeit	vollständig = 0, eingeschränkt = 1, nicht beurteilbar = 2		☐
Befund	regelrecht = 0, klinisch relevant pathologisch = 1, klinisch nicht relevant pathologisch = 2		☐
Gesamtzahl TCD ☐☐	Erstuntersuchung am [TT MM JJ] ☐☐ ☐☐ ☐☐	um [hh mm] ☐☐ ☐☐	

IX.3 EKG	Untersuchung durchgeführt	nein ○	ja ○
Rhythmus	SR = 0, VHF/VHFla = 1, Schrittmacher = 2, anderes = 3		☐

IX.4 Angiographie	nein ○	Katheter-Angiogr. ○	Spiral-CT ○	MR-Angiogr. ○
Befund	regelrecht = 0, klinisch relevant pathologisch = 1, klinisch nicht relevant pathologisch = 2			☐
Gesamtzahl Angiographien ☐☐	Erstuntersuchung am [TT MM JJ] ☐☐ ☐☐ ☐☐	um [hh mm] ☐☐ ☐☐		

IX.5 Echokardiographie	nein ○	TTE ○	TEE ○
Befund	regelrecht = 0, klinisch relevant pathologisch = 1, klinisch nicht relevant pathologisch = 2		☐
Nachweis potentieller Embolliequellen	nein = 0, Geringes Risiko = 1, hohes Risiko = 2		☐
Gesamtzahl TEE ☐☐	Erstuntersuchung am [TT MM JJ] ☐☐ ☐☐ ☐☐	um [hh mm] ☐☐ ☐☐	

X. Diagnosen

X.1 Diagnose nach ICD-9

Einweisungsdiagnose ☐☐☐.☐	Entlassungsdiagnose ☐☐☐.☐	weitere Diagnosen (nach Wichtigkeit)
keine ○		☐☐☐.☐ ☐☐☐.☐

X.2 Diagnose (des aktuellen Syndroms "Schlaganfall")		bitte Einfachnennung
Ischämischer Insult		
TIA (Dauer der akuten Symptomatik < 1 h ☐, < 12 h ☐, < 24 h ☐)		○
cerebraler Infarkt		○
retinaler Insult		○
intrazerebrale Blutung		○
Sinus-/Hirnvenenthrombose		○
Ende des Beobachtungsbogens bei	subduraler / epiduraler Blutung	○
	subarachnoidaler Blutung	○
	Hirntumor	○
	Hirnabszess u.a. entzündliche Herde	○
	nichts trifft zu	○

Copyright by Stiftung Deutsche Schlaganfall - Hilfe

X.3 Ätiopathogenetische Klassifikation (des ischämischen Hirninsultes)	bitte Einfachnennung
Makroangiopathie	
arterio-arteriell embolisch	○
authocht thrombotisch	○
hämodynamisch (low-flow)	○
Kardiogen-embolisch	○
Mikroangiopathie	○
andere Ätiopathogenese	
spontane Dissektion	○
traumatische Dissektion	○
Vaskulitis	○
hämatologische Krankheiten	○
Gerinnungsstörungen	○
andere	○
Ungeklärte Pathogenese	
konkurrierende Mechanismen	○
unbekannt	○
unvollständige Untersuchung	○

X.4 Klinische Lokalisation / Gefäßgebiet (des ischämischen Hirninsultes) Mehrfachnennung möglich				entfällt, siehe Bildgebung ○		unklar ○	
A. cerebri anterior	L ○	R ○	beide ○	Kleinhirn	L ○	R ○	beide ○
A. cerebri media	L ○	R ○	beide ○	Hirnstamm	L ○	R ○	beide ○
A. cerebri posterior	L ○	R ○	beide ○	Basilaristhrombose	○		

XI. Akuttherapie		stat. Behandlungsphase	bei Entlassung weiter
keine		○	○
lokale Thrombolyse	Latenz in Stunden [hh] ☐☐	○	○
systemische Thrombolyse	Latenz in Stunden [hh] ☐☐	○	—
Neuroprotektiva	Latenz in Stunden [hh] ☐☐	○	○
Kraniotomie / op. Entlastung	Datum [TT MM JJ] ☐☐ ☐☐ ☐☐	○	—
Intubation		○	○
nasale Sauerstoffgabe		○	—
Blutzuckersenkung		○	—
Blutzuckerhebung		○	—
physikalische Temperatursenkung		○	—
Antipyretika		○	—
Hypervolämische Haemodilution		○	—
Antibiotika		○	—
Aderlaß		○	○
sonstige		○	○
Therapiestudienteilnahme		○	○
Name der Studie / Substanz			

Copyright by Stiftung Deutsche Schlaganfall - Hilfe

XIV. Lebensqualität (○ Die Daten XIV.1 bis XIV.2 / XV konnten nicht erhoben werden)

XIV.1 Gesundheitszustand (bitte bei Entlassung abfragen!)

Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausgeübt haben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand darin eingeschränkt, wenn ja, wie stark?

Tätigkeiten	1 = ja stark eingeschränkt, 2 = ja, etwas eingeschränkt, 3 = nein, überhaupt nicht eingeschränkt		
anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell Laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1 ○	2 ○	3 ○
mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, Kegeln, Golf spielen	1 ○	2 ○	3 ○
Einkaufstaschen heben oder tragen	1 ○	2 ○	3 ○
mehrere Treppenabsätze steigen	1 ○	2 ○	3 ○
einen Treppenabsatz steigen	1 ○	2 ○	3 ○
sich beugen, knien, bücken	1 ○	2 ○	3 ○
mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1 ○	2 ○	3 ○
mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1 ○	2 ○	3 ○
eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1 ○	2 ○	3 ○
sich baden oder anziehen	1 ○	2 ○	3 ○

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen, und wie es Ihnen in den letzten Tagen gegangen ist. Wie oft waren Sie in den letzten Tagen... (bitte nur ein Kreuz in einer Zeile)

Befinden	immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Nie
... sehr nervös?	○	○	○	○	○
... so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte?	○	○	○	○	○
... ruhig und gelassen?	○	○	○	○	○
... entmutigt und traurig?	○	○	○	○	○
... glücklich?	○	○	○	○	○

XIV.2 Depressionsskala (bitte bei Entlassung abfragen!)

Während der letzte Woche...	kaum oder überhaupt nicht	manchmal (1-2 Tage)	öfter (3-4 Tage)	meistens, oder die ganze Zeit
... haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen	○	○	○	○
... hatte ich Mühe mich zu konzentrieren	○	○	○	○
... war ich deprimiert / niedergeschlagen	○	○	○	○
... war alles anstrengend für mich	○	○	○	○
... dachte ich voller Hoffnung an die Zukunft	○	○	○	○
... hatte ich oft Angst	○	○	○	○
... habe ich sehr schlecht geschlafen	○	○	○	○
... war ich fröhlich gestimmt	○	○	○	○
... fühlte ich mich einsam	○	○	○	○
... bin ich überhaupt nicht in die Gänge gekommen	○	○	○	○

XV. Sozialanamnese

Schulabschluß / Beruf		Patient war / ist bei Aufnahme		Lebenssituation	
kein Schulabschluß	○	berufstätig / Umschulung / Ausbildung	○	mit Partner	○
Volks- / Hauptschule	○	arbeitslos	○	ohne Partner	○
Mittel- / Realschule	○	Hausfrau / sonstiges	○	unbekannt	○
Abitur / Fachhochschulreife	○	Alters- / Erwerbs- / Berufsunfähigkeitsrente	○		
keine Angabe	○	unbekannt	○		

XVI. Pflegekategorien (Anzahl der Tage pro Pflegekategorie)

A1	☐☐ Tage	S1	☐☐ Tage
A2	☐☐ Tage	S2	☐☐ Tage
A3	☐☐ Tage	S3	☐☐ Tage

Copyright by Stiftung Deutsche Schlaganfall - Hilfe

XII. Komplikationen (während der stationären Behandlung)			am / ab [TT MM JJ]			Schweregrad 0 = leicht, 1 = mässig, 2 = schwer, 3 = Tod	
neurologische Komplikationen	keine ○						
Erneute cerebrale Ischämie	nein ○	ja ○					
Parenchymatöse Himblutung (auch sekundär)	nein ○	ja ○					
Himdruck	nein ○	ja ○					
Hämorrhagische Transformation	nein ○	ja ○					
Anfälle	nein ○	ja ○					
Durchgangssyndrom / Delir	nein ○	ja ○					
sonstige	nein ○	ja ○					
internistische Komplikationen	keine ○						
Hypertensive Entgleisung (RR > 200/110)	nein ○	ja ○					
andere Blutdruckkomplikationen (auch Hypotonie)	nein ○	ja ○					
Vorhofflimmern / -flattern	nein ○	ja ○					
sonstige Herzrhythmusstörungen	nein ○	ja ○					
Herzinfarkt	nein ○	ja ○					
Angina pectoris	nein ○	ja ○					
Lungenödem / kardiale Dekompensation	nein ○	ja ○					
Pneumonie	nein ○	ja ○					
Lungenembolie	nein ○	ja ○					
periphere Blutungskomplikation	nein ○	ja ○					
venöse Thrombose	nein ○	ja ○					
Temperatur > 38°C	nein ○	ja ○					
Sturz mit Prellung und / oder Fraktur	nein ○	ja ○					
Dekubitus	nein ○	ja ○					
Hyperglykämie	nein ○	ja ○					
Harnwegsinfekt	nein ○	ja ○					
sonstige	nein ○	ja ○					

XIII. Sekundärprophylaxe (Mehrfachnennung möglich)					
Präparat	bitte ankreuzen	ab Datum [TT MM JJ]			nach Entlassung / Verlegung weiter
keine	○				○
Heparin ("low dose")	○				○
Heparin (PTT-wirksam)	○				○
Thromboseprophylaxe s.c.	○				○
Acetylsalicylsäure	○				○
Dipyridamol	○				○
Ticlopidin	○				○
Clopidogrel	○				○
Marcumar INR <3 (low, Quick 30-40%)	○				○
Marcumar INR 3-4 (norm, Quick 15-25%)	○				○
Antihypertensiva	○				○
Studienmedikamente	○				○
sonstige	○				○
Thrombendarteriektomie / Angioplastie	○				

Bitte füllen Sie die NIH-, Rankin-Scale und die Barthel-Indices bei Entlassung und Aufwandstabelle auf den Seiten 2 +3 aus!

Copyright by Stiftung Deutsche Schlaganfall - Hilfe

XVII.1 Stationäre Aufenthalte bis Verlegung / Entlassung

Institution	Stroke Unit = 01, Neurologie Intensiv = 02, Neurologie Station 03, Innere Abteilung im Haus = 04, Chirurgie im Haus = 05, Intermediate Care = 06, anderes KH Innere = 07, anderes KH Chirurgie = 08, anderes KH Neurologie = 09, Frührehaklinik (Stufe B) = 10, Rehaklinik (Stufe C,D) = 11, nach Hause = 12, Senioren-/Pflegeheim = 13, Kurzzeit-/Tagespflege = 14, verstorben = 15, sonstige = 16

	ab Datum [TT MM JJ]	Institution	Name, Adresse (letzte Institution)
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			

XVII.2 Entlassung

ambulante Pflege	ja, beantragt ○	nein ○	Pflegegeld	ja, beantragt ○	nein ○
ambulante Rehabilitation	ja, beantragt ○	nein ○	stationäre Rehabilition	ja, beantragt ○	nein ○

Copyright by Stiftung Deutsche Schlaganfall - Hilfe

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Landwehrmeyer für die Überlassung der Fragestellung, die hervorragende Betreuung und die Übernahme der Berichterstattung bedanken.
Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Ludoph dem Leiter der Neurologischen Klinik der Universitätsklinik Ulm.
Besonderer Dank gilt ebenso Herrn Dr. med. Lange-Asschenfeld für die Betreuung der Arbeit und seine umfassende und exzellente Unterstützung.
Genauso möchte ich mich bei allen Stationsärzten der Stroke Unit bedanken, die an der Datenerfassung beteiligt waren.
Besonderer Dank gilt darüber hinaus meiner Familie und Paul Erhard für Ihre Unterstützung.

Curriculum vitae

Zur Person

Name	Katja Müller
Geboren am	28.01.1981 in Osnabrück
Familienstand	Ledig

Schulbildung

1991 – 2000	Walram- Gymnasium Menden
	Allgemeine Hochschulreife, Juni 2000
07/1998	Newbold College, England

Hochschulbildung

10/2000	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Ulm
08/2002	Ärztliche Vorprüfung
10/2002	Beginn des 1. klinischen Abschnittes an der Universität Ulm
08/2003	Erstes Staatsexamen
10/2003	Beginn des 2. klinischen Abschnittes an der Universität Ulm
08/2005	Zweites Staatsexamen
04/2006	Beginn des Praktischen Jahres
06/2007	Drittes Staatsexamen

Praktische Tätigkeiten

2003-2006	Famulaturen:
03/2003 - 04/2003	Innere Medizin, Abteilung Kardiologie, Katharinen- Hospital Unna
03/2004 - 04/2004	Augenheilkunde, Praxis Dr. Müller, Menden
09/2004 - 10/2004	Notfallambulanz, Rockingham- Kwinana District Hospital, Australien
03/2005	Chirurgie, Abteilung Unfallchirurgie, Mathias-Spital Rheine
01/2006	Augenheilkunde, Universitätsaugenklinik Ulm

04/2006-03/2007	Praktisches Jahr:
04/2006 - 08/2006	Augenheilkunde, Universitätsaugenklinik Ulm
08/2006 - 12/2006	Innere Medizin, Notaufnahme und Hämatologie, Universitätsklinik Ulm
12/2006 - 03/2007	Chirurgie, Notaufnahme und Unfallchirurgie, Spital Davos
Seit 10/2007	Assistenzarztzeit:
	Assistenzärztin in der Augenklinik der Städt. Kliniken Frankfurt Höchst

Promotion

Seit 12/2004	Dissertation bei Prof. Dr. Landwehrmeyer, Neurologie, Universität Ulm

Katja Müller

Frankfurt 11.1.2011

EIDESSTATLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere hiermit, dass ich die Arbeit selbstständig angefertigt habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie die wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ich habe keine Promotionsversuche an anderen Universitäten unternommen.

Es laufen keine Strafverfahren gegen mich.

Datum, Unterschrift