

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Neurologie

-Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. E. B. Ringelstein-

Häufigkeit und Risikofaktoren von Komplikationen in der Frühphase zerebraler Insulte

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Brokinkel, Benjamin Legolas

aus Warendorf

2010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rainer Dziewas

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Walter Stummer

Tag der mündlichen Prüfung: 08.11.2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Neurologie

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. E. B. Ringelstein-

Referent: Prof. Dr. med. Rainer Dziewas

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Walter Stummer

Zusammenfassung

Häufigkeit und Risikofaktoren von Komplikationen in der Frühphase zerebraler Insulte

Brokinkel, Benjamin Legolas

Unser Ziel war es, bei Schlaganfallpatienten Korrelationen zwischen potentiellen Risikofaktoren und Komplikationen innerhalb der ersten 48 Stunden des stationären Aufenthaltes darzustellen. In einer prospektiven Studie erfassten wir dazu vom Januar 2005 bis Dezember 2006 Daten von 734 Schlaganfallpatienten, die auf der Stroke Unit des Universitätsklinikums Münster behandelt wurden.

Mit steigendem Patientenalter und zunehmender Symptomschwere fand sich eine Zunahme von Komplikationen (Mortalität, Pneumonien, Harnwegsinfekte). Ein männliches Geschlecht war unabhängiger Prädiktor für eine Verschlechterung der klinisch-neurologischen Symptome (OR=5,25, $p=0,012$). Ein großer Infarkt war unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Pneumonien (OR=1,17, $p<0,001$) und häufigere Intubationen (OR=1,86, $p<0,001$), die Infarktlokalisierung war kein Prädiktor für Komplikationen. Wir fanden signifikant häufiger Intubationen, Pneumonien und andere Infektionen bei Patienten mit kardioembolischen oder arterioarteriellen bedingten Schlaganfällen, Patienten mit hämorrhagischen Insulten zeigten ebenfalls erhöhte Komplikationsraten sowie eine erhöhte Mortalität ($p=0,044$). Abweichungen von den Referenzbereichen für die Blutglukosekonzentration konnten als Prädiktor für das Auftreten von rekurrenten Insulten identifiziert werden (OR=26,56, $p=0,016$).

Unsere Untersuchungen bestätigten die Ergebnisse anderer Autoren, zeigten aber auch neue Zusammenhänge auf und können so helfen, das individuelle Risikoprofil von Patienten innerhalb der Frühphase nach einem Schlaganfall besser evaluieren zu können.

Tag der mündlichen Prüfung: 08.11.2010

Meinen lieben Eltern und Stiefeltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	8
2.	Studienbeschreibung und Methoden	14
2.1	Studienbeschreibung.....	14
2.2	Aufnahmekriterien	15
2.3	Primäre und sekundäre Endpunkte	15
2.3.1	Primäre Endpunkte	15
2.3.2	Sekundäre Endpunkte	16
2.4	Monitoring.....	16
2.5	Anamnestische und klinische Daten	18
2.6	Laborchemische Parameter	21
2.7	Infarktgröße und -lokalisierung.....	22
2.8	Angaben zur Statistik.....	23
2.9	Messgeräte.....	25
3.	Ergebnisse	26
3.1	Absolute und relative Häufigkeiten.....	26
3.1.1	Geschlecht	26
3.1.2	Alter	26
3.1.3	Schweregrad klinisch-neurologischer Symptome	26
3.1.4	Aufnahmelatenz	27
3.1.5	Laborchemische Parameter	27
3.1.6	Richtwertabweichungen	28
3.1.7	Risikofaktoren	28
3.1.8	Infarktätiologie	29
3.1.9	Infarktgröße und –lokalisierung	29
3.2	Prädiktoren für das Auftreten von primären und sekundären Endpunkten nach zerebralen Insulten – Einzelfaktoranalyse	30
3.2.1	Geschlecht	36
3.2.2	Alter	37
3.2.3	Schweregrad klinisch-neurologischer Symptome	38
3.2.4	Aufnahmelatenz	40

3.2.5 Laborchemische Parameter	41
3.2.6 Richtwertabweichungen	42
3.2.7 Risikofaktoren	44
3.2.8 Infarktätiologie	46
3.2.9 Infarktgröße und -lokalisierung.....	48
4. Diskussion.....	50
4.1 Geschlecht.....	50
4.2 Patientenalter	52
4.3 Risikofaktoren	54
4.4 Symptomschwere.....	56
4.5 Aufnahmelatenz	61
4.6 Laborchemische Parameter	62
4.7 Infarktätiologie	65
4.8 Infarktgröße und-lokalisierung.....	68
4.9 Richtwertabweichungen	73
5. Fazit	81
6. Literaturverzeichnis.....	82
7. Lebenslauf	91
8. Danksagungen	92
9. Anhang	I
9.1 Datenbögen.....	I

1. Einleitung

Schlaganfälle entstehen als Folge zerebrovaskulärer Durchblutungsstörungen, die unterschiedliche neurologische und vegetative Symptome nach sich ziehen können. Dabei unterscheidet man ausgehend von der Ätiologie Hirninfarkte von intrazerebralen Blutungen.

Ischämische Hirninfarkte stellen mit ca. 85% aller Insulte hierbei den weitaus größeren Anteil. Als ursächlich werden meist eine Reihe von Faktoren beschrieben, die zu einer Okklusion größerer oder auch kleinerer hirnversorgender Arterien führen und so eine Perfusionsstörung im nachgeschalteten Hirngewebe zur Folge haben. Unter den häufigsten Ursachen finden sich vor allem kardiogene Embolien sowie zerebrale Makro- und Mikroangiopathien mit sekundärer Gefäßokklusion. Zu den selteneren Ursachen zählen u. a. entzündliche Prozesse (z. B. Vaskulitiden), Dissektionen von hirnversorgenden Arterien oder Grunderkrankungen mit negativen rheologischen Auswirkungen (z. B. Gerinnungsstörungen, Hypotension, Kreislaufstillstand) oder Sinusvenenthrombosen. Den zerebralen Ischämien stehen hämorrhagische Insulte gegenüber, die ca. 15% der Schlaganfälle ausmachen. Als Ursache lassen sich hier vor allem parenchymatöse Blutungen mit oder ohne sekundären Anschluss an das Liquorsystem (intrazerebrale Blutungen, ICB) oder direkte Einblutungen in den Subarachnoidalraum (Subarachnoidalblutung, SAB) finden[44, 65, 79].

In Abhängigkeit der Lokalisation der Durchblutungsstörung bzw. der Funktionseinschränkung des nachgeschalteten Hirnareals können sich neben unspezifischen Symptomen auch sehr spezifische neurologische Defizite ergeben. Diese können nur kurzzeitig bestehen oder auch dauerhaft persistieren und zu lebenslangen Funktionseinschränkungen führen. Je nach Dauer der klinisch-neurologischen Symptome (unter bzw. über 24 Stunden) können „transitorisch-ischämische Attacken (TIA)“ von „completed strokes“ abgegrenzt werden. Nachweisbare Infarktareale finden sich jedoch sowohl bei transitorisch-ischämischen Attacken als auch bei den completed strokes[4, 25, 106].

Ischämische und hämorrhagische Insulte gehören heute zu den häufigsten Krankheiten und Ursachen für Erwerbsunfähigkeit, Behinderung oder Tod in Deutschland. Mit einer altersstandardisierten Inzidenz von ca. 182 Fällen je 100.000 Einwohner und fast 200.000 Diagnosestellungen im Jahr 2006 gehört der Schlaganfall zu den drei häufigsten Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems. Trotz wachsendem Wissen um Ätiologie und Behandlungsoptionen ergeben sich für die Betroffenen häufig schwerwiegende Folgen. In Abhängigkeit der Ätiologie

variiert zwar die diagnosespezifische Letalität, zusammengefasst verstirbt jedoch noch immer mehr als ein Drittel der Patienten innerhalb der ersten 12 Monate nach einem Hirninfarkt[101]. Im Jahr 2007 verstarben allein 26819 Personen durch einen Schlaganfall, was über 3% aller Todesfälle dieses Jahres entspricht; ischämische oder hämorrhagische Hirninfarkte rangierten somit an fünfter Stelle in der jährlichen Erhebung der häufigsten Todesursachen durch das statistische Bundesamt[113]. Dank verbesserter diagnostischer Möglichkeiten und optimierter Behandlungsstrategien konnte in den letzten Jahren die Mortalität unter den betroffenen Patienten deutlich reduziert werden. Gleichzeitig führte dies jedoch auch dazu, dass heute immer mehr Patienten mit den Folgen eines Schlaganfalls dauerhaft leben müssen. Ca. 60% der Patienten weisen nach einem Insult dauerhaft neurologische Defizite auf, die in der Folge von vorübergehender Minderung der Erwerbsfähigkeit bis zur schweren geistigen oder körperlichen Behinderung und Pflegebedürftigkeit reichen können. Neben den individuellen Folgen für jeden einzelnen Patienten entsteht somit auch ein sozioökonomischer Schaden. Laut Evers et al. betragen die diagnosespezifischen Ausgaben für Schlaganfälle in acht verglichenen Industriestaaten ca. 3% der Gesamtausgaben des Gesundheitssystems[39]. Umgerechnet auf die Ausgaben im Gesundheitssystem in Deutschland entstand so ein Betrag von ca. 7 Milliarden Euro, der allein im Jahr 2006 durch die Kosten für Prävention, Behandlung und Weiterversorgung von Schlaganfallpatienten entstanden ist[112].

In Anbetracht der negativen individuellen und sozioökonomischen Folgen eines Schlaganfalls werden die Notwendigkeit einer suffizienten Primärprophylaxe sowie die Optimierung von Diagnostik und Therapie zerebraler Insulte deutlich. Neben der primären bildgebenden Diagnostik über computer- oder magnetresonanztomographische Aufnahmen ist es nötig, individuelle Risikofaktoren von Patienten zu erfassen, um das Auftreten von Komplikationen besser abschätzen und entsprechende Behandlungskonzepte einsetzen zu können. Verschiedene Studien belegen, dass Komplikationen in der frühen Phase der stationären Therapie häufig sind und oftmals weitreichende Folgen nach sich ziehen[8, 11, 52, 135]. Ihrer Vermeidung und effektiven Behandlung kommt daher eine besondere Bedeutung zu.

Zu den häufigsten Komplikationen nach einem zerebralen Insult zählen Infektionen, hier vor allem Pneumonien und Harnwegsinfekte. Deren Häufigkeit wird dabei in Abhängigkeit des Beobachtungszeitraums und des Studiendesigns in verschiedenen Untersuchungen mit 6-11% für Pneumonien und 6-10% für Harnwegsinfektionen angegeben[8, 52, 135]. Neben

Immobilisierung, gestörten Hirnstammreflexen mit Schluckstörungen und Aspirationen werden in letzter Zeit auch neuroimmunologische Mechanismen als potentielle Ursache für die hohe Rate an infektbedingten Komplikationen untersucht. Dabei scheint unter anderem die Aktivierung hypothalamo-hypophysärer neuroendokriner Zellen durch verschiedene Zytokine aus geschädigten Neuronen nach zerebralen Insulten eine ursächliche Rolle zu spielen. Über eine kortisoninduzierte vermehrte Freisetzung antiinflammatorischer Zytokine könnte so eine erhöhte Infektanfälligkeit bei Schlaganfallpatienten ausgelöst werden[21]. Verschiedene Untersuchungen belegen die Folgen solcher Infektionen für die betroffenen Patienten. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von Vernino et al. an über 400 Patienten mit einem erstmals aufgetretenen Schlaganfall wurden 22% der Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage nach Insult durch pulmonale Infektionen hervorgerufen, ca. 50% der Patienten verstarben an den direkten Folgen des Schlaganfalls[133]. Durch die Häufigkeit und hohe diagnosespezifische Letalität von Pneumonien nach Schlaganfällen haben diese somit einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität während der stationären Behandlung. In einer Untersuchung über potentielle Mortalitätsprädiktoren nach zerebralen Insulten von Heuschmann et al. entwickelten 6% der Patienten eine Pneumonie; die Mortalität lag in diesem Kollektiv bei über 30%[52]. Neben den Folgen von Pneumonien zeigt eine Untersuchung von Aslanyan et al. auch die Auswirkungen von Harnwegsinfektionen auf den weiteren klinischen Verlauf der Patienten. An Pneumonien erkrankte Patienten verstarben auch hier signifikant häufiger, zudem konnte sowohl für Pneumonien als auch für Harnwegsinfektionen ein negativer Effekt auf das Outcome nach drei Monaten mit einer signifikant erhöhten Mortalität und Pflegebedürftigkeit (gemessen am Barthel-Index sowie an der Schwere der Symptome) dargestellt werden[8].

Des Weiteren stellen zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse (v. a. Myokardinfarkte) einige der häufigsten Komplikationen nach Schlaganfällen dar. Gemeinsame Risikofaktoren bedingen eine hohe Rate an kardialen Komplikationen unter Insultpatienten. Dabei können diese sowohl neu auftreten oder häufig im Rahmen einer akuten Exazerbation einer bereits bekannten kardialen Vorerkrankung manifest werden. In einer Metaanalyse von Adams et al. konnte 2003 aufgezeigt werden, dass kardiale Vorerkrankungen bei bis zu 30% der Insultpatienten bei Aufnahme bestanden[3]. Neben gemeinsamen Risikofaktoren konnte in verschiedenen Studien eine vermutlich insultbedingte neurovegetative Aktivierung nachgewiesen werden, welche zu einer erhöhten myokardialen Belastung führt, wobei die zerebrale Infarktlokalisierung eine maßgebliche Rolle zu spielen scheint[21, 124]. Konsekutiv finden sich hohe Raten an Herzinfarkten und anderen myokardialen Komplikationen sowohl in der Initialphase als auch

Monate und Jahre nach zerebralen Ischämien und Blutungen. Die Inzidenz von Myokardinfarkten in der Frühphase nach zerebralen Insulten wurde in verschiedenen Studien untersucht und zeigt eine Häufigkeit von ca. 0,3%-0,4% innerhalb der ersten 30 Tage[30, 135]. Mortalitätsanalysen von Vernino et al. zeigen zudem, dass 12% der Todesfälle innerhalb dieser Zeit durch kardiale Komplikationen (Herzinfarkte, plötzlicher Herztod, Arrhythmien) bedingt waren[133]. Gleichsam konnten kardiale Vorerkrankungen als unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität bereits in der Frühphase sowohl nach ischämischen als auch nach hämorrhagischen Infarkten aufgezeigt werden[90, 138].

Auch zerebrovaskuläre Komplikationen, vor allem rekurrente Insulte, sind häufige Folgen sowohl in der Frühphase als auch im Langzeitverlauf von Schlaganfällen mit oft schwerwiegenden Folgen. Die Häufigkeit rekurrenter Insulte innerhalb der ersten drei Tage nach Indexereignis wird dabei mit ca. 3,7% angegeben, im weiteren Verlauf der Frühphase (in den verschiedenen Studien 7 bzw. 30 Tage nach Insult bzw. Zeitraum der stationären Behandlung) mit 1,5 – 6%. Die Häufigkeit unmittelbar tödlich endender Schlaganfälle liegt bei ca. 0,3%. Das Risiko eines rekurrenten Insultes ist dabei deutlich höher als das eines Herzinfarktes innerhalb dieses Zeitraums [30, 52, 102, 103, 135]. Unterschiede zeigen sich zwischen den einzelnen Infarktetiologien mit einer besonders hohen Reinfarktrate bei Infarkten durch arterioarterielle und kardiogene Embolien[102, 135]. Das Auftreten früher rekurrenter Infarkte nimmt zudem signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Betroffenen, in einer Untersuchung von Sacco et al. konnte neben einer Verlängerung der stationären Behandlung (im Mittel von 14 auf 27 Tage) auch eine Erhöhung der Mortalität (von 7,4 auf 20%) gefunden werden[102]. Aktuellere Untersuchungen belegen ebenfalls einen Anstieg der Mortalität durch Reinsulte (Hazard ratio=5,2) und zeigen auf, dass ca. 16% der Patienten mit rekurrenten Infarkten während der stationären Behandlung im weiteren Verlauf versterben. Studien über das mittel- und langfristige Risiko erneuter Schlaganfälle zeigen Reinsultraten innerhalb eines Jahres von 15% bei hämorrhagischen und 10,8% bei ischämischen Insulten, wobei das Risiko hier bis zu 7 bzw. 15fach höher ist als das eines Herzinfarktes[23]. Durch die Häufigkeit und deren Auswirkung auf das Outcome der betroffenen Patienten wird daher die Prophylaxe und frühzeitige Erkennung rekurrenter Infarkte sowie deren optimale Therapie deutlich.

Eine Zunahme der klinisch-neurologischen Symptome kann neben rekurrenten Infarkten auch durch progrediente Insulte hervorgerufen werden. Dabei kann sich die Aggravation der

Symptome sowohl in Form einer zunehmenden Bewusstseinsminderung als auch anhand wachsender, fokal-neurologischer Defizite wie Lähmungen oder Gefühlsstörungen manifestieren. Infarktprogressionen stellen mit einer Häufigkeit von ca. 20-40% häufige Komplikationen sowohl nach hämorrhagischen als auch ischämischen Insulten dar. Dabei scheint eine Infarktprogression in der Frühphase nach einem Schlaganfall besonders häufig zu sein, Analysen der ersten 24 Stunden ergeben für intrazerebrale Blutungen und Ischämien Raten von 33-40% sowie von 26% innerhalb der ersten vier Tage nach dem Primärereignis[22, 27, 82, 128]. Neben den unmittelbaren Folgen zunehmender neurologischer Symptome konnte in zahlreichen Studien die erhöhte Morbidität und Mortalität progredienter Insulte aufgezeigt werden. In einer Studie von Mayer et al. an einem relativ kleinen Kollektiv von Patienten mit supratentoriellen intrazerebralen Blutungen konnte ein signifikanter Anstieg der Mortalität auf 47% gegenüber 3% bei Patienten ohne Insultprogression aufgezeigt werden. Die Mortalität und Morbidität bei progredienten ischämischen Insulten stieg in Untersuchungen weiterer Autoren ebenfalls deutlich an[58, 128], Sumer et al. konnten 2003 einen Mortalitätsanstieg von 4,16 auf 19,2% registrieren[117]. In einer Untersuchung von Davalos et al. wurden frühe (innerhalb der ersten 24 Stunden nach Insult) und späte (nach mehr als 24 Stunden bis zu 7 Tage nach dem Primärinsult) Insultprogressionen analysiert. Neben verschiedenen Risikofaktoren konnten hier ebenfalls die Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität nach 90 Tagen bei frühen und späten Insultprogressionen differenziert werden. Dabei fand sich ein Anstieg der Mortalität von 11,5 auf 31,2% bei früher Progression der klinisch-neurologischen Symptome sowie ein deutlicher Anstieg der Morbidität (gemessen am Punktwert der modifizierten Rankin Scale) von 9,7 auf über 46%. Im Rahmen späterer Infarktprogressionen zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Mortalität von 6,4 auf 21,6%, Haupttodesursache war ein ausgeprägtes Hirnödem. Verschiedene Faktoren wurden bereits als potentielle Prädiktoren für eine Progredienz eines Insultes untersucht und geben zahlreiche und zum Teil widersprüchliche Risikofaktoren an. Neben der initialen Schwere der neurologischen Symptome konnten bereits Blutglukosespiegel sowie Serum- oder Liquorkonzentrationen verschiedener Substanzen (z. B. Interleukin 6, Glutamat, Stickstoffmonoxid) und spezifische bildmorphologische Befunde in der initialen CT-Diagnostik mit einer Progredienz der Symptome assoziiert werden[22, 27, 82, 128]. Zudem konnte bei lakunären Infarkten ein Zusammenhang zur Infarktgröße aufgezeigt werden[58]. Unser Ziel war es, potentielle weitere Risikofaktoren zu identifizieren und ergänzende Erkenntnisse zu den bereits nachgewiesenen Zusammenhängen zu liefern.

Verminderte Schutzreflexe, eine eingeschränkte Vigilanz oder respiratorische Insuffizienz sind häufige Indikationen zur Intubation von Patienten nach zerebralen Ischämien oder hämorrhagischen Insulten. Neben den benannten Indikationen sind Untersuchungen über potentielle Prädiktoren für eine Intubation selten, in Annäherung belegt eine Untersuchung eine erhöhte Rate an Schluckstörungen mit konsekutivem Anstieg der Aspirationsgefahr bei Infarkten im Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior sowie bei subkortikalen Infarkten[26]. Intubationen bei Insultpatienten sind dabei häufig mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert. Die Mortalitätsraten werden in Studien von Bushnell et al. und Steiner et al. auf 49% bzw. 52% innerhalb der ersten 30 Tage nach Insult bzw. während der Behandlung auf einer Stroke Unit angegeben[17, 115]. Studien, die den längerfristigen Verlauf intubierter Patienten analysiert haben, zeigen ebenfalls hohe Mortalitätsraten von ca. 60% nach sechs Monaten und 67-72% innerhalb eines Jahres nach einem Schlaganfall. Neben einer deutlich reduzierten Vigilanz wird hier vor allem der Verlust wichtiger Hirnstammreflexe als prädiktiver Faktor für eine erhöhte Mortalität angegeben, Foerch et al. konnten dem gegenüber eine elektive Intubation als prognostisch günstig aufzeigen[41, 86, 105, 115].

Die oben beschriebenen Komplikationen tragen maßgeblich zu den individuellen und gesellschaftlichen Folgen zerebraler Insulte bei. Motivation unserer Arbeit war es daher, die Zusammenhänge zwischen potentiellen Risikofaktoren und dem Auftreten von Komplikationen in der Frühphase nach Schlaganfällen an einem großen Patientenkollektiv zu untersuchen. Dabei wurden neben „klassischen“ kardiovaskulären Risikofaktoren (z. B. Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie) auch soziodemographische Daten wie Patientenalter und –geschlecht sowie die Ätiologie des Schlaganfalls berücksichtigt. Zudem fanden die Infarktgröße und –lokalisierung sowie verschiedene Vitalparameter und weitere Faktoren wie die Höhe des Serum-CRP und –Troponin I Einfluss in die Analysen. Als Komplikationen wurden unter anderem Infektionen (z. B. Pneumonien und Harnwegsinfekte), zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkte und rezidivierende Insulte) sowie ein progredienter Symptomverlauf ausgewertet. Auch die Indikation zur Intubation sowie die Mortalität wurden als potentiell abhängige Ereignisse in die Studie aufgenommen. Dabei war es unser Ziel, in Ergänzung zu anderen Analysen sowohl neue Erkenntnisse über die Korrelation von Risikofaktoren und Komplikationen zu gewinnen als auch die Ergebnisse anderer Autoren in unserem Kollektiv zu bestätigen. Durch den Nachweis bzw. die Erkenntnisse dieser Zusammenhänge ist es möglich, das individuelle Risiko von Patienten besser abschätzen zu können und ein darauf angepasstes Behandlungskonzept erstellen zu können.

2. Studienbeschreibung und Methoden

2.1 Studienbeschreibung

Im Rahmen der Studie wurden im Zeitraum vom Januar 2005 bis Dezember 2006 Daten von 734 Patienten (darunter 326 Frauen und 408 Männer) erhoben, die mit der Diagnose „Schlaganfall“ bzw. „Transitorische Ischämische Attacke“ der spezialisierten Schlaganfallsstation (Stroke Unit, SU) des Universitätsklinikums Münster zugeführt wurden. Die Einzeldaten wurden von zwei Doktorandenteams mit jeweils vier (vom Januar bis Dezember 2005) bzw. drei (vom Januar 2006 bis Dezember 2006) Mitgliedern erhoben. Die Datenerfassung erfolgte zeitnah innerhalb der ersten Tage nach Diagnosestellung bzw. Aufnahme der Patienten auf standardisierten Datenbögen. Unter den registrierten Parametern fanden sich Informationen aus der intensivmedizinischen Überwachung innerhalb des Beobachtungszeitraums, sowie klinische und anamnestische Angaben, die durch laborchemische Parameter und radiologische Daten ergänzt wurden. Zusätzlich wurde das Auftreten von Komplikationen als s. g. Endpunkte registriert. Die Datenerhebung endete mit Ablauf des Beobachtungszeitraums von 48 Stunden bzw. mit dem Erreichen von primären Endpunkten.

Die Stroke Unit des Universitätsklinikums Münster (UKM) dient als spezialisierte und zertifizierte Einrichtung der Akutbehandlung und Überwachung von Schlaganfallpatienten durch ein interdisziplinäres Team aus Ärzten, Fachpflegekräften, Logopäden, Ergo- und Physiotherapeuten. Im Zeitraum der Studie standen zunächst 14, ab dem 1.11.2006 acht Betten mit der Möglichkeit eines intensivmedizinischen Monitorings zur Verfügung. Die medizinische Betreuung erfolgte im Tagdienst durch zwei, im Nachtdienst durch einen diensthabenden Neurologen. Eine Patientenaufnahme auf die Stroke Unit erfolgte einerseits durch akute, notärztliche Einweisung im Rahmen von Rettungseinsätzen, andererseits wurden auch bereits hospitalisierte Patienten auf die Station übernommen und der Studie zugeführt. Letztere kamen sowohl von anderen, auch nicht neurologischen Stationen des Universitätsklinikums Münster als auch von Krankenhäusern in der Umgebung, die nicht über eine entsprechende SU verfügten.

2.2 Aufnahmekriterien

Als Aufnahmekriterien für die Studie bestanden die Diagnose eines neu aufgetretenen Schlaganfalls bzw. einer TIA innerhalb von 72 Stunden nach Insultereignis und die intensivmedizinische Überwachung (Monitoring) des Patienten auf der SU. Die Studienteilnahme erfolgte unabhängig von der Pathogenese des Schlaganfalls (ischämisch, hämorrhagisch) oder der Lokalisation. Patienten, die vor Erreichen der Stroke Unit (prästationär) definierte primäre Endpunkte erreichten (Erläuterungen zu primären Endpunkten s. unter Kapitel 2.3) wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.3 Primäre und sekundäre Endpunkte

2.3.1 Primäre Endpunkte

Als primäre Endpunkte wurden vor Beginn der Studie Ereignisse definiert, die innerhalb des Beobachtungszeitraums einen Abbruch der Erhebung der Monitoringdaten erzwingen. Folgende Endpunkte wurden erfasst und zeitlich registriert:

- a) Tod
- b) Klinische Verschlechterung um mehr als 4 Punkte im NIH-SS-Scoring (National Institute for Health-Stroke Scale). Durch neurologische Untersuchungen wird eine Einschätzung des Schweregrades der Beeinträchtigung des Patienten vorgenommen. Anhand der Schwere der Symptomatik erfolgt die Einordnung innerhalb des NIH-SS-Scoring Systems. Klinische Untersuchungen zur Erhebung des NIH-SS erfolgten drei Mal täglich. Eine Erläuterung des NIH-SS findet sich im Kapitel 2.5.
- c) Reinsult (hämorrhagisch oder ischämisch)
- d) Intubation aus folgenden Indikationen:
 - 1. Respiratorische Insuffizienz
 - 2. Bewusstseinsstörung
 - 3. Dysphagie/ Aspiration
 - 4. Intubation notwendig für Intervention

2.3.2 Sekundäre Endpunkte

Die Erfassung von Komplikationen im Verlauf des Beobachtungszeitraums erfolgte anhand von sekundären Endpunkten. Als sekundäre Endpunkte wurden folgende Ereignisse definiert, die zeitlich dokumentiert wurden:

- a) Herzinfarkt
- b) Pneumonie
- c) Harnwegsinfekt
- d) Andere Infektion

Im Gegensatz zu primären Endpunkten erfolgte beim Auftreten sekundärer Endpunkte kein Abbruch der Datenerhebung bezüglich des medizinischen Monitorings. Es wurden maximal vier sekundäre Endpunkte erfasst.

2.4 Monitoring

In einem Zeitraum von 48 Stunden nach Aufnahme auf die Stroke Unit erfolgte eine regelmäßige Messung und Dokumentation folgender Parameter im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung in unten stehender Systematik:

Tabelle 2.1: Messung der verschiedenen Vitalparameter.

Messung des Parameters	Art bzw. Regelmäßigkeit der Messung
Arterieller Blutdruck	Kontinuierlich als arterieller Mitteldruck oder automatisiert in Abständen zwischen 15 Minuten und vier Stunden durch oszillatorisch messende Messgeräte
Herzfrequenz- und rhythmus	Kontinuierlich
Arterielle Sauerstoffsättigung	Kontinuierlich per Pulsoximeter
Körpertemperatur	Kontinuierlich bei Patienten mit transurethralem Blasenkatheter oder vier Mal täglich manuell bei nicht katheterisierten Patienten
Kapilläre Blutglukosekonzentration	Manuell durch Pflegekräfte in regelmäßigen Abständen, mindestens alle sechs Stunden

Die Werte wurden von den Pflegekräften in regelmäßigen Abständen auf standardisierten Patientenüberwachungsbögen dokumentiert. Von diesen Erhebungsbögen konnten dann

entsprechende Studiendaten übernommen werden. Eine studienbezogene Registrierung eines Parameters erfolgte immer dann, wenn zuvor diagnosespezifisch fest gelegte Referenzwerte (s. Tabelle 2.2) bzw. -bereiche als Komplikationen erstmalig verletzt wurden. Die Festlegung dieser Referenzwerte erfolgte nach Studienlage unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der European Stroke Initiative und der American Stroke Association[47, 48, 125].

Bei wiederholten Verletzungen von Referenzwerten eines Parameters erfolgte keine erneute Protokollierung. Es wurden maximal fünf Referenzwertabweichungen je Patient dokumentiert. Kurzzeitige Unterbrechungen der Kontinuität der Messungen waren durch diagnostische oder therapeutische Maßnahmen bedingt. Ein vorzeitiger Abbruch des Monitorings war unter folgenden Bedingungen möglich:

- a) Entlassung des Patienten von der Stroke Unit.
- b) Erreichen von primären Endpunkten. Das medizinische Monitoring erfolgte mit Ausnahme des Endpunktes „Tod“ weiter.

Tabelle 2.2: Registrierte Herzrhythmusstörungen und Referenzbereiche in Abhängigkeit der Diagnose/ einer systemischen intravenösen (i. v.) oder intraarteriellen (i. a.) Lysetherapie.

Parameter	Ischämischer Infarkt	Hämorrhagischer Infarkt	Ischämischer Infarkt, Z. n. Lyse i. v./ i. a.
systolischer Blutdruck	120*-200 mmHg	120*-180 mmHg	120*-180 mmHg
diastolischer Blutdruck	≤110 mmHg	≤100 mmHg	≤100 mmHg
Herzfrequenz	40-130/ min	40-130/ min	40-130/ min
Herzrhythmusstörungen	Vorhofflimmern Andere Herzrhythmusstörungen		
SaO ₂ **	≥93%	≥93%	≥93%
Temperatur	≤37,5° C	≤37,5° C	≤37,5° C
Blutzucker	60-180 mg/ dl	60-180 mg/ dl	60-180 mg/ dl

(*beim nicht schlafenden Patienten, **SaO₂= Arterielle Sauerstoffsättigung)

2.5 Anamnestische und klinische Daten

Die anamnestischen und klinischen Daten wurden aus Patientenakten übernommen und beruhen auf eigen- bzw. fremdanamnestischen Angaben und fachärztlich erhobenen, neurologischen Untersuchungsbefunden. Folgende Daten fanden Einfluss in die Studie:

a) Alter des Patienten

Für die statistische Auswertung und besseren Möglichkeiten eines altersabhängigen Vergleiches erfolgte die Klassierung in verschiedene Altersgruppen. Als Zeitraum einer Klasse wurden dabei jeweils zehn Jahre gewählt. Zur besseren Vergleichbarkeit erfolgte die Definition der Gruppengrenzen in der Mitte einer Dekade dabei in Anlehnung an bereits veröffentlichte, große epidemiologische Schlaganfallstudien (s.u.) [51, 66].

1. Jünger als 56 Jahre
2. 56-65 Jahre
3. 66-75 Jahre
4. 76-85 Jahre
5. Über 85 Jahre

b) Geschlecht des Patienten

c) Aufnahmelatenz

Latenz vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Aufnahme in die Klinik im Rahmen von Rettungseinsätzen oder Verlegungen aus anderen Kliniken. Als Aufnahmezeitpunkt wurde die Uhrzeit der Registrierung der Patientendaten in der Notaufnahme definiert. Der Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome wurde im Rahmen der Eigen- bzw. Fremdanamnese erhoben. Konnte Letztere nicht eindeutig festgestellt werden, erfolgte die Erfassung des (eigen- oder fremdanamnestisch angegebenen) letzten gesunden Zeitpunktes. Bei rezidivierender Symptomatik mit symptomfreien Intervallen wurde der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der Symptome und der letzte gesunde Zeitpunkt aufgezeichnet. Ungenaue Angaben der Tageszeit (morgens, mittags, abends) wurden zur

besseren Erfassbarkeit einheitlich in die Uhrzeiten 08:00, 14:00 und 18:00 Uhr umcodiert. Für die statistische Auswertung erfolgte eine Klassierung in fünf Gruppen. Die Festlegung der Obergrenze der ersten Gruppe auf maximal zwei Stunden zwischen Auftreten der Symptome und Aufnahme in der Klinik erfolgte im Hinblick auf die zum Zeitpunkt der Erhebung gültigen Leitlinien zur Lysetherapie bei Schlaganfallpatienten. Unter Berücksichtigung einer Door-to-needle-Zeit (Zeitraum von der Aufnahme bis zur Einleitung der (systemischen) Lysetherapie) von einer Stunde spiegelt diese Gruppe somit am ehesten den Anteil der Patienten wieder, die innerhalb des empfohlenen Zeitfensters von maximal drei Stunden einer Lysetherapie zugeführt werden konnten[47]. Da nicht zwangsläufig eine sofortige Registrierung der Patientendaten bei Eintreffen in der Notaufnahme erfolgte, wurden zur Vermeidung von Ungenauigkeiten alle Patienten mit Aufnahmelatenzen von unter zwei Stunden ohne weitere Unterteilungen in dieser Gruppe subsummiert. Die Festlegung der Obergrenze des nächst höheren Zeitraums auf maximal sechs Stunden erfolgte zudem unter Berücksichtigung des empfohlenen Zeitfensters für eine arterielle Lysetherapie[47]. Weiterhin zeigte sich, dass bei Patienten, die eine Symptomatik über mehr als 24 Stunden aufwiesen, der genaue Beginn der Symptome häufig nur ungenau zu erfragen war. Daher erfolgte auch hier keine weitere Unterteilung der letzten Quartilsgruppe.

1. Latenz von weniger als zwei Stunden
2. Latenz von 2-6 Stunden
3. Latenz von über 6 bis 12 Stunden
4. Latenz von über 12 bis 24 Stunden
5. Latenz von über 24 Stunden

d) Prämorbidität

Als Prämorbiditäten wurden verschiedene zerebrovaskuläre Risikofaktoren bzw. kardial-respiratorische Grunderkrankungen erfasst, die nicht im Verlauf des Klinikaufenthaltes, sondern bereits bei Aufnahme in die Klinik diagnostiziert seien mussten. Im Rahmen der Anamnese wurden folgende Risikofaktoren erhoben: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus (Typ I oder II), Hyperlipidämie, chronisch-obstruktive Bronchitits (COPD), Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung (KHK),

Herzrhythmusstörungen (mit Differenzierung in Vorhofflimmern und andere Rhythmusstörungen) sowie stattgefunden Herzinfarkte und Schlaganfälle. Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus wurden zusätzlich anhand des Bestehens einer momentanen medikamentösen Therapie differenziert.

e) Ätiologische Zuordnung

Für die Studie teilten wir die Ätiologie der Insulte in intrazerebrale Blutungen und zerebrale Ischämien ein. Letztere wurden weiterhin anhand der TOAST-Klassifikation weiter differenziert. Die TOAST-Klassifikation (Trial in Org 10172 in Acute Stroke Treatment) dient der Einteilung der Ätiologie ischämischer Hirninfarkte in elf Subtypen, die sich in insgesamt fünf Hauptgruppen zusammenfassen lassen[2]. Die ätiologische Zuordnung erfolgt anhand der Auswertung klinischer Untersuchungen und Befunde zusätzlicher, technischer Untersuchungen (z. B. transoesophageale Echokardiografie, EKG, etc.). Verschiedene Studien belegen eine gute Reproduzierbarkeit der ätiologischen Einteilungen bei pro- bzw. retrospektiver Anwendung der TOAST-Klassifikation[2, 85]. Für unsere Studie erfolgte die ätiologische Typisierung durch einen neurologischen Facharzt in folgende Gruppen:

1. Large-artery atherosclerosis (LAA), entspricht arterioarteriellen Embolien durch extrakranielle Makroangiopathie
2. Cardioembolism, kardiale Embolien
3. Small-artery occlusion (SAO), zerebrale Mikroangiopathie
4. Other cause, andere bekannte Ursachen (Dissektion, Gerinnungsstörung, Medikamente/ Drogen, Migräne, Vaskulitis, invasive diagnostische Verfahren, gefäßchirurgische Maßnahmen an der A. carotis, andere Ursachen)
5. Undefined, unbekannte Ursache oder mehrere, kombinierte Ursachen oder unvollständige Diagnostik

f) Schweregrad der klinisch-neurologischen Symptome

Die Beurteilung des Schweregrades der klinisch-neurologischen Symptome erfolgte anhand der NIH-SS (National Institute of Health-Stroke Scale) in deutscher Übersetzung. Die NIH-SS gehört zu den am häufigsten verwendeten Bewertungsskalen

zur Beurteilung neurologischer Symptome und zeigt auch in der verwendeten deutschen Version eine hohe Reliabilität [14]. Dabei kann sie sowohl bei der initialen Untersuchung als auch im Behandlungsverlauf eingesetzt werden. Die Höhe der NIH-SS ergibt sich aus der Summierung von insgesamt 12 Einzelwerten, mit denen verschiedene neurologische Symptome bzw. Defizite (1. Bewusstseinszustand, 2. Beantwortung von Fragen, 3. Befolgen von Aufforderungen, 4. Blickwendung, 5. Gesichtsfeldeinschränkungen, 6. Facialisparesie, 7. Motorik der Arme, Motorik der Beine, 8. Extremitätenataxie, 9. Sensibilität, 10. Sprache, 11. Dysarthrie, 12. Neglect) quantifiziert werden. Jeweilige Einzelwerte von 0 bis zu 9 Punkten ergeben dann NIH-SS-Summen zwischen 0 (keine Symptome) und 33 Punkten (schwerste neurologische Symptome). Die Erhebung und Dokumentation erfolgte durch den untersuchenden Neurologen im Rahmen der ersten klinisch-neurologischen Untersuchung nach stationärer Aufnahme, die Daten für die Studie wurden den Patientenakten entnommen und auf einen standardisierten Bogen übertragen (s. Kapitel 9). Für die statistische Auswertung wurden die Werte der NIH-SS in die Klassen bzw. Quartile 1-4 eingeteilt. Dabei wurde die Klassierung so gewählt, dass eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Patienten über die vier Gruppen erreicht wurde und zwischen nicht oder kaum bestehenden, mäßigen, starken oder sehr starken klinisch-neurologischen Symptomen unterschieden werden konnte.

Tabelle 2.3: Definierte NIH-SS-Klassen.

Klasse	NIH-Stroke Scale (NIH-SS) Wert
1	0-1
2	2-5
3	6-9
4	≥10

2.6 Laborchemische Parameter

In unsere Analysen fanden weiterhin die Serumkonzentrationen des C-reaktiven Proteins (CRP) sowie des Troponin I Einfluss. Bei mehrfachen Messungen dieser Parameter wurde jeweils der zuerst gemessene Wert für die Studie registriert. Die Untersuchungen des Probenmaterials wurden dabei durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums durchgeführt; um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zu erlangen erfolgte eine Klassierung der Messwerte gemäß unten

stehender Systematik (s. Tabelle 2.4). Da der Referenzbereich der Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins von den Analyseverfahren des untersuchenden Labors abhängig ist, erfolgte dessen Definition von 0 bis maximal 0,5 mg/dl gemäß den Vorgaben und Messmethoden des Zentrallabors[7]. Bezüglich des Troponin I empfehlen die Leitlinien der European Society of Cardiology eine laborabhängige Festlegung des Referenzbereiches der Serumkonzentration[122], so dass wir uns bezüglich dieses Referenzbereiches ebenfalls an der Vorgabe durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Münster orientierten. Zudem konnte aufgezeigt werden, dass eine Zunahme der Serumkonzentration des Troponin I auch jenseits des Referenzbereiches mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert ist[6]. Neben der Festlegung des Referenzbereiches von <0,05 µg/ l unterteilten wir daher auch Serumkonzentrationen oberhalb dieses Messwertes in verschiedene Klassen.

Tabelle 2.4: Klassierung der Serumkonzentrationen des C-reaktiven Proteins sowie des Troponin I.

Klasse	C-reaktives Protein [mg/dl]	Troponin I [µg/ l]
1	<0,5	<0,05
2	>0,5	0,05-0,1
3	-	0,1-0,6
4	-	>0,6

2.7 Infarktgröße und -lokalisierung

Zur Datenerfassung dienten ärztliche Befunde der radiologischen Fachabteilung des Klinikums, die klassiert auf die Studienbögen übertragen wurden. So konnten durch Auswertung von Befunden nativer computertomographischer (CT-) oder magnetresonanztomographischer (MRT-) Aufnahmen neben der Infarkt-Klassifikation in intrazerebrale Blutung (ICB, hämorrhagischer Infarkt) oder ischämischer Infarkt Daten zur Infarktlokalisierung und -größe erhoben werden. Bei der Lokalisierung wurde zwischen solitären links- und rechtshemisphärischen Großhirninfarkten, Infarkten im Stromgebiet der A. cerebri posterior (Kleinhirn, Hirnstamm, Thalamus und okzipitaler Kortex jeweils ohne Seitendifferenzierung) und multiplen Infarkten unterschieden. Für die Beurteilung der Infarktgröße wurde der größtmessbare Durchmesser in axialer Schnittebene als Wert angenommen, im Falle von multiplen Läsionen wurde der Substanzdefekt mit der größten Ausdehnung gemessen. Die quantitativen Messdaten wurden zur besseren Vergleichbarkeit in fünf Gruppen eingeteilt.

- a) Keine Läsion
- b) Läsionsgröße mit einem Durchmesser bis 1,5 cm
- c) Läsionsgröße unter 1/3 des Versorgungsgebietes der A. cerebri media oder mit einem Durchmesser zwischen 1,5 und 5 cm
- d) Läsionsgröße 1/3 bis 2/3 des Versorgungsgebietes der A. cerebri media oder mit einem Durchmesser größer als 5 cm
- e) Läsionsgröße über 2/3 des Versorgungsgebietes der A. cerebri media oder mit einem Durchmesser größer als 5 cm mit nachgewiesener, raumfordernder Komponente

Bei mehr als einer erkennbaren Läsion wurde die Anzahl in die Gruppen zwei bis vier bzw. mehr als vier Läsionen eingeteilt.

2.8 Angaben zur Statistik

Nach Studienende und Vervollständigung der Daten wurden die Daten-Bögen automatisiert eingelesen und als elektronische Tabelle ausgegeben. Im Folgenden wurden Tabellen mit Microsoft Excel 2007 erstellt, in denen das Auftreten bzw. Nichtauftreten von primären und sekundären Endpunkten (gem. 2.3.1 bzw. 2.3.2) bezüglich folgender Parameter berechnet wurde (vgl. auch Kapitel 2.4 – 2.7):

- Geschlecht
- Alter
- Latenz bis zur Aufnahme in die Klinik
- Klinischer Schweregrade gem. NIH-Stroke-Scale
- Höhe des Troponin I und des C-reaktiven Proteins
- Infarktgröße und -lokalisierung
- TOAST-Klassifikation
- Risikofaktoren

- Abweichungen von Richtwerten bzw. –bereichen bei den Parametern Herzfrequenz, Blutdruck, arterielle Sauerstoffsättigung, Körpertemperatur und Blutzuckerspiegel.

Die Darstellung der Berechnungen erfolgte jeweils als absolute und relative (prozentuale) Häufigkeit (s. Kapitel 3.1 und 3.2). Im Anschluss erfolgte in Abhängigkeit der Daten die Berechnung der statistischen Werte gemäß folgender Systematik. Für dichotome Merkmale erfolgte die Ermittlung der Überschreitungswahrscheinlichkeit p (p -Wert) auf Basis von Fisher's Exact Test; mit dem gleichen Verfahren erfolgte auch die Risikostratifizierung über die Ermittlung der Odds Ratio für ein 95%iges Konfidenzintervall. Kategoriale Merkmale größerer Variabilität wurden als Kontingenztabellen ausgewertet und die Wahrscheinlichkeit (probability), die Freiheitsgrade (Degrees of freedom) sowie der Chi-Square-Wert über den χ^2 -Test für Kontingenztabellen ermittelt. Bei ordinalen Merkmalen wurde die Überschreitungswahrscheinlichkeit p über den χ^2 -Test für Trends berechnet. Bei den genannten Berechnungen wurde ein p -Wert unter 0,05 als statistisch signifikant definiert. Zuletzt wurden für jeden Endpunkt multiple logistische Regressionsanalysen der einzelnen potentiellen Prädiktoren durchgeführt. Die jeweilige Auswahl eines potentiellen Prädiktors erfolgte, wenn sich für einen untersuchten Endpunkt über die oben beschriebenen Analysen bereits eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von $p < 0,1$ ergeben hatte oder ein Zusammenhang mit dem Endpunkt unabhängig vom berechneten p -Wert zu vermuten war (z.B. CRP-Höhe und EP Sonstige Infektion).

2.9 Messgeräte

Tabelle 2.5: Verwendete Messgeräte auf der Stroke Unit.

Messgerät	Hersteller
Überwachungsmonitore	
Dräger Infinity Delta und Infinity Delta XL	Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck (Deutschland)
Siemens SC 9000XL	Siemens Medical Solutions, Erlangen (Deutschland)
Blutglukosemessgeräte	
Ascensia Elite	Bayer Vital GmbH, Leverkusen (Deutschland)
Temperaturmessgeräte	
Clinical Thermometer	Hangzhou Hua'an Medical & Health Instruments Co, Zhejiang (China)
Silikon Foley-Katheter m. Temperatursensor	Tyco Healthcare Deutschland GmbH, Neustadt (Deutschland)
Intraarterielle Blutdruckmessung	
Leader-Cath Arterial in PUR	Laboratoires pharmaceutiques Vygon, Ecoen (Frankreich)

3. Ergebnisse

3.1 Absolute und relative Häufigkeiten

Die Auswertung der genannten Parameter (Risikofaktoren, demographische und klinische Parameter) erfolgte zunächst deskriptiv mit Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten. Die relativen Häufigkeiten wurden auf das Gesamtkollektiv von 734 Patienten bezogen.

3.1.1 Geschlecht

Bezüglich der Geschlechterverteilung ergab sich ein Anteil von 326 (44%) Frauen und 408 (56%) Männern.

3.1.2 Alter

Das Alter der Patienten wurde wie in 2.5 beschrieben in fünf Gruppen klassiert, wobei sich die Verteilung gemäß Tabelle 3.1 ergab. Das Alter der Patienten lag insgesamt zwischen 16 und 96 Jahren mit einem Median von 70 Jahren, die interquartile range (IQR) konnte auf 20 Jahre berechnet werden.

Tabelle 3.1: Absolute und relative Häufigkeiten der verschiedenen Altersgruppen.

Altersgruppen	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten (%)
Unter 56 Jahre	142	19
56-65 Jahre	127	17
66-75 Jahre	218	30
76-85 Jahre	190	26
Über 85 Jahre	57	8
Summe	734	100

3.1.3 Schweregrad klinisch-neurologischer Symptome

Bezüglich der Verteilung des Schweregrades der Symptome (festgelegt über den Punktwert des NIH-SS) und der unter 2.5 beschriebenen Klassierung ergaben sich die in Tabelle 3.2 angegebenen absoluten und relativen Häufigkeiten, der Median des NIH-SS lag bei vier (IQR=8).

Tabelle 3.2: Absolute und relative Häufigkeiten der Patienten in den verschiedenen NIH-SS-Quartilen.

NIH-SS	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten (%)
0-1	176	24
2-5	239	33
6-9	131	18
>9	188	26
Summe	734	100

3.1.4 Aufnahmelatenz

Bezüglich der Latenz zwischen dem Auftreten der ersten Symptome bis zum Eintreffen in der Klinik ergab sich, dass vom untersuchten Kollektiv 320 Patienten (44%) innerhalb der ersten zwei Stunden nach Symptombeginn das Krankenhaus erreichten. Weitere 174 (entsprechen 24%) trafen mit einer Latenz von über zwei bis maximal sechs Stunden in der Klinik ein, 63 Patienten (9%) benötigen mehr als sechs bis höchstens zwölf Stunden nach Symptombeginn bis zur Krankenhausaufnahme. 52 Personen (entsprechen 7%) erreichten das Krankenhaus mit einer Latenz von über zwölf bis 24 Stunden, mehr als 24 Stunden benötigten immerhin noch 113 Patienten (15%). Bei 12 der 734 Personen (entsprechen 2%) konnte die Latenz zwischen Symptombeginn und Krankenhausaufnahme nicht errechnet werden.

3.1.5 Laborchemische Parameter

Des Weiteren wurden wie unter 2.6 beschrieben die Konzentration der laborchemischen Parameter CRP (C-reaktives Protein) und Troponin I für jeden Patienten registriert. Während 429 Patienten (58%) mit einer Serum-CRP-Konzentration von maximal 0,5 mg/dl einen Wert innerhalb des geltenden Referenzbereiches aufwiesen, wurde dieser bei 282 Personen (38%) mit einer CRP-Konzentration von über 0,5 mg/dl überschritten. Bei 23 Patienten (entsprechen 3%) konnte die CRP-Höhe nicht aufgenommen werden. Bezüglich der Serumkonzentration des Troponin I zeigte sich folgende Verteilung der Häufigkeiten:

Tabelle 3.3: Absolute und relative Häufigkeiten der verschiedenen Troponin I-Quartile.

Troponin I-Konzentration [$\mu\text{g/l}$]	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten (%)
<0,05	530	72
0,05-0,1	84	11
>0,1-0,6	43	6
>0,6	10	1
Unbekannt	67	9
Summe	734	100

3.1.6 Richtwertabweichungen

Wie unter 2.4 erläutert, wurden bei den Patienten im Rahmen des medizinischen Monitorings verschiedene Vitalparameter überwacht und Abweichungen von Richtwerten bzw. Referenzbereichen registriert. Es zeigte sich, dass bezüglich des systolischen und diastolischen Blutdrucks 244 Patienten (33%) Abweichungen oberhalb oder unterhalb vom Referenzbereich aufwiesen. Bei der Analyse der Herzfrequenzen konnte ferner gezeigt werden, dass 30 Patienten (4%) Abweichungen von den gesetzten Richtwerten aufwiesen. Bei 218 Patienten (30%) wurde weiterhin eine Unterschreitung des Referenzbereichs der arteriellen Sauerstoffsättigung festgestellt, 80 Personen (11%) wurden mit einer gemessenen Körpertemperatur von über 37,5° C registriert. Bezüglich der Blutzuckerkonzentration zeigte sich bei 111 Patienten (15%) ein Messwert oberhalb oder unterhalb des Referenzbereichs.

3.1.7 Risikofaktoren

Im Rahmen der Untersuchung von zerebrovaskulären Risikofaktoren wurden die unter 2.5 dargestellten Parameter erhoben. Betrachtet man die einzelnen Faktoren, fällt auf, dass bei 184 Patienten (25%) anamnestisch ein Nikotinabusus erhoben werden konnte und bei 176 Patienten (24%) bereits vor dem Insultereigniss eine Hyperlipidämie bekannt war. Arterielle Hypertonie bestand bei 522 Patienten (71%), wobei diese in 421 Fällen bereits medikamentös behandelt wurde. Ein Diabetes mellitus (Typ I und II) war bei 146 Patienten (20%) zu erheben, der bei 106 Patienten bereits entsprechend behandelt wurde. Des Weiteren gaben 146 Patienten (20%) an, in der Vergangenheit einen Schlaganfall, 51 Personen (7%) bereits einen Herzinfarkt erlitten zu haben. In 121 Fällen (16%) bestand zudem eine koronare Herzerkrankung. Die Analyse der Herzrhythmusstörungen ergab, dass bei 153 Personen (21%) vor dem Insult bereits ein Vorhofflimmern bekannt war, bei 36 Personen (entsprechen 5%)

andere Rhythmusstörungen. Eine chronisch obstruktive Bronchitis (COPD) bestand anamnestisch bei 46 Patienten (6%).

3.1.8 Infarktätiologie

Die ätiologische Einteilung der Schlaganfälle erfolgte wie unter 2.5 beschrieben. Dabei zeigte sich bei 69 Patienten (9%) eine Blutung als Ursache des Schlaganfalls, bei 665 Personen wurde eine Ischämie als Infarktursache ermittelt (s. Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4: Ätiologien der Schlaganfälle, absolute und relative Häufigkeiten.

TOAST-Klassifikation	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten (%)
Arterioarteriell	154	21
Kardioembolisch	230	31
Mikroangiopathisch	76	10
Unbekannte Ursache	141	19
Andere Ursache	58	8
Summe ischämischer Insulte	665	91
Blutungen	69	9

3.1.9 Infarktgröße und –lokalisation

Die Infarktgröße und –lokalisation wurden wie unter 2.7 ermittelt und registriert. Dabei zeigten sich bezüglich der Insultgröße in der aussagekräftigsten Bildgebung die in Tabelle 3.5 beschriebenen absoluten und relativen Häufigkeiten.

Tabelle 3.5: Absolute und relative Häufigkeiten der Größe der hämorrhagischen bzw. ischämischen Insulte.

Läsionsgröße	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten (%)
Keine Läsion	145	20%
Bis 1,5 cm	277	38%
Bis 1/3 MCA oder 1,5-5 cm	185	25%
1/3 - 2/3 MCA oder >5 cm	50	7%
> 2/3 MCA oder >5 cm + RF	77	10%
Summe	734	100%

Bei der Analyse der Infarktlokalisation verteilten sich absolute und relative Häufigkeiten in den verschiedenen Gruppen wie folgt (s. auch Tabelle 3.6): 195 Patienten (27%) wurden mit einem

isoliert rechtshemisphärischen Großhirninfarkt in die Klinik aufgenommen, 252 Personen (34%) mit einem isoliert linkshemisphärischen Großhirninfarkt (vorderer Kreislauf). Bei 156 Patienten (entsprechen 21%) zeigte sich ein Infarkt im hinteren Kreislauf, bei 73 Patienten (10%) konnte weder durch kraniale Bildgebung noch durch Rückschlüsse anhand der Symptome eine genaue Infarktlokalisierung vorgenommen werden.

Tabelle 3.6: Absolute und relative Häufigkeiten der Lokalisation der hämorrhagischen bzw. ischämischen Insulte.

Infarktlokalisierung	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten (%)
Rechtshemisph.	195	27
Linkshemisph.	252	34
Hinterer Kreisl. (Kleinhirn, Hirnstamm, Thalamus, okzipitaler Kortex)	156	21
Mehrere Lokalisationen	58	8
Lokalisation gesichert total	661	90
Keine Eindeutige Lokalisation	73	10
Summe	734	100

3.2 Prädiktoren für das Auftreten von primären und sekundären Endpunkten nach zerebralen Insulten – Einzelfaktoranalyse

In der Einzelfaktoranalyse fanden sich in unserem Kollektiv die folgenden Zusammenhänge zwischen Prädiktoren und primären und sekundären Endpunkten. Die Tabellen 3.7, 3.8 und 3.9 fassen die ermittelten absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Endpunkte in Abhängigkeit von den verschiedenen Parametern zusammen. Erläuterungen der gefundenen Zusammenhänge finden sich im nachfolgenden Text.

Tabelle 3.7: Absolute und relative Häufigkeiten der verschiedenen Endpunkte in Abhängigkeit der registrierten kardiovaskulären Risikofaktoren unter Angabe der Überschreitungswahrscheinlichkeit p.

		Primäre Endpunkte												Sekundäre Endpunkte													
		Anzahl		Tod			Intubation			Reinsult			Verschl. >4 Pkt.			HWI			Pneumonie			Herzinfarkt			Andere Infektion		
		N	n (%)	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert
Geschlecht	Frauen	326	44	5	2	0,4985	38	12	0,7094	1	0	0,1696	3	1	0,0048	48	15	0,0020	32	10	0,2155	8	2	0,4824	63	19	0,0194
	Männer	408	56	4	1		44	11		5	1		18	4		31	8		52	13		7	2		53	13	
Alter	<56Jahre	142	19	0	0	0,0020	19	13	0,0460	1	1	0,4600	4	3	0,6565	12	8	0,0398	11	8	0,0120	3	2	0,8378	25	18	0,9618
	56-65 Jahre	127	17	0	0		18	14		0	0		2	2		14	11		13	10		2	2		22	17	
	66-75 Jahre	218	30	2	1		24	11		2	1		7	3		16	7		23	11		6	3		24	11	
	76-85 Jahre	190	26	4	2		19	10		3	2		7	4		27	14		24	13		3	2		36	19	
	>85 Jahre	57	8	3	5		2	4		0	0		1	2		10	18		13	23		1	2		9	16	
Hypertonie	Nein	201	27	2	1	0,8114	25	12	0,5666	1	0	0,5445	7	3	0,7636	22	11	0,1690	25	12	0,6923	2	1	0,5735	33	16	0,5324
	Ja, unbeh.	77	10	0	0		10	13		1	1		4	5		4	5		8	10		2	3		13	17	
	Ja, beh.	421	57	7	2		41	10		4	1		9	2		51	12		49	12		10	2		61	14	
	Unbekannt	11	1	0	0		3	27		0	0		0	0		2	18		0	0		1	9		1	9	
COPD	Nein	666	91	7	1	0,443	70	11	0,085	3	0	0,049	20	3	0,636	68	10	0,621	75	11	0,226	13	2	0,241	103	15	0,141
	Ja	46	6	1	2		9	20		2	4		0	0		6	13		8	17		2	4		11	24	
	Unbekannt	22	3	1	5		3	14		1	5		1	5		5	23		1	5		0	0		2	9	
Diabetes m.	Nein	566	77	7	1	0,9328	65	11	0,4345	4	1	0,4759	12	2	0,3496	61	11	0,9034	61	11	0,5923	13	2	0,4773	93	16	0,4845
	Ja, unbeh.	34	5	0	0		2	6		0	0		1	3		5	15		1	3		0	0		4	12	
	Ja, beh.	106	14	2	2		12	11		2	2		5	5		11	10		16	15		2	2		13	12	
	Unbekannt	22	3	0	0		3	14		0	0		3	14		2	9		4	18		0	0		3	14	
Hyperlipidämie	Nein	546	74	8	1	0,695	67	12	0,132	4	1	0,634	11	2	0,064	66	12	0,026	70	13	0,057	13	2	0,541	96	18	0,075
	Ja	176	24	1	1		14	8		2	1		9	5		11	6		13	7		2	1		20	11	
	Unbekannt	12	2	0	0		1	8		0	0		1	8		2	17		1	8		0	0		0	0	

Fortsetzung von Tabelle 3.7: Absolute und relative Häufigkeiten der verschiedenen Endpunkte in Abhängigkeit der registrierten kardiovaskulären Risikofaktoren unter Angabe der Überschreitungswahrscheinlichkeit p.

		Primäre Endpunkte												Sekundäre Endpunkte													
		Anzahl		Tod			Intubation			Reinsult			Verschl. >4 Pkt.			HWI			Pneumonie			Herzinfarkt			Andere Infektion		
		N	n (%)	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert
Z. n. Schlaganfall	Nein	580	79	6	1	0,392	69	12	0,241	4	1	0,342	18	3	0,781	63	11	1,000	71	12	0,193	12	2	1,000	96	17	0,375
	Ja	146	20	3	2		12	8		2	1		3	2		15	10		12	8		3	2		19	13	
	Unbekannt	8	1	0	0		1	13		0	0		0	0		1	13		1	13		0	0		1	13	
Z. n. Herzinfarkt	Nein	671	91	9	1	1,000	76	11	0,257	4	1	0,059	20	3	1,000	73	11	0,348	77	11	0,823	13	2	0,280	110	16	0,550
	Ja	51	7	0	0		3	6		2	4		1	2		3	6		5	10		2	4		6	12	
	Unbekannt	12	2	0	0		3	25		0	0		0	0		3	25		2	17		0	0		0	0	
Herzinsuffizienz	Nein	674	92	8	1	0,479	77	11	0,257	5	1	0,352	20	3	1,000	70	10	0,481	77	11	1,000	13	2	1,000	110	16	0,318
	Ja	51	7	1	2		3	6		1	2		1	2		7	14		6	12		1	2		5	10	
	Unbekannt	9	1	0	0		2	22		0	0		0	0		2	22		1	11		1	11		1	11	
KHK	Nein	595	81	7	1	0,648	70	12	0,343	3	1	0,060	16	3	0,314	65	11	0,873	69	12	0,755	10	2	0,084	97	16	0,682
	Ja	121	16	2	2		10	8		3	2		3	2		12	10		15	12		5	4		17	14	
	Unbekannt	18	2	0	0		2	11		0	0		2	11		2	11		0	0		0	0		2	11	
Arrhythmien	Nein	545	74	4	1	0,033	66	12	0,391	4	1	0,672	18	3	0,389	56	10	0,547	56	10	0,236	10	2	0,310	84	15	0,884
	Ja, VHF	153	21	5	3		13	8		2	1		3	2		20	13		23	15		3	2		26	17	
	Ja, andere	36	5	0	0		3	8		0	0		0	0		3	8		5	14		2	6		6	17	
Nikotinanamnese	Nein	272	37	2	1	0,122	29	11	0,893	1	0	0,345	7	3	0,314	34	13	0,891	32	12	0,110	4	1	0,772	48	18	1,000
	Ja	184	25	0	0		21	11		0	0		3	2		19	10		15	8		3	2		29	16	
	Unbekannt	278	38	7	3		32	12		5	2		11	4		26	9		37	13		8	3		39	14	

Tabelle 3.8: Absolute und relative Häufigkeiten der verschiedenen Endpunkte in Abhängigkeit klinischer und anamnestischer Angaben unter Angabe der Überschreitungswahrscheinlichkeit p.

		Primäre Endpunkte												Sekundäre Endpunkte													
		Anzahl		Tod			Intubation			Reinsult			Verschl. >4 Pkt.			HWI			Pneumonie			Herzinfarkt			Andere Infektion		
		N	n (%)	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert
NIH-SS	0-1	176	24	1	1	0,0042	3	2	0,0000	1	1	0,2014	1	1	0,5196	13	7	0,0006	4	2	0,0000	1	1	0,0024	20	11	0,0022
	2-5	239	33	0	0		6	3		5	2		11	5		15	6		10	4		2	1		29	12	
	6-9	131	18	1	1		17	13		0	0		5	4		21	16		15	11		3	2		28	21	
	>9	188	26	7	4		56	30		0	0		4	2		30	16		55	29		9	5		39	21	
Aufnahmelatenz [h]	<2	320	44	7	2	0,0721	40	13	0,0939	2	1	0,3851	11	3	0,6349	39	12	0,1859	50	16	0,0005	9	3	0,3901	60	19	0,0044
	2-6	174	24	1	1		22	13		1	1		4	2		21	12		20	11		1	1		28	16	
	>6 und <12	63	9	0	0		7	11		1	2		1	2		5	8		3	5		0	0		9	14	
	>12 - 24	52	7	0	0		7	13		0	0		1	2		1	0		4	8		1	2		5	10	
	>24	113	15	1	1		5	4		2	2		4	4		12	11		6	5		3	3		9	8	
	Unbekannt	12	2	0	0		1	8		0	0		0	0		1	8		1	8		1	8		1	8	
CRP-Konz. i. S.	<= 0,5	429	58	4	1	0,3294	48	11	0,7483	3	1	0,6063	14	3	0,5473	42	10	0,2712	39	9	0,0172	8	2	0,5752	51	12	0,0001
	>0,5	282	38	5	2		34	12		3	1		7	2		35	12		42	15		7	2		64	23	
	K. A.	23	3	0	0		0	0		0	0		0	0		2	9		3	13		0	0		1	4	
Troponin I-Konz. i. S.	<0,05	530	72	2	0	0,0043	56	11	0,6359	4	1	0,9262	18	3	0,2463	56	11	0,5561	57	11	0,1091	9	2	0,0786	76	14	0,0028
	0,05-0,1	84	11	2	2		8	10		0	0		1	1		15	18		15	18		1	1		16	19	
	>0,1-0,6	43	6	2	5		7	16		1	2		1	2		3	7		6	14		2	5		12	28	
	>0,6	10	1	0	0		1	10		0	0		0	0		0	0		1	10		2	20		5	50	
	Unbekannt	67	9	3	4		10	15		1	1		1	1		5	7		5	7		1	1		7	10	
Infarkt-ätiologie	Arterioarteriell	154	21	1	1	0,051	24	16	0,000	2	1	0,816	9	6	0,134	13	8	0,263	20	13	0,000	4	3	0,332	26	17	0,000
	Kardioembolisch	230	31	5	2		23	10		2	1		5	2		29	13		36	16		8	3		37	16	
	Mikroangiopathisch	76	10	0	0		2	3		0	0		2	3		4	5		1	1		0	0		5	7	
	Unbekannte Ursachen	141	19	0	0		7	5		1	1		1	1		17	12		7	5		2	1		13	9	
	Andere Ursachen	58	8	0	0		6	10		1	2		1	2		5	9		3	5		0	0		14	24	
	Blutung	69	9	3	4		19	28		0	0		3	4		11	16		17	25		1	1		21	30	
	Kein TOAST	6	1	0	0		1	17		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	

Fortsetzung Tabelle 3.8: Absolute und relative Häufigkeiten der verschiedenen Endpunkte in Abhängigkeit klinischer und anamnestischer Angaben unter Angabe der Überschreitungswahrscheinlichkeit p.

		Primäre Endpunkte												Sekundäre Endpunkte													
		Anzahl		Tod			Intubation			Reinsult			Verschl. >4 Pkt.			HWI			Pneumonie			Herzinfarkt			Andere Infektion		
		N	n (%)	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert			
Infarktgröße	Keine Läsion	145	20	5	3	0,1051	4	3	0,0000	0	0	0,5678	1	1	0,0048	15	10	0,0126	6	4	0,0000	3	2	0,0222	14	10	0,0013
	< 1,5 cm	277	38	2	1		15	5		3	1		6	2		17	6		14	5		3	1		41	15	
	< 1/3 MCA bzw. 1,5-5 cm	185	25	0	0		16	9		2	1		6	3		26	14		17	9		4	2		28	15	
	1/3-2/3 MCA bzw. >5 cm	50	7	0	0		13	26		1	2		2	4		10	20		18	36		1	2		15	30	
	>2/3 MCA bzw. >5 cm + RF	77	10	2	3		34	44		0	0		6	8		11	14		29	38		4	5		18	23	
Infarkt-lokalisierung	Rechtshemisph.	195	27	3	2	0,7170	25	13	0,1720	1	1	0,8230	6	3	0,4520	23	12	0,8640	24	12	3,8000	6	3	0,6710	34	17	0,2920
	Linkshemisph.	252	34	3	1		22	9		2	1		7	3		28	11		27	11		4	2		42	17	
	Hinterer Kreislauf	156	21	1	1		24	15		1	1		2	1		15	10		18	12		3	2		19	12	
	Mehrere Lokalisationen	58	8	0	0		9	16		1	2		3	5		5	9		11	19		2	3		13	22	
	Keine Eindeutige Lok.	73	10	2	3		2	3		1	1		3	4		8	11		4	5		0	0		8	11	

Tabelle 3.9: Absolute und relative Häufigkeiten der verschiedenen Endpunkte in Abhängigkeit der Abweichung von Referenzbereichen unterschiedlicher Vitalparameter (RR=Blutdruck, HF=Herzfrequenz, O₂-Abweichung=Abweichung der arteriellen Sauerstoffsättigung, Temp.=Temperatur, BZ=Blutglukosekonzentration). Angegeben ist zudem die Überschreitungswahrscheinlichkeit p. *Die Grenzen der Referenzbereiche sind diagnose- bzw. lysetherapieabhängig gem. den Erläuterungen in Kapitel 2.4.

		Primäre Endpunkte												Sekundäre Endpunkte													
		Anzahl		Tod			Intubation			Reinsult			Verschl. >4 Pkt.			HWI			Pneumonie			Herzinfarkt			Andere Infektion		
		N	n (%)	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert	N	n (%)	p-Wert
RR-Abweichung*	ja	244	33	6	2	0,067	26	11	0,804	3	1	0,405	10	4	0,164	36	15	0,016	47	19	0,000	9	4	0,048	43	18	0,336
	nein	490	67	3	1		56	11		3	1		11	2		43	9		37	8		6	1		73	15	
HF-Abweichung*	ja	30	4	0	0	1,000	5	17	0,367	0	0	1,000	2	7	0,210	3	10	1,000	7	23	0,069	3	10	0,020	10	33	0,017
	nein	704	96	9	1		77	11		6	1		19	3		76	11		77	11		12	2		106	15	
O ₂ -Abweichung*	ja	218	30	5	2	0,135	0	0	0,306	3	1	0,369	8	4	0,467	25	11	0,697	39	18	0,001	6	3	0,397	33	15	0,852
	nein	516	70	4	1		62	12		3	1		13	3		54	10		45	9		9	2		83	16	
Temp.-Abweichung*	ja	80	11	5	6	0,001	0	0	1,000	0	0	1,000	2	3	1,000	16	20	0,011	23	29	0,000	4	5	0,070	18	23	0,103
	nein	654	89	4	1		73	11		6	1		19	3		63	10		61	9		11	2		98	15	
BZ-Abweichung*	ja	111	15	3	3	0,142	10	9	0,515	4	4	0,006	2	2	0,756	12	11	1,000	19	17	0,051	1	1	0,713	27	24	0,011
	nein	623	85	6	1		72	12		2	0		19	3		67	11		65	10		14	2		89	14	

3.2.1 Geschlecht

Es zeigte sich, dass klinisch-neurologische Verschlechterungen unter den Männern signifikant häufiger waren (primärer Endpunkt „Klinische Verschlechterung um mehr als 4 NIH-SS-Punkte) als unter den Frauen (18 von 408 Männern (4%) vs. drei von 326 Frauen (1%); $p=0,0048$). Ferner zeigte sich, dass sich dieser Zusammenhang nicht in den weiteren Endpunkten widerspiegelte, die bei einer Verschlechterung des neurologischen Status ggf. zu erwarten gewesen wären. Männer wurden trotz der häufigeren klinisch-neurologischen Verschlechterung nicht signifikant häufiger intubiert, auch die Anzahl der Todesfälle unter Männern und Frauen war im untersuchten Kollektiv nicht signifikant unterschiedlich (s. Abb. 3.1). Unter den Patientinnen zeigte sich hingegen eine höhere Anfälligkeit gegenüber Harnwegsinfekten (insgesamt 79 Patienten, 11% des Gesamtkollektivs), darunter 48 Frauen (15%) und 31 Männer (8%); $p=0,002$). Bei Frauen traten auch häufiger „Sonstige Infektionen“ auf. Letztere traten insgesamt in 116 Fällen auf (16%), darunter befanden sich 63 Patientinnen (19% der Studienteilnehmerinnen) und 53 Patienten (13% der Männer, $p=0,0194$). Das Auftreten von Pneumonien als dritte im Rahmen der Studie erhobene Infektion zeigte keinen geschlechtsbezogenen Unterschied. Unter den männlichen Patienten wurden 52 Pneumonien diagnostiziert (10%), unter den Frauen 32 (entsprechen 13%, $p=0,21$).

In multiplen logistischen Regressionsanalysen bestätigte sich ein männliches Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor für eine klinisch-neurologische Verschlechterung um mehr als vier Punkte im NIH-Stroke Score (OR=5,524; 95% CI 1,4406-19,1578, $p=0,012$) sowie als negativer Prädiktor für das Auftreten von Harnwegsinfekten (OR=0,5411, 95% CI 0,3262-0,8974, $p=0,0173$).

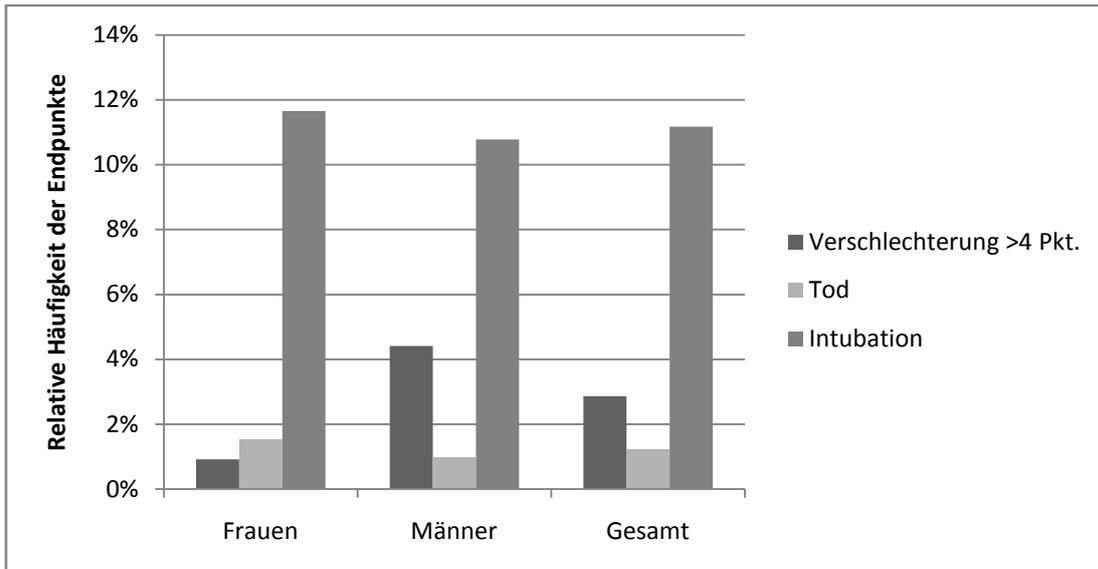


Abb. 3.1: Geschlechtsabhängige relative Häufigkeit (%) der verschiedenen Endpunkte.

3.2.2 Alter

Insgesamt stellten wir eine Zunahme verschiedener primärer und sekundärer Endpunkte mit steigendem Alter fest (s. Tabellen 3.7, 3.8, 3.9). Der primäre Endpunkt „Tod“ trat bei steigendem Alter signifikant häufiger auf ($p=0,002$) und wurde von neun Patienten (1% der Studienkohorte) erreicht. Die Anzahl der Intubationen zeigte einen gegenläufigen Trend, hier fiel mit zunehmendem Alter die relative Häufigkeit von Intubationen signifikant ab ($p=0,046$). Dem gegenüber zeigte die Häufigkeit der klinisch-neurologischen Verschlechterungen um mehr als vier Punkte im NIH-SS keinen signifikanten Zusammenhang zum Patientenalter ($p=0,65$) (s. Abb. 3.2). Sowohl Harnwegsinfekte als auch Pneumonien wurden mit steigendem Lebensalter der Patienten häufiger diagnostiziert ($p=0,039$ bzw. $0,012$). Die Häufigkeit des Endpunktes „Sonstige Infektionen“ zeigte im Gegensatz hierzu keine Abhängigkeit vom Alter (s. Tabelle 3.7).

Die anschließenden Regressionsanalysen konnten ein steigendes Alter jedoch nicht als unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität aufzeigen, ein höheres Lebensalter konnte aber als unabhängiger Prädiktor für seltenere Intubationen identifiziert werden ($OR=0,9744$, 95% CI $0,9519-0,9974$, $p=0,0297$).

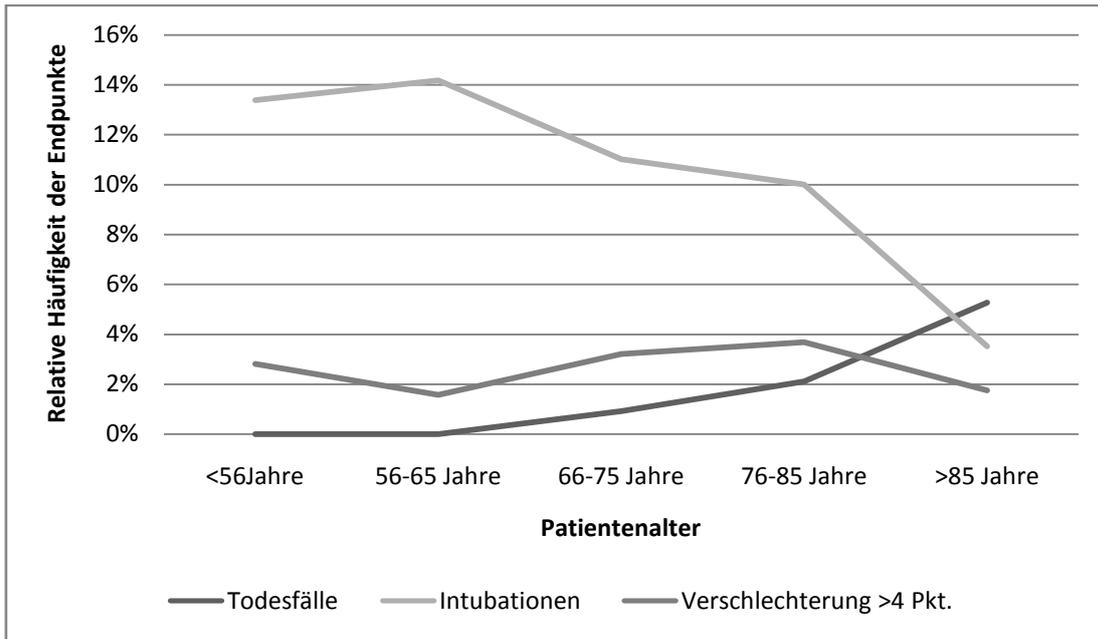


Abb. 3.2: Relative Häufigkeit (%) verschiedener Endpunkte in Abhängigkeit vom Patientenalter

3.2.3 Schweregrad klinisch-neurologischer Symptome

Ein hoher Score im Punktesystem des NIH-SS war generell mit einer hohen Komplikationsrate im Beobachtungszeitraum assoziiert (s. Tabelle 3.8). So wurden mit steigendem NIH-SS-Punktwert sowohl signifikant häufiger Todesfälle ($p=0,0042$), als auch Intubationen ($p<0,001$) registriert. Bei der Einzelanalyse des Endpunktes „Tod“ fiel auf, dass sieben der neun Todesfälle in der Gruppe mit einem NIH-SS-Score über neun aufgetreten waren. Der klinische Schweregrad spiegelte sich auch als relevanter Faktor in der Analyse der sekundären Endpunkte wider. Hier konnte gezeigt werden, dass die drei sekundären Endpunkte „Pneumonie“, „Harnwegsinfekt“ und „Sonstige Infektion“ ebenfalls mit steigendem NIH-SS-Wert zunahmen. Der Zusammenhang war für alle drei Parameter hoch signifikant (bei Harnwegsinfektionen: $p<0,001$, Pneumonien: $p<0,001$, Sonstigen Infektionen: $p=0,0022$) (s. Tabelle 3.8 und Abb. 3.3). Auch die Häufigkeit von Herzinfarkten stieg im Beobachtungszeitraum proportional zum Schweregrad der Symptome ($p=0,0024$) (s. Tabelle 3.8 und Abb. 3.4). Für die oben genannten primären und sekundären Endpunkte konnte weiterhin eine deutliche Zunahme der Häufigkeit jenseits eines NIH-SS-Punktwertes von fünf aufgezeigt werden. Demgegenüber fanden sich ähnliche relative Häufigkeiten der Endpunkte in den NIH-SS-Quartilen 0-1 und 2-5 sowie in den beiden höheren NIH-SS Quartilen (s. auch Tabelle 3.8 sowie Abb. 3.4 und 3.5). Ein NIH-SS-Punktwert von über fünf war somit ein Schwellenwert für eine zunehmende Häufung von Komplikationen im Beobachtungszeitraum.

Multiple logistische Regressionsanalysen zeigten zudem eine steigende neurologische Symptomschwere als unabhängigen Prädiktor für Intubationen (OR=1,2133, 95% CI 1,1496-1,2764, $p < 0,001$) sowie für das Auftreten von Pneumonien (OR=1,1008, 95% CI 1,0589-1,1444, $p < 0,001$) im Beobachtungszeitraum. Weder für die Mortalität noch für Harnwegsinfektionen, sonstige Infektionen oder Herzinfarkte konnte ein hoher Punktwert im NIH-SS als unabhängiger Prädiktor festgestellt werden.

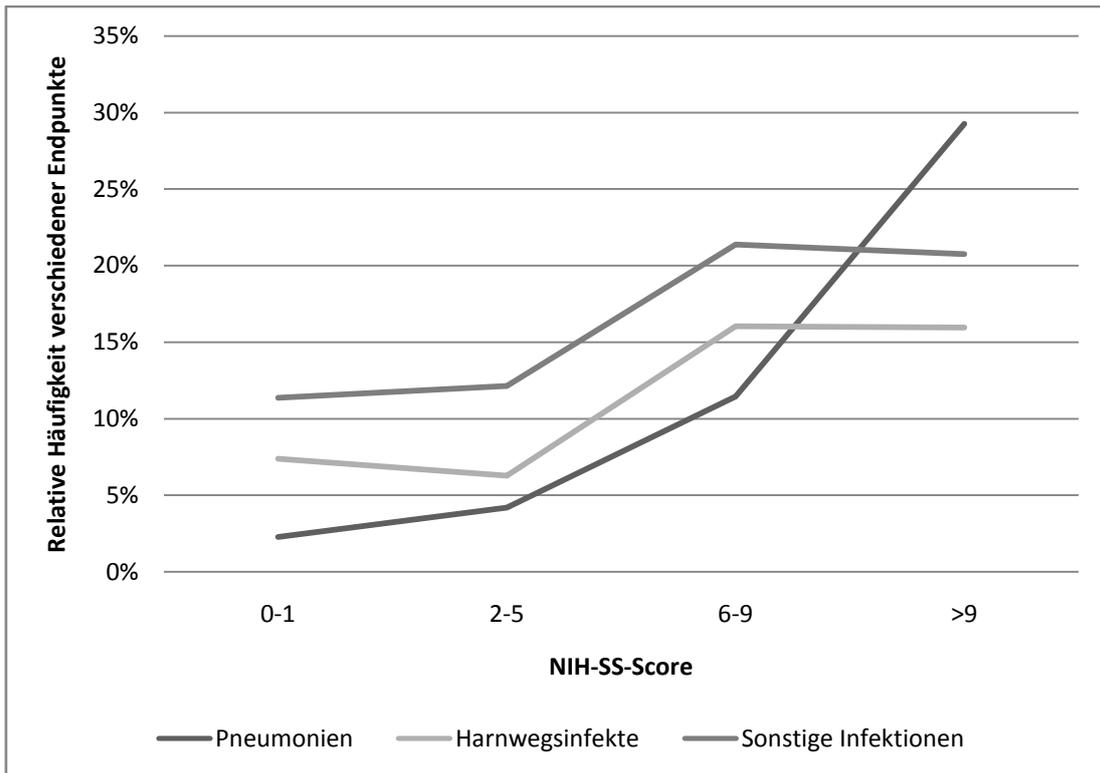


Abb. 3.3: Relative Häufigkeit (%) verschiedener sekundärer EP in Abhängigkeit vom NIH-SS.

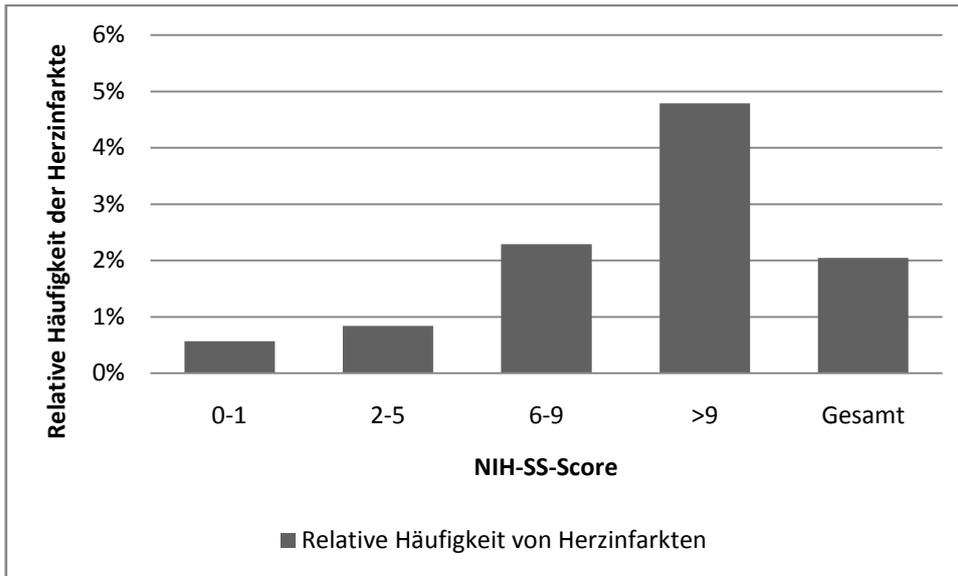


Abb. 3.4: Relative Häufigkeit (%) von Herzinfarkten in Abhängigkeit vom NIH-SS.

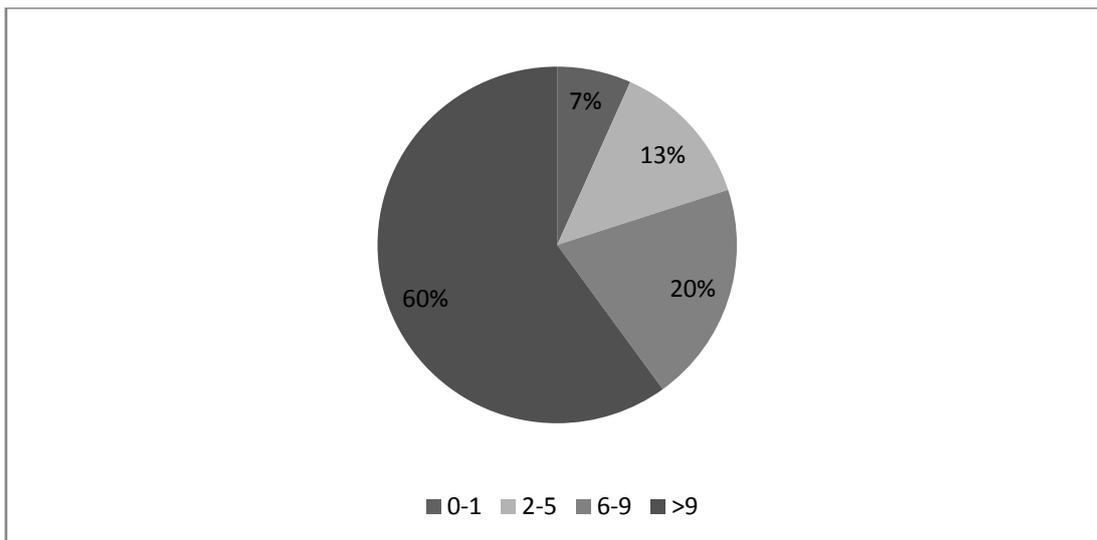


Abb. 3.5: Verteilung der Herzinfarkte auf die vier Quartile des NIH-SS.

3.2.4 Aufnahmelatenz

Die Aufnahmelatenz zeigte in unserer Untersuchung einen deutlichen Zusammenhang zum Auftreten von Pneumonien und sonstigen Infektionen. Mit steigender Aufnahmelatenz nahm gleichsam das Risiko für Pneumonien ($p < 0,001$) und sonstige Infektionen ($p = 0,0044$) signifikant ab (s. auch Tabelle 3.8). Ein ähnlicher Trend zeigte sich für die Endpunkte Tod ($p = 0,071$) und Intubation ($p = 0,0939$), ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. In den logistischen Regressionsanalysen war eine längere Aufnahmelatenz zudem unabhängiger Prädiktor für eine

verminderte Häufigkeit anderer Infektionen außer Pneumonien und Harnwegsinfektionen (OR=0,7741, 95% CI 0,6491-0,9232, p=0,0044). Die Aufnahmelatenz war zudem invers mit der Schwere der klinisch-neurologischen Symptome assoziiert; Patienten mit ausgeprägteren Symptomen wurden signifikant schneller einer stationären Behandlung zugeführt als Patienten mit geringer Symptomatik (p<0,001).

3.2.5 Laborchemische Parameter

Die Troponin I-Konzentration im Serum zeigte eine signifikante Korrelation zur Mortalität im Patientenkollektiv (primärer Endpunkt „Tod“, p=0,0043). Pro Quartilensprung war mehr als eine Verdopplung der Mortalität zu beobachten. Während die Mortalität in der Gruppe mit einer Troponin I-Konzentration von unter 0,05 µg/ l noch unter 1% war, stieg diese in der nächsthöheren Gruppe mit einem Troponin I-Wert zwischen 0,05 und 0,1 µg/ l auf 2% bzw. auf 5% in der Patientengruppe mit einem Troponin I-Wert von über 0,1 bis 0,6 µg/ l. Darüber hinaus wurden jedoch keine Todesfälle bei Patienten mit einer Troponin I-Konzentration von über 0,6 µg/ l im Serum registriert (0% von 10 Patienten mit einem Troponin I-Wert über 0,6 µg/ l). Zudem konnte eine erhöhte Serumkonzentration von Troponin I nicht als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit aufgezeigt werden.

Das Auftreten weiterer Endpunkte war nicht mit der Troponin I-Höhe korreliert, insbesondere nicht das Auftreten von Herzinfarkten im Verlauf. Neun von 530 Patienten (2%) mit einem Troponin I-Wert von unter 0,05 µg/ l erlitten im Beobachtungszeitraum einen Herzinfarkt. In der Gruppe der Patienten mit einem Troponin I-Wert zwischen 0,05 bis 0,1 µg/ l wurde bei einer von 84 Personen (<1%), in der Gruppe mit einer Troponin I-Konzentration über 0,1 bis 0,6 µg/ l bei 2 von 43 Personen (2%) einen Herzinfarkt diagnostiziert. Eine Troponin I-Konzentration von über 0,6 µg/ l wurde bei zehn Personen festgestellt, zwei dieser Personen (20%) bekamen im klinischen Verlauf einen Herzinfarkt.

Das C-reaktive Protein ergab signifikante Korrelationen zu den Endpunkten „Pneumonie“ (p=0,0172) und „Sonstige Infektionen“ (p=0,001) jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zum Auftreten von Harnwegsinfekten oder sonstigen Endpunkten (Tabelle 3.8 zeigt die detaillierten Werte).

Multiple logistische Regressionsanalysen ermittelten eine erhöhte Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins als unabhängigen Prädiktor für andere Infektionen (OR=1,0754, 95% CI 0,6491-0,9232, p=0,0044). Ein ähnlicher, jedoch nicht signifikanter Trend konnte auch für

Pneumonien aufgezeigt werden (OR=1,0823, $p=0,0818$). Unsere Analysen zeigten zudem einen Zusammenhang zwischen den Troponin- und CRP-Konzentrationen im Serum; eine hohe Troponin I-Konzentration im Serum war signifikant mit einer erhöhten CRP-Konzentration assoziiert ($p<0,001$).

3.2.6 Richtwertabweichungen

Blutdruckabweichungen

Blutdruckabweichungen waren mit dem Auftreten verschiedener Endpunkte assoziiert. 47 Patienten (19%) mit einer Abweichung vom Referenzbereich des Blutdrucks erkrankten im Verlauf an einer Pneumonie, in der Gruppe der Patienten ohne Richtwertabweichung waren es 37 Patienten (8%; $p<0,001$, OR=2,921, CI= 1,845-4,624). Abweichungen von Blutdruckreferenzbereichen konnten zudem als unabhängiger Risikofaktor für Pneumonien gefunden werden ($p=0,0031$, OR=2,3141, 95% CI 1,3276-4,0336).

Das Auftreten von Herzinfarkten war ebenfalls mit Blutdruckabweichungen assoziiert: Neun Patienten (4%) mit entsprechenden Werten außerhalb des Referenzbereiches hatten im Verlauf einen Herzinfarkt gegenüber sechs Personen ohne Abweichung (1%, $p=0,048$, OR=3,089, CI= 1,131-8,431) (s. Abb. 3.6). Hier wurden in den logistischen Regressionsanalysen keine unabhängigen Korrelationen gefunden.

Abweichungen der Herzfrequenz

Bezüglich der Diagnose Herzinfarkt zeigte sich zudem eine signifikante Korrelation zu den registrierten Verletzungen der Richtwerte für die Herzfrequenz. Drei von 30 Patienten (10%) mit Richtwertabweichung hatten einen Herzinfarkt gegenüber 12 von 704 Personen mit Herzfrequenzen im Referenzbereich (2%, $p=0,020$; OR=6,407, CI =1,843-22,553). Eine Abweichung vom Referenzbereich der Herzfrequenz konnte in Regressionsanalysen als starker unabhängiger Risikofaktor für einen Herzinfarkt identifiziert werden (OR=8,6252, 95% CI 1,6696-44,5575, $p=0,0101$) (s. Abb. 3.6).

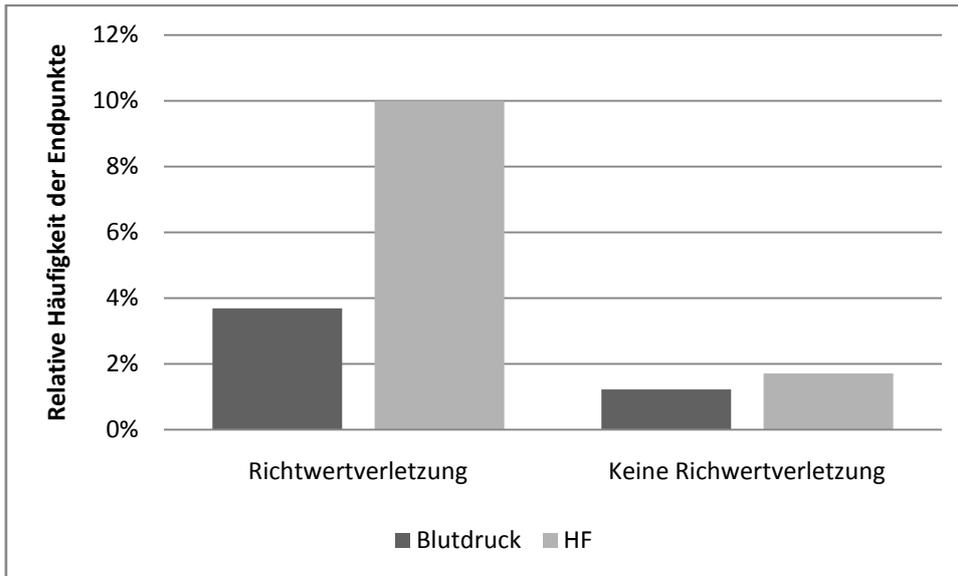


Abb. 3.6: Relative Häufigkeit (%) von Herzinfarkten in Abhängigkeit von Richtwertverletzungen des Blutdruckes und der Herzfrequenz.

Abweichungen der kapillären Sauerstoffsättigung

Signifikante Zusammenhänge wurden auch bei der Analyse der kapillären Sauerstoffsättigung und dem Auftreten von Pneumonien deutlich. 39 von 218 Patienten (18%) mit Richtwertabweichungen hatten eine Pneumonie, in der Gruppe ohne Unterschreitung des Referenzbereiches waren es 45 von 516 Patienten (9%). Das Auftreten von Pneumonien korrelierte somit signifikant mit der Verletzung des Referenzbereiches für die arterielle Sauerstoffsättigung ($p=0,001$, $OR=2,28$, $CI=1,441-3,610$), in den Regressionsanalysen konnte jedoch keine unabhängige Korrelation nachgewiesen werden.

Abweichungen der Körpertemperatur

Der Endpunkt „Tod“ wurde in dieser Subgruppe von fünf Patienten (6%) erreicht. In der Vergleichsgruppe ohne Richtwertverletzung starben im Beobachtungszeitraum vier Patienten (1%, $p=0,001$, $OR= 10,833$, $CI=3,077-38,107$).

Blutzuckerabweichungen

Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,006$) zwischen Blutzuckerentgleisungen und dem Auftreten von erneuten Schlaganfällen innerhalb des Beobachtungszeitraums. Ein Reinsult trat bei vier Personen (4%) der Kohorte mit Blutzuckerentgleisungen auf, in der Vergleichskohorte wurde ein Reinsult in zwei Fällen ($< 1\%$, $p = 0,006$, $OR=11,607$, $CI=2,45-54,816$) registriert. In der Gruppe der Patienten mit Blutzuckerentgleisung wurde bei 27

Personen (24%) der sekundäre EP „Sonstige Infektion“ beschrieben, während in der Vergleichsgruppe 89 Patienten (14%) diese Komplikation entwickelten ($p=0,011$, $OR= 1,929$, $CI=1,188-3,133$). Multiple logistische Regressionsanalysen konnten weiterhin Abweichungen vom Referenzbereich der Blutglukosekonzentration als bedeutenden und unabhängigen Risikofaktor für rezidivierende Infarkte ($OR=26,5645$, $95\% CI 1,8050-390,9481$, $p=0,0168$) und sonstige Infektionen ($OR=1,9788$, $95\% CI 0,7851-4,9877$, $p=0,0105$) nachweisen.

Betrachtet man die beschriebenen Zusammenhänge invers, also aus Sicht der einzelnen Endpunkte, fällt auf, dass die Häufigkeit von Intubationen mit keinem der registrierten Vitalparameter (bzw. den Verletzungen deren Richtwerte) korrelierte. Insbesondere zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen arterieller Sauerstoffsättigung und Intubationshäufigkeit ($p=0,306$). Ebenfalls auffällig waren fehlende Signifikanzen bei der Analyse des EP „Klinische Verschlechterung um mehr als 4 Punkte im NIH-SS“. Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Referenzbereichverletzungen sämtlicher registrierter Vitalparameter und dem Eintreten dieses Endpunktes. Mit Ausnahme der Körpertemperatur zeigten sich keine weiteren signifikanten Zusammenhänge zwischen Abweichungen von Referenzbereichen und dem Auftreten des Endpunktes „Tod“. Insbesondere zeigte sich hier keine signifikante Korrelation zu Verletzungen der Referenzbereiche von Herzfrequenz ($p=1$) und systolischem oder diastolischem Blutdruck ($p=0,067$).

3.2.7 Risikofaktoren

Bei der Einzeluntersuchung des Risikofaktors arterielle Hypertonie ergaben sich keinerlei signifikante Zusammenhänge bezüglich des Auftretens von Endpunkten bei bestehender oder nicht bestehender Hypertonie.

Die Untersuchung der chronisch obstruktiven Bronchitis (COPD) als kardiovaskulärer Risikofaktor zeigte eine signifikante Assoziation zum Auftreten von Reinsulten innerhalb des Beobachtungszeitraums (zwei von 46 Patienten (4%) mit COPD vs. vier von 688 (<1%), $p=0,049$, $OR =7,773$, $CI=1,623-37,507$).

11 Personen mit Hyperlipidämie (6%) erkrankten im Beobachtungszeitraum an einem Harnwegsinfekt, im Vergleich zu 68 Fällen von Harnwegsinfekten (12%) in der Vergleichsgruppe ohne Hyperlipidämie ($p=0,026$, $OR= 0,480$ für das Auftreten eines HWI bei Bestehen einer Hyperlipidämie, $CI=0,251-0,921$).

Personen mit einem Vorhofflimmern (VHF) hatten eine signifikant höhere Mortalität als Patienten ohne diese Rhythmusstörung. Im Kollektiv der Patienten ohne Herzrhythmusstörungen wurden vier Todesfälle registriert, die errechnete Mortalität lag bei 1%. In der Gruppe der Patienten mit VHF starben im Beobachtungszeitraum fünf Personen, die Mortalität lag mit 3% hier signifikant höher ($p=0,023$, $OR=4,873$, $CI=1,398-16,974$) (s. Abb. 3.7). Demgegenüber konnte aufgezeigt werden, dass das Risiko für einen Herzinfarkt innerhalb des Beobachtungszeitraums im Kollektiv der Patienten mit Herzrhythmusstörungen (VHF und andere Arrhythmien) gegenüber der Vergleichskohorte ohne Rhythmusstörungen nicht signifikant erhöht war ($p=0,31$). Bei einer relativen Häufigkeit von Herzinfarkten von 2% des Gesamtkollektivs lag diese bei ebenfalls 2% in der Kohorte der Patienten mit VHF (drei von 153 Personen). In der Gruppe der Patienten mit anderen Herzrhythmusstörungen wurden zwei Herzinfarkte (entsprechen 6% dieses Kollektivs) diagnostiziert. Auch in der Vergleichsgruppe der Patienten ohne Arrhythmien unterschied sich die Herzinfarkttrate (2% bzw. 10 von 545 Personen) nicht signifikant.

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus (Typ I oder II) zeigte innerhalb des Kollektivs keine Korrelation zum Eintreten primärer oder sekundärer EP. Gleichsam konnten bezüglich der Risikofaktoren Nikotinabusus, koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz sowie Z. n. Herzinfarkt oder Schlaganfall keine signifikanten Korrelationen zum Auftreten von Endpunkten beobachtet werden (s. Tabelle 3.7).

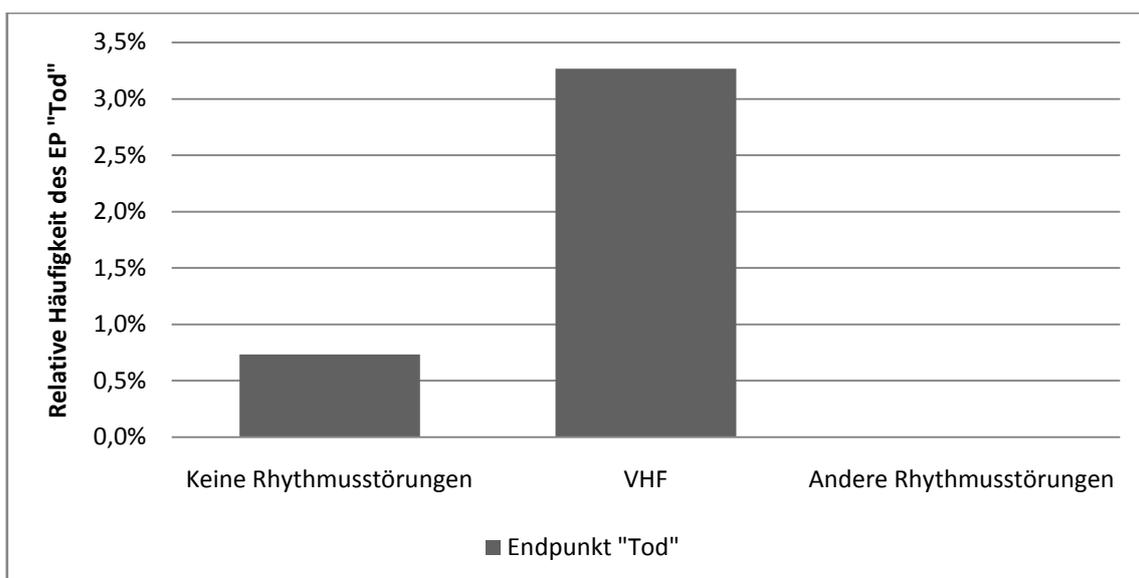


Abb. 3.7: Relative Häufigkeit des Endpunktes „Tod“ (%) in Abhängigkeit von der Art der Herzrhythmusstörungen.

3.2.8 Infarktätologie

Im Vergleich ischämisch bedingter Insulte mit hämorrhagischen Hirninfarkten zeigten sich u. a. folgende Zusammenhänge: Patienten mit hämorrhagischen Insulten starben signifikant häufiger als Patienten mit ischämischen Insulten. Während sechs von 665 Personen mit ischämischem Insult (1%) starben, waren dies im Vergleichskollektiv der Patienten mit hämorrhagischen Hirninfarkten drei von 69 (4%) ($p=0,044$, $OR=4,992$, $CI=1,339-18,706$).

Bezüglich der Intubationshäufigkeit zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. 9% ($n=63$) der Patienten mit ischämischen Insulten mussten intubiert werden, verglichen mit 19 Intubationen (28%) in der Gruppe der ICB-bedingten Insulte ($p<0,001$, $OR=3,631$, $CI=2,028-6,509$). Gleichsinnige Zusammenhänge fanden sich für Pneumonien, sonstige Infektionen und Harnwegsinfekte. Die Analyse ischämisch-bedingter Infarkte zeigte eine signifikante Abhängigkeit der Intubationshäufigkeit von der Insultätologie ($p<0,001$). Neben der Intubationshäufigkeit korrelierte auch das Auftreten von Pneumonien und anderen Infektionen signifikant mit den unterschiedlichen Infarktursachen (p wurde jeweils auf 0,000 berechnet). Dabei zeigten sich vor allem in den Kohorten der Patienten mit arterioarterieller und kardioembolischer Infarktätologie deutlich häufiger Pneumonien als in den übrigen Kohorten. Sonstige Infektionen traten mit einer Häufigkeit von 24% besonders oft bei Patienten mit anderer, jedoch bekannter Infarktätologie auf. Auffällig war insgesamt eine geringe Korrelation der Ätiologie ischämischer Insulte mit dem Auftreten von Endpunkten bzw. Komplikationen. Besonders bei den Endpunkten „Klinische Verschlechterung um mehr als 4 NIH-SS-Punkte“ ($p=0,134$) und „Herzinfarkt“ ($p=0,332$) ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge mit der Infarktursache (s. Tabelle 3.8 und Abb. 3.8 und 3.9).

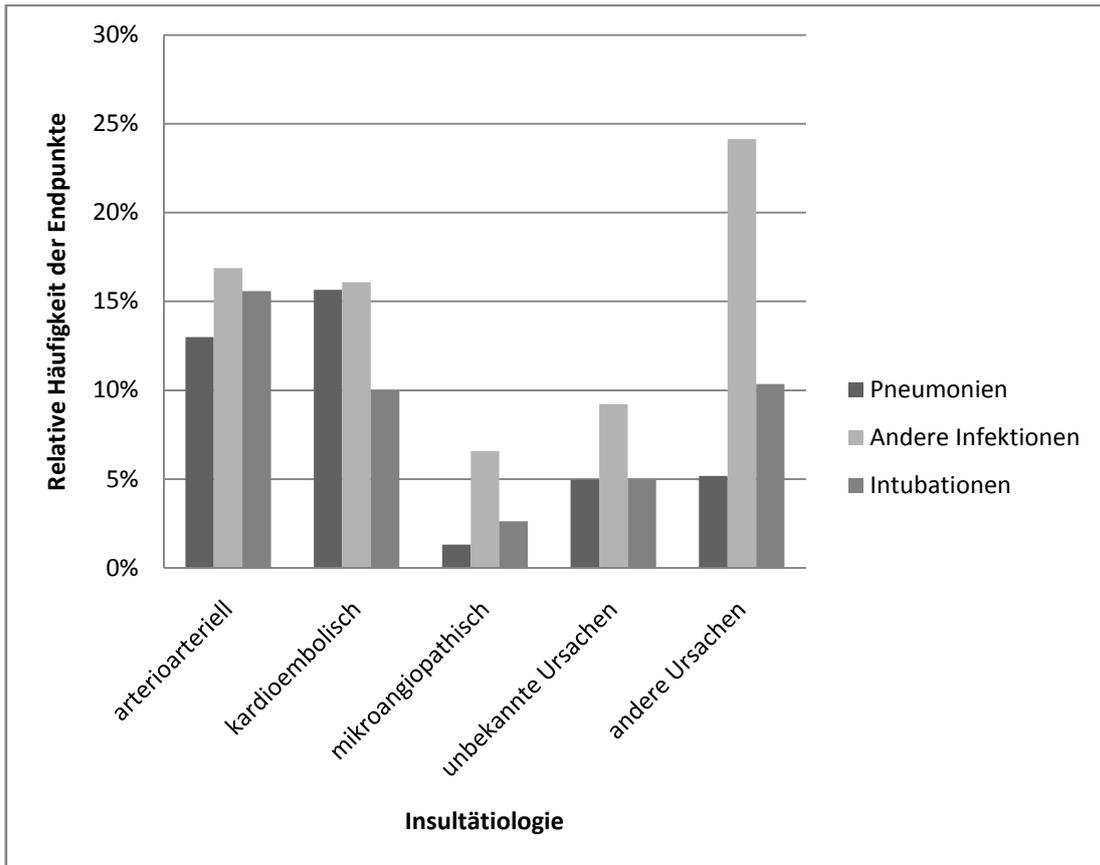


Abb. 3.8: Relative Häufigkeiten von Intubationen, Pneumonien und anderen Infektionen in Abhängigkeit von der Insultätiologie.

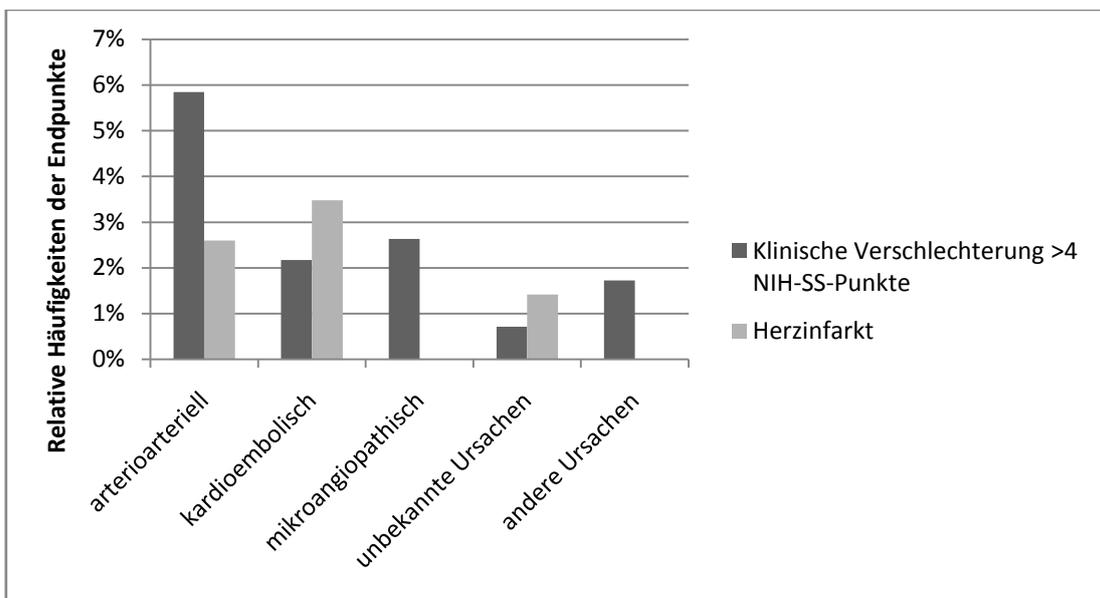


Abb. 3.9: Relative Häufigkeiten der Endpunkte Herzinfarkt und klinische Verschlechterung um mehr als vier NIH-SS-Punkte in Abhängigkeit der Insultätiologie.

3.2.9 Infarktgröße und -lokalisierung

Infarktgröße

Im Vergleich von Einflüssen der Infarktgröße und -lokalisierung auf das Auftreten verschiedener Endpunkte zeigten sich u. a. folgende Zusammenhänge. Die Analyse der primären Endpunkte „Intubation“ und „klinische Verschlechterung um mehr als vier NIH-SS-Punkte“ ergab insgesamt eine proportional zur Infarktgröße bestehende Zunahme der verschiedenen Ereignisse ($p < 0,001$ bzw. $0,0048$). In den logistischen Regressionsanalysen konnte die Infarktgröße zudem als unabhängiger Prädiktor sowohl für Intubationen (OR=1,8644, 95% CI 1,4647-2,3731, $p < 0,001$) als auch für eine klinisch-neurologische Verschlechterung (OR=2,0299, 95% CI 1,3349-3,0866, $p < 0,001$) aufgezeigt werden.

Erwähnenswert ist, dass der Anteil der Patienten, die intubiert werden mussten in der Gruppe der Patienten mit den größten raumfordernden Infarkten 44% (N=34) betrug, aber auch in der Gruppe der Patienten mit sehr kleinen Infarkten immerhin 5% (N=15) und in der Gruppe der Patienten ohne bildmorphologisch nachweisbare Läsion ebenfalls 3% (N=4) intubiert werden mussten (s. Tabelle 3.8). Bezüglich der sekundären Endpunkte zeigte sich zusammengefasst gleichfalls eine zunehmende Häufigkeit von Harnwegsinfekten ($p = 0,0126$), Pneumonien ($p < 0,001$) und anderen Infektion ($p = 0,0013$) (s. Tabelle 3.8 und Abb. 3.10). Multiple logistische Regressionsanalysen bestätigten zudem eine steigende Infarktgröße als unabhängigen Prädiktor für das Auftreten von Pneumonien (OR=1,16881, 95% CI 1,3388-2,1285, $p < 0,001$), nicht jedoch für Harnwegsinfektionen oder andere Infektionen.

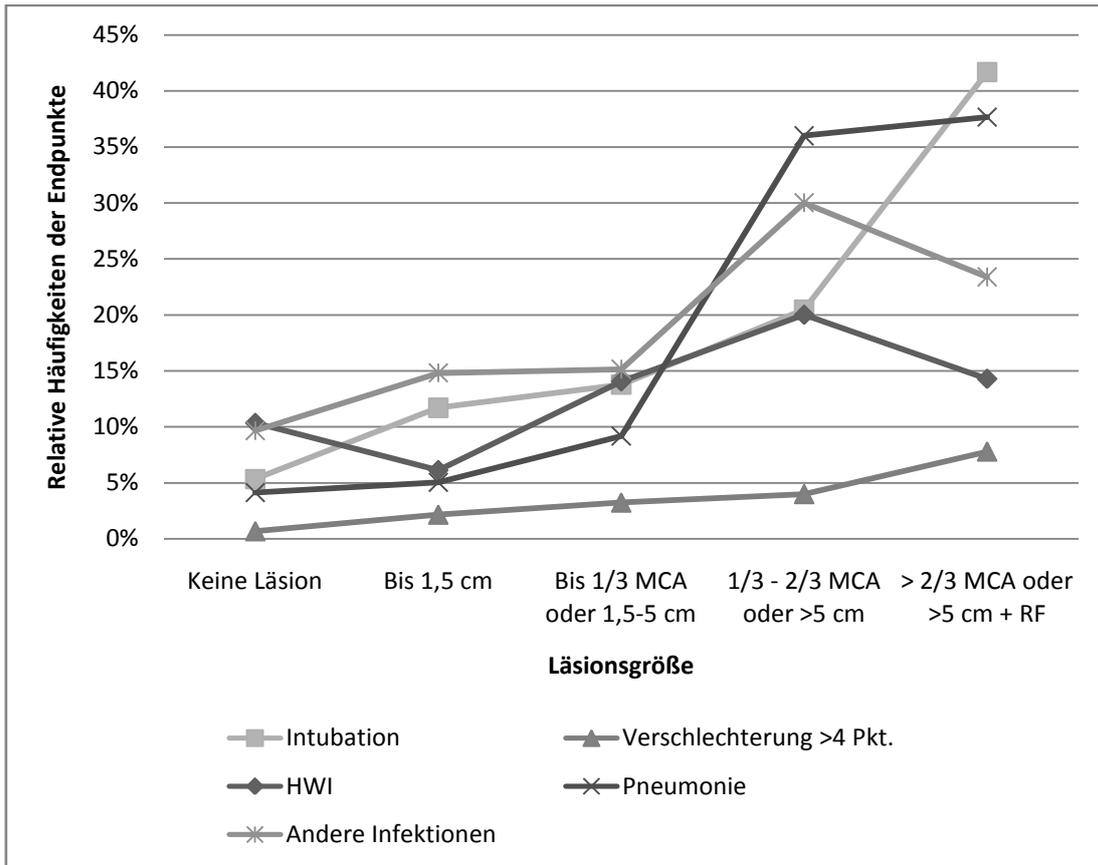


Abb. 3.10: Relative Häufigkeit primärer Endpunkte in Abhängigkeit von der Infarktgröße.

Infarktlokalisation

Daneben schien die Infarktlokalisation im Studienkollektiv keinen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen zu haben. Insbesondere zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen der Infarktlokalisation im Bereich des Stromgebietes der A. cerebri posterior und der Häufigkeit von Todesfällen ($p=0,717$), Intubationen ($p=0,172$) oder Pneumonien ($p=3,8$).

4. Diskussion

4.1 Geschlecht

Aus der Analyse des Prädiktors „Geschlecht“ für das Auftreten primärer oder sekundärer Endpunkte bzw. Komplikationen resultierten folgende Ergebnisse (s. auch Kapitel 3.2.1). Männer verschlechterten sich im Verlauf klinisch-neurologisch signifikant häufiger als Frauen ($p=0,0048$). In den Regressionsanalysen erwies sich ein „männliches Geschlecht“ als unabhängiger Prädiktor für eine Verschlechterung der klinisch-neurologischen Symptomatik ($OR=5,2534$; 95% CI, 1,44-19,15).

Dabei fällt auf, dass sich dieser Trend nicht auf weitere Endpunkte übertragen lässt, die eine mögliche Erklärung für die Verschlechterung der Symptome sein könnten oder als Folge dieses Trends ebenfalls einen signifikanten Geschlechtsunterschied aufweisen könnten. So zeigt sich, dass der Endpunkt „Reinsult“ als potentielle Erklärung für eine Aggravation der Symptome bei Männern und Frauen beinahe gleich häufig registriert wurde ($p=0,1696$). Ähnliches zeigte sich bei den potentiellen Folgen einer klinisch-neurologischen Verschlechterung: Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der EP „Tod“ (Mortalität 1% bzw. 2% bei Männern und Frauen, $p=0,4985$), „Pneumonie“ ($p=0,2155$) und „Intubation“ ($p=0,7094$) (s. hierzu auch Abb. 3.1). Die Analyse der Ursachen einer häufigeren klinisch-neurologischen Verschlechterung unter Männern wirft zunächst die Frage nach möglicherweise generell geschlechtsabhängigen Unterschieden in der entsprechenden Diagnostik auf. Retrospektiv fällt eine diesbezügliche Beurteilung unserer Arbeit äußerst schwer und Studien zu dieser Thematik zeigen unterschiedliche Methoden und Ergebnisse. Akzeptiert man die geschlechtsspezifische Häufigkeit der Anwendung bestimmter diagnostischer Hilfsmittel (CT, MRT, etc.) als Indikator für geschlechtsspezifische Unterschiede in der Diagnostik und Behandlung von Schlaganfallpatienten im Allgemeinen finden sich hierzu verschiedene Arbeiten. Di Carlo et al. konnten geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Verwendung von technisch-diagnostischen Verfahren (Dopplersonographie, zerebrale Bildgebung, Echokardiographie, Angiographie) aufzeigen. Aktuellere Publikationen widersprechen dieser These, zeigen keine signifikanten Unterschiede bei dem Einsatz solcher Verfahren und belegen weiterhin eine geschlechtsunabhängige Primärversorgung von Schlaganfallpatienten in spezialisierten Stroke Units[33, 42, 84]. Eine definitive Schlussfolgerung auf Basis dieser Ergebnisse ist im Rahmen dieser Arbeit daher nur schwer möglich und erfordert weitere Untersuchungen.

Ergebnisse dieser Studien bezüglich der klinisch-neurologischen Verschlechterung und der geschlechtsabhängigen Mortalität sind nur schwer auf unsere Arbeit zu übertragen. Di Carlo konnte zwar keine geschlechtsabhängige Mortalität nachweisen, zeigte jedoch „weibliches Geschlecht“ als positiven Prädiktor für ein schlechteres neurologisches 3-Monats-Outcome nach einem zerebralen Insult. Zu beachten ist die insgesamt hohe Mortalität in der Arbeit von Di Carlo, die deutlich über der Mortalität unserer Studienteilnehmer lag. Mögliche Gründe dafür könnten sein, dass in der Studie von Di Carlo ein deutlich längerer Beobachtungszeitraum gewählt wurde (drei Monate) und auch Daten aus Krankenhäusern ohne spezialisierte SU Einfluss fanden[33]. In der Publikation von Glader et al. konnte ein geschlechtsspezifischer Unterschied der diagnosespezifischen Letalität nach einem Schlaganfall ebenfalls nicht aufgezeigt werden und auch hier fand sich unter den Studienteilnehmerinnen ein signifikant schlechteres neurologisches Outcome[42]. Eine abschließende Einordnung unserer Ergebnisse in die aus vorangegangenen Arbeiten sowie eine Interpretation sind daher schwer. Eine geschlechtsabhängig höhere Inzidenz von Reinsulten konnte in unserer Studie nicht aufgezeigt werden. Bei signifikant häufigeren klinisch-neurologischen Verschlechterungen unter den männlichen Studienteilnehmern muss diesem Trend offenbar eine andere Ätiologie zugeordnet werden, welche vielleicht auf pathophysiologische Prozesse im initialen Infarktgebiet zurückzuführen ist. Ebenfalls unklar bleibt, warum im Gegensatz zu den beschriebenen Arbeiten sich in unserer Studie Männer häufiger klinisch-neurologisch verschlechterten als Frauen.

Des Weiteren wurden bei Frauen in unserer Studie häufiger Harnwegsinfekte ($p=0,002$) und andere Infektionen ($p=0,0194$) (außer Pneumonien) festgestellt. Multiple logistische Regressionsanalysen zeigten insbesondere, dass ein „weibliches Geschlecht“ ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Harnwegsinfekten war ($p=0,002$; OR=0,5411; 95% CI, 0,3262-0,8974). Harnwegsinfekte wurden dabei bei 11% der Patienten (Männer und Frauen) innerhalb des Beobachtungszeitraums diagnostiziert (8% bei männlichen, 15% bei weiblichen Patienten). Verschiedene Studien bestätigen diese Zahlen und zeigen ein „weibliches Geschlecht“ ebenfalls als positiven Prädiktor für Harnwegsinfekte. Kammersgaard et al. konnten bereits 2001 den Faktor „weibliches Geschlecht“ als unabhängigen Prädiktor für frühe Infektionen nach einem Schlaganfall aufzeigen[61], Aslanyan et al. lieferten 2004 ähnliche Ergebnisse aus einer Studie mit über 1400 Schlaganfallpatienten. Die geschlechtsunabhängige relative Häufigkeit von Harnwegsinfekten innerhalb der ersten Woche nach einem Insult wurde bei Aslanyan et al. analog zu unseren Werten mit 10% angegeben, auch hier wurde neben einem

hohen Alter und einer schweren klinisch-neurologischen Symptomatik „weibliches Geschlecht“ als Prädiktor für das Auftreten von Harnwegsinfekten dargestellt[8]. Aktuellere Ergebnisse liefert eine Studie von Reid et al. „Weibliches Geschlecht“ war laut Reid et al. mit einem signifikant höheren Risiko für Harnwegsinfekte (OR= 2,06; 95% CI, 1,61-2,64) und einem geringeren Risiko für Pneumonien assoziiert (OR= 0,38; 95% CI, 0,26-0,55)[97]. Ursächlich für eine erhöhte Rate an Harnwegsinfekten könnten zum einen bestimmte Risikofaktoren bei stationär behandelten Schlaganfallspatientinnen sein (z. B. neurogene Blasenentleerungsstörungen, anatomische Disposition bei Frauen, Diabetes mellitus, Dauerkatheterisierung)[80]. Zum anderen konnte gezeigt werden, dass Infektionen nach einem Schlaganfall auch durch ein komplexes immunmodulatorisches Zusammenspiel neurovegetativer und humoraler Faktoren begünstigt werden könnten. Es wird vermutet, dass als Reaktion auf einen Schlaganfall sowohl über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse als auch über vegetative Nerven immunmodulatorische und -suppressive Zytokine freigesetzt werden, die eine erhöhte Infektanfälligkeit von Schlaganfallpatienten erklären könnten[21].

4.2 Patientenalter

Wir konnten zeigen, dass mit steigendem Alter die Häufigkeit der Endpunkte Tod ($p=0,002$), Pneumonie ($p=0,012$) und Harnwegsinfekt ($p=0,039$) signifikant stieg. Für alle drei Endpunkte erwies sich ein höheres Patientenalter jedoch in der Regressionsanalyse nicht als unabhängiger Prädiktor. Das Patientenalter hatte zudem keinen Einfluss auf die Häufigkeiten von sonstigen Infektionen und klinisch-neurologischen Verschlechterungen im untersuchten Kollektiv (s. auch Kapitel 3.2.2).

Ein höheres Patientenalter ist in unserer Studie also weder für eine steigende Mortalität, noch für eine erhöhte Inzidenz von Harnwegsinfekten oder Pneumonien monokausal ursächlich. Sowohl eine erhöhte Neigung zu Pneumonien und Harnwegsinfekten als auch eine steigende Mortalitätsrate könnten daher eher Folge einer erhöhten Komorbidität unter älteren Patienten sein. Die Tatsache, dass bei sinkenden Intubationsraten eine steigende Pneumonierate unter älteren Patienten zu finden war, könnte diese These unterstützen und spricht zudem gegen eine beatmungsassoziierte Pneumoniehäufung als potentielle Erklärung. Zudem gehören Infektionen zu den Hauptursachen für Mortalität nach hämorrhagischen oder ischämischen Insulten. Verschiedene Studien hierzu konnten aufzeigen, dass außer den direkten

(intrazerebralen) Folgen eines Insultes (z. B. Herniation, Hirnödeme) insbesondere Pneumonien zu den häufigsten Todesursachen nach einem Schlaganfall gehören. In einer Studie von 2003 konnten Vernino et al. aufzeigen, dass über 25% der Todesfälle nach einem Insult allein durch das Auftreten von Pneumonien bedingt waren [133]. Neben einer erhöhten Mortalität stellen Pneumonien bei Schlaganfallpatienten außerdem ein erhöhtes Risiko für spätere Pflegebedürftigkeit dar[8]. Es ist also eher anzunehmen, dass eine steigende Mortalität unter älteren Patienten im Zusammenhang mit einer erhöhten Rate an Pneumonien und Harnwegsinfektionen zu sehen ist. Aslanyan et al. konnten für Pneumonien und Harnwegsinfektionen ähnliche Ergebnisse wie wir liefern, hier erwies sich ein steigendes Alter jedoch als unabhängiger Prädiktor[8]. Heuschmann et al. zeigten in einer Studie über Prädiktoren für Mortalität von Schlaganfallpatienten ebenfalls, dass mit steigendem Patientenalter die diagnosespezifische Letalität signifikant anstieg. In getrennten Analysen von weiblichen und männlichen Studienteilnehmern zeigte sich hier ein steigendes Alter als geschlechtsunabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität[52].

Zusätzlich zeigte sich bei uns ein steigendes Lebensalter als unabhängiger Prädiktor für eine geringere Intubationsrate (OR=0,9744; 95% CI, 0,9519-0,9974; p=0,046). In Anbetracht der Unabhängigkeit dieses Prädiktors lässt sich diese Beobachtung am ehesten mit einem deeskalativ orientierten Therapiekonzept schwer betroffener, älterer Schlaganfallpatienten erklären. Während verschiedene Studien die Folgen von endotrachealen Intubationen nach Insulten untersucht haben, sind Daten über eine altersabhängige Intubationsrate unter Schlaganfallpatienten selten[17, 41, 74, 105, 115]. In Untersuchungen von Foerch et al. und Steiner et al. konnte ein steigendes Alter als Prädiktor für eine erhöhte Mortalität unter intubierten Patienten identifiziert und eine Intubation unter elektiven Bedingungen als positiver Prädiktor für das 6-Monats-Überleben aufgezeigt werden[41, 115]. Diese Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit einer sorgfältigen Indikationsstellung zur Intubation, welche sich auch in den Ergebnissen unserer Arbeit widerspiegeln könnte. Ob die beobachtete sinkende Intubationsrate unter älteren Patienten in Zusammenhang mit diesen Ergebnissen oder als Resultat einer eher restriktiven Therapie älterer Patienten zu sehen ist, ist abschließend schwer zu beurteilen.

4.3 Risikofaktoren

Die Analyse der kardiovaskulären Risikofaktoren bezüglich des Auftretens von Endpunkten ergab folgende Ergebnisse. Eine vorbestehende chronisch obstruktive Bronchitis (COPD) war signifikant mit dem Auftreten von Reinsulten innerhalb des Beobachtungszeitraums (OR=7,773; 95% CI, 1,623-37,507, p=0,049) assoziiert, wir fanden weiterhin signifikant seltener Harnwegsinfekte unter Patienten mit einer Hyperlipidämie (OR=0,48; 95% CI, 0,251-0,921, p=0,026). Vorbestehende Herzrhythmusstörungen erhöhten zudem signifikant die Mortalitätsrate (p=0,033), wobei chronisches Vorhofflimmern gegenüber den übrigen registrierten Rhythmusstörungen ebenfalls mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert war (OR=4,873; 95% CI, 1,389-16,974, p=0,023). In den multiplen Regressionsanalysen konnte keiner der aufgeführten Risikofaktoren als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Endpunkten identifiziert werden.

Die Einflüsse akuter oder chronischer Entzündungen (wie COPD) auf die Entwicklung zerebraler Insulte wurden bereits vielfach untersucht. Dabei sprechen die Ergebnisse dieser Untersuchungen für eine inflammationsabhängige Steigerung der Insultrate, ohne sich auf eine pathogenetische Ursache dieser Beobachtungen festzulegen. Als mögliche Ursachen werden unter anderem endotheliale Dysfunktionen und eine zunehmende Instabilität atherosklerotischer Plaques mit Aktivierung intravasaler Gerinnungsprozesse im Rahmen einer Inflammation benannt[15, 70]. Konsekutiv konnte auch ein erhöhtes Risiko für zerebrale Ischämien im Rahmen akuter und chronischer Entzündungen bzw. bei bestehender COPD aufgezeigt werden[94]. Studien, die die Häufigkeit von rekurrenten Insulten in Abhängigkeit einer bestehenden chronisch-obstruktiven Bronchitits untersucht haben sind jedoch selten und auch in bisher recherchierten Untersuchungen sind keine Angaben über diesbezügliche Zusammenhänge zu finden.

Die von uns aufgezeigten Zusammenhänge eines reduzierten Harnwegsinfektrisikos bei Hyperlipidämie sind vermutlich zufällig oder durch die Folgen der medikamentösen Behandlung mit Statinen zu erklären. Die antiinflammatorische Wirkung von Statinen im Rahmen der medikamentösen Therapie der Hyperlipidämie konnte in verschiedenen Studien belegt werden und könnte einen indirekten protektiven Einfluss auf die Entwicklung von Infektionen in unserem Patientenkollektiv gehabt haben[5, 77]. Dieser Einfluss findet sich auch bei den relativen Häufigkeiten der anderen registrierten Infektionen wieder, obgleich die

Beobachtungen hier keine statistische Signifikanz erreichen. So waren die relativen Häufigkeiten für Pneumonien (13% vs. 11%, $p=0,057$) und sonstige Infektionen (17% vs. 16%, $p=0,075$) unter den Patienten mit Hyperlipidämie ebenfalls geringer. Da in unseren Untersuchungen eine vorbestehende Therapie mit Statinen jedoch nicht erfasst wurde, fällt eine abschließende Interpretation schwer; hierzu sind weitere Studien mit einer spezifischen Erfassung der medikamentösen Therapie vor dem Auftreten eines Insultes nötig.

Eine Erhöhung der Mortalität bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen ist einerseits durch eine konsekutive Zunahme kardiovaskulärer Dekompensationen unter diesen Studienteilnehmern zu erklären. Große Metaanalysen an über 30 000 Patienten zeigen eine kardiale Mortalität von 2-5% in der Frühphase nach zerebralen Insulten, die durch verschiedene Entitäten (z. B. Herzinfarkt, plötzlicher Herztod) bedingt wird[3]. Da der Zeitraum der Frühphase hier in der Regel auf die ersten 90 Tage nach dem Primärereignis begrenzt wurde und damit länger ist als unser Beobachtungszeitraum, findet sich vermutlich dadurch bedingt eine höhere Mortalität als in unserer Studie (1%). Schwer zu differenzieren bleibt, ob diese Beobachtung mehr auf direkte kardiovaskuläre Folgen eines Insultes oder vor allem auf eine bereits vorbestehende Herzkreislauferkrankung zurückzuführen ist. Andererseits sind Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern, eine häufige Ursache kardioembolischer Insulte, welche im Vergleich zu Infarkten anderer Ätiologie ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind[28]. Einen weiteren Einfluss auf die Sterblichkeit dürfte die Zunahme der Prävalenz von chronischem Vorhofflimmern mit steigendem Alter finden[43]. Lavados et al. wiesen in ihrer Untersuchung VHF als häufigste Ursache für kardioembolische Schlaganfälle nach und zeigten unter diesen Patienten zudem eine deutlich erhöhte Mortalität (28%)[68]. Als Beobachtungszeitraum wurde in beiden Studien die Frühphase der ersten 30 Tage nach Insult angegeben. In verschiedenen Studien wurde der Einfluss chronischen Vorhofflimmerns auf die Insultmortalität untersucht, wobei zusammengefasst eine deutliche Steigerung der Mortalität nachgewiesen werden konnte. Analysen von Heuschmann et al. zeigten auf, dass ein bestehendes VHF zu einer deutlich erhöhten intrahospitalen Mortalität führt und bestätigen VHF in multiplen Regressionsanalysen sogar als unabhängigen Prädiktor ($HR=2,6$). Dieser Effekt zeigte sich vor allem unter den männlichen Studienteilnehmern. Bei einer Gesamtmortalität von 4,9% lag die Prävalenz von VHF unter den verstorbenen Patienten bei 9,9% im Vergleich zu 3,9% bei den nicht verstorbenen[52]. Bei einem kürzeren Beobachtungszeitraum in unserer Untersuchung lag die Mortalität bei uns bei 1%, während hier vier von 545 ($n=1\%$) Patienten ohne

Herzrhythmusstörungen und fünf von 153 Patienten mit VHF (n=3%) verstarben. Auch in weiteren Analysen konnte VHF als Risikofaktor (OR=2,2) für eine erhöhte intrahospitale Mortalität sowohl nach ischämischen als auch nach hämorrhagischen Insulten (OR=3,2) identifiziert werden. Für ischämische Insulte konnte VHF hier ebenfalls als unabhängiger Prädiktor aufgezeigt werden[138]. Auch Studien, die den mittelfristigen Verlauf (30 bzw. 90 Tage) nach zerebralen Insulten analysierten belegen eine signifikante Steigerung der Mortalität bei bestehendem VHF[43, 89]. Zusätzlich zur Mortalitätssteigerung in der Frühphase eines Insultes scheinen sich die negativen Folgen eines bestehenden VHF auch auf den Langzeitverlauf auszuwirken und zahlreiche Studien belegen auch hier eine Steigerung der Mortalität selbst Jahre nach einem Schlaganfall[31, 72]. Obschon die Zusammenhänge für andere Herzrhythmusstörungen nicht in dem Maße untersucht sind wie für VHF, ergeben diesbezügliche Studien ähnliche Ergebnisse wie unsere Untersuchung und zeigen eine Steigerung der Sterblichkeit bei bestehenden Herzrhythmusstörungen[11].

Zusammengefasst fanden wir im Vergleich zu anderen Untersuchungen ähnliche Zusammenhänge zwischen Herzrhythmusstörungen und der Mortalität nach ischämischen und hämorrhagischen Insulten, und in Abhängigkeit des Studiendesigns und des Beobachtungszeitraums wiesen alle Studien eine Steigerung der Mortalität in unterschiedlicher Stärke nach. Diese Beobachtungen machen zum einen die Wichtigkeit einer sorgfältigen und auch interdisziplinären Risikostratifizierung zur Einschätzung des individuellen Patientenrisikos deutlich, zum anderen wird hierdurch die Bedeutung einer frühzeitigen Erkennung und Behandlung von Herzrhythmusstörungen zur Prophylaxe von Schlaganfällen und auch ihrer Folgen besonders betont.

4.4 Symptomschwere

In unserer Untersuchung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der klinisch-neurologischen Symptome und verschiedenen Komplikationen. In den gebildeten NIH-SS-Quartilen fand sich eine deutliche Zunahme der Todesfälle ($p=0,0042$), Herzinfarkte ($p=0,0024$), Intubationen ($p<0,001$), Pneumonien ($p<0,001$), Harnwegsinfekte ($p<0,001$) und sonstigen Infektionen ($0,0022$). In den Regressionsanalysen konnte der Schweregrad der neurologischen Symptome dabei als unabhängiger positiver Prädiktor sowohl für Intubationen (OR=1,2113; 95% CI, 1,1496-1,2764) als auch für Pneumonien (OR=1,1008; 95% CI, 1,0589-1,1444) im Verlauf des Beobachtungszeitraums identifiziert werden.

Die Indikationsstellung zur Intubation erfolgt bei Schlaganfallpatienten aus verschiedenen Ursachen. Eine zunehmende Symptomausprägung erfordert Intubationen als Schutz vor Aspiration bei nachlassenden Schutzreflexen oder bei ausgeprägter Vigilanzminderung, ein Teil der Intubationen erfolgt zudem bei respiratorischer Insuffizienz bei schwer betroffenen Patienten. Insgesamt mussten so 82 Personen (n=11%) unseres Patientenkollektivs im Beobachtungszeitraum intubiert werden.

Da in unserer Untersuchung Intubationen als primäre Endpunkte gewertet wurden, nach deren Eintreten die Datenerfassung definitionsgemäß endete, wurden ventilationsassoziierte Pneumonien von der Studie nicht erfasst. Eine gleichsame Häufung von Pneumonien und Intubationen in Abhängigkeit vom Schweregrad der klinisch-neurologischen Symptome lässt sich also vielmehr durch eine damit verbundene Häufung von Komplikationen (z. B. Pneumonien oder Bewusstseinsstörung mit Indikation zur Intubation) erklären. Tabelle 4.1 zeigt, dass 54% der Intubationen (N=44) aus primär neurologischen Indikationen durchgeführt wurden (Bewusstseinsstörung und Dysphagie). Ein weiterer Grund für die gemeinsame Zunahme der beiden Endpunkte könnten auch Intubationen bei bestehenden Pneumonien mit respiratorischer Insuffizienz sein. Intubationen aus primär respiratorischer Indikation wurden in unserer Studie in 13% der Fälle (N=11) durchgeführt (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Intubationsindikationen, absolute Anzahl (N) und relativer Anteil (n) an allen Intubationen.

Intubationsindikation	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%) der Intubationen
Respir. Insuffizienz	11	13
Bewusstseinsstörung	27	33
Dysphagie	17	21
Intervention	26	32
Unbekannt	1	1
Summe	82	100

In verschiedenen Studien wurden die Auswirkungen von Intubationen bezüglich des Outcomes und weiterer Komplikationen untersucht. 2004 veröffentlichten Milhaud et al. hierzu Ergebnisse einer Studie an 470 Patienten mit Infarkten im Stromgebiet der A. cerebri media, die Rate der Intubationen lag hier bei 11% und entspricht damit unserer Intubationsrate. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnte bei Milhaud et al. jedoch keine signifikante Erhöhung der Mortalität (70%) durch eine Intubation nachgewiesen werden[86]. Die

Mortalitätsraten intubierter Patienten nach einem Schlaganfall wurden auch in weiteren, bereits erwähnten Studien mit ca. 70% (1-Jahres-Mortalität) angegeben. Unter den Intubationsindikationen waren hier eine Intubation wegen respiratorischer Insuffizienz und wegen Vigilanzminderung unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität[105, 115]. Als mögliche Ursachen hierfür kommen vor allem supra- und infratentorielle Herniationen nach ausgedehnten Insulten in Frage, in deren Folge es bei steigendem intrakraniellen Druck sowohl zur Minderung der Vigilanz als auch zur respiratorischen Insuffizienz kommen kann. Daneben könnten auch weitere Ursachen einer respiratorischen Insuffizienz wie z. B. schwere Pneumonien diese Beobachtungen erklären. Ein gleichartiger Zusammenhang konnte in unserer Studie aus methodischen Gründen nicht aufgezeigt werden. Da sowohl Intubationen als auch der Tod des Patienten als primäre Endpunkte definiert wurden, konnte nur einer der beiden Ereignisse aufgezeichnet werden.

Außer einer größeren Anzahl von Intubationen fanden wir bei Patienten mit einer schwereren klinisch-neurologischen Symptomatik eine signifikante Zunahme von Pneumonien. Wie oben erwähnt schließt das Studiendesign ventilationsassoziierte Pneumonien hierbei aus. Neben beatmungsassoziierten Pneumonien scheinen also weitere Faktoren, wie z. B. Schluckstörungen oder Immobilität, die Entstehung von Pneumonien unter schwerer betroffenen Patienten zu begünstigen. Trotz aller Erkenntnisse über intubationsassoziierte und nicht beatmungsassoziierte Pneumonien bei Schlaganfallpatienten bleibt eine suffiziente Infektionssprophylaxe somit besonders bei klinisch schwer betroffenen Patienten essentiell[40]. Diese sollte neben einer sorgfältigen und rechtzeitigen Indikationsstellung zur Intubation auch die diesbezügliche Überwachung von nicht intubierten Patienten einschließen. In der Zukunft könnte so die Verhinderung und Behandlung von Pneumonien die noch immer hohe diagnosespezifische Letalität nach Schlaganfällen wirksam senken.

Auch die Häufigkeit von Harnwegsinfekten ($p < 0,001$) und sonstigen Infektionen ($p = 0,0022$) stieg in unserer Untersuchung signifikant mit zunehmender Schwere der klinisch-neurologischen Symptome. In der Regressionsanalyse konnte ein steigender Punktwert im NIH-SS jedoch nicht als unabhängiger Prädiktor bestätigt werden. Ähnlich wie bei den Pneumonien sind die Ursachen hierfür vermutlich in den verschiedenen Komplikationen bei schwerer betroffenen Patienten zu suchen. Eine größere Immobilität durch stärker ausgeprägte Symptome erfordert häufiger eine Katheterisierung der Patienten, wodurch ascendierende Infektionen gefördert werden. Eine Katheterisierung als Risikofaktor für

bakterielle Harnwegsinfekte wurde in zahlreichen Studien untersucht und vielfach belegt[37, 59, 116]. Zudem leiden stärker betroffene Patienten häufiger unter neurogenen Blasenentleerungsstörungen, die einen Harnwegsinfekt ebenfalls begünstigen[38]. Untersuchungen von Aslanyan et al. bestätigen ebenfalls eine höhere Rate von Harnwegsinfekten unter klinisch stärker betroffenen Patienten und zeigen weiterhin Harnwegsinfekte als Risikofaktor für eine erhöhte Pflegebedürftigkeit und Mortalität in den ersten drei Monaten nach einem Insult auf[8]. Besonders bei schwer betroffenen Patienten ist daher während der stationären Behandlung eine sorgfältige Prophylaxe und Therapie von Harnwegsinfekten notwendig und könnte zur Reduktion der hohen Rate an Pflegebedürftigkeit und Mortalität nach einem Schlaganfall führen.

Mit steigender Symptomschwere fanden wir weiterhin eine signifikante Steigerung der Inzidenz von Herzinfarkten innerhalb des Beobachtungszeitraums ($p=0,0024$). In den Regressionsanalysen bestätigte sich eine zunehmende Symptomschwere jedoch nicht als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines Herzinfarktes. Risikofaktoren und Pathogenese kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankungen sind vielfach ähnlich und verschiedene Studien belegen ein erhöhtes Herzinfarktrisiko für Patienten nach einem Schlaganfall[93]. Zwar zeigen diese Studien häufig ein im Vergleich höheres Risiko für einen Reinsult besonders in der frühen Phase nach einem Schlaganfall auf, dennoch ist auch das Herzinfarktrisiko erhöht und kardiovaskuläre Komplikationen werden zu einem beträchtlichen Anteil als Todesursache angegeben[30, 129, 133]. Dabei scheint die Ätiologie des Schlaganfalls sowohl für die diagnosespezifische Letalität als auch für das Risiko eines folgenden Herzinfarktes von Bedeutung zu sein[31, 65]. Ein Zusammenhang zwischen Symptomschwere und Herzinfarktrisiko nach einem Insult wurde jedoch in keiner dieser Studien dargestellt. Eine mögliche Ursache liegt in gemeinsamen Risikofaktoren, welche sich gerade bei schwerer betroffenen Patienten in ausgeprägterem Umfang finden und so ein erhöhtes Herzinfarktrisiko begründen könnten. Daneben könnte ein erhöhtes Herzinfarktrisiko auch durch eine insultbedingte Stressreaktion des Körpers mit sympathoadrenerger Aktivierung bedingt sein. Eine Erhöhung der Serumkonzentrationen von Katecholaminen oder deren Metaboliten nach zerebralen Insulten konnte bereits 1986 und 2002 tierexperimentell nachgewiesen werden und bestätigte sich auch in einer klinischen Studie von Barber et al. an Schlaganfallpatienten[12, 46, 78]. Barber et al. konnten zudem einen deutlichen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Epinephrinkonzentration (als Zeichen sympathoadrenerger Aktivität) und einem Troponin I-Anstieg im Serum bei Patienten mit

zerebralen Insulten nachweisen ($p < 0,001$) und zeigen so möglicherweise einen direkten Zusammenhang mit einer Häufung kardiovaskulärer Ereignisse nach Schlaganfällen auf[12]. Andererseits muss festgehalten werden, dass in die hier erwähnte Studie neben der Troponin I-Konzentration im Serum keine weitere herzinfarktbezogene Diagnostik (z. B. körperliche Symptome, EKG-Veränderungen) Einfluss findet. Myokardiale Troponine stellen zwar hoch sensitive und spezifische Untersuchungsparameter in der Herzinfarkt Diagnostik dar, dennoch sind zur endgültigen Diagnosestellung stets weitere Untersuchungen und Befunde notwendig[67, 123]. Eine erhöhte Troponin-Konzentration kann somit zwar als Hinweis auf eine mögliche myokardiale Schädigung betrachtet werden, dennoch sind Rückschlüsse auf die tatsächliche Herzinfarkthäufigkeit schwer und erfordern weitere Untersuchungen. In den von uns durchgeführten Untersuchungen war eine erhöhte Troponin I-Konzentration im Serum ebenfalls nicht signifikant mit einer erhöhten Herzinfarktrate assoziiert ($p = 0,0786$), nähere Erläuterungen finden sich im entsprechenden Abschnitt 4.6.

Wir fanden in unserer Analyse zudem eine signifikante Erhöhung der Mortalität mit steigendem NIH-SS-Score, dabei konnte eine steigende neurologische Symptomschwere jedoch nicht als unabhängiger Prädiktor bestimmt werden. Mögliche Ursachen einer erhöhten Mortalität im Kollektiv der schwerer betroffenen Patienten sind also vermutlich eine höhere Rate an assoziierten Komplikationen wie z. B. Pneumonien, Harnwegsinfekten, sonstige Infektionen oder Herzinfarkten, aber auch direkte Folgen zerebraler Insulte wie z. B. steigender Hirndruck oder respiratorische Insuffizienz. Über eine steigende Rate von Pneumonien, Harnwegsinfekten, sonstigen Infektionen und Pneumonien wurde oben bereits berichtet. In einer Studie von Heuschmann et al. über Mortalitätsprädiktoren bei Insultpatienten konnte analog zu unseren Ergebnissen gezeigt werden, dass geschlechtsunabhängig mit Zunahme der klinisch-neurologischen Symptomatik die Mortalität signifikant anstieg. Eine schwerere Symptomatik konnte hier sogar als unabhängiger Prädiktor ermittelt werden[52]. Auch Vernino et al. konnten 2003 eine steigende Mortalität unter schwerer betroffenen Patienten aufzeigen und eine zunehmende Symptomschwere als Prädiktor für eine erhöhte Mortalität darstellen. Vernino et al. verwendeten zur Klassifikation der Symptomschwere einen modifizierten Ranking-Score und konnten daran aufzeigen, dass vor allem eine besonders schwere Symptomatik (Ranking Scale 4 oder 5) als positiver Prädiktor für eine steigende Mortalität besteht. Obschon die Ergebnisse von Vernino et al. somit teilweise unseren Ergebnissen entsprechen sei daraufhin gewiesen, dass sowohl bezüglich des Studiendesigns als

auch des Beobachtungszeitraums erhebliche Unterschiede zu unserer Untersuchung bestehen und die Ergebnisse daher nur eingeschränkt vergleichbar sind[133].

4.5 Aufnahmelatenz

Eine steigende Latenz zwischen Symptombeginn und Krankenhausaufnahme korrelierte in unserer Untersuchung signifikant mit dem Abfall der Häufigkeiten von Pneumonien ($p < 0,001$) und anderen Infektionen ($p = 0,0044$). Die Mortalität sowie die Häufigkeit von Intubationen zeigten einen ähnlichen Trend ($p = 0,0721$ bzw. $p = 0,0939$). In den multiplen Regressionsanalysen konnte zudem die Aufnahmelatenz als negativer Prädiktor für das Auftreten von anderen Infektionen (außer Harnwegsinfekte und Pneumonien) ermittelt werden (OR=0,7741; 95% CI, 0,6491-0,9232; $p = 0,0044$).

Diese Ergebnisse lassen sich am ehesten durch eine kurze Aufnahmelatenz bei klinisch-neurologisch schwerer betroffenen Patienten erklären. Bei schweren und offenkundigen Symptomen ist eine rasche Krankenhausaufnahme wahrscheinlicher, gleichzeitig könnten diese zu längeren und damit komplikationsbehafteten Behandlungen führen und so die beschriebenen Ergebnisse erklären. Diese Annahme bestätigt sich auch durch weitere Analysen, in denen eine Korrelation zwischen Aufnahmelatenz und Schweregrad der klinisch-neurologischen Symptome aufgezeigt werden konnte. Dabei war eine stark ausgeprägte Symptomatik signifikant mit einer kürzeren Aufnahmelatenz assoziiert, Patienten mit schwächerer Symptomatik hatten durchschnittlich eine längere Aufnahmelatenz [89, 110, 131]. Silvestrelli et al. konnten zudem eine erhöhte Mortalität bei schwerer betroffenen Patienten zeigen, obgleich sich dieser Zusammenhang nicht als signifikant erwies[110]. Kammergaard et al. konnten in einer Untersuchung von 2001 analog dazu auch eine Steigerung der Infektionsraten mit zunehmender neurologischer Symptomatik bei Aufnahme ermitteln und letztere sogar als unabhängigen Prädiktor für frühe Infektionen identifizieren[61]. Studien, die eine erhöhte Pneumonierate bei Patienten mit kurzer Latenz zwischen Symptombeginn und stationärer Aufnahme dokumentieren sind selten. Dennoch lassen sich hier vermutlich die beschriebenen Zusammenhänge zwischen kurzer Aufnahmelatenz, schwereren neurologischen Symptomen und ausgeprägteren (auch respiratorischen) Komplikationen zugrunde legen.

4.6 Laborchemische Parameter

Die Analyse der Serumkonzentrationen des Troponin I ergab signifikant häufiger Todesfälle in den Patientengruppen mit höheren Troponin I-Konzentrationen ($p=0,0043$) sowie häufiger auftretende sonstige Infektionen bei erhöhten Troponin-Werten ($p=0,0028$). Auffällig ist, dass in unserer Untersuchung keine Korrelation zwischen einem erhöhten Troponin I-Spiegel und der Herzinfarktrate gefunden wurde. Mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von $p=0,0786$ konnte für diesen Zusammenhang nur ein Trend nachgewiesen werden. Es ist zu vermuten, dass dies vor allem in der geringen Zahl der Herzinfarkte in unserem Kollektiv begründet ist (2% bzw. 15 Patienten).

Die Troponine I und T sind herzmuskelspezifische Proteine, die vor allem nach myokardialen Ischämien als Zeichen einer Herzmuskelzellnekrose freigesetzt werden und mit hoher Sensitivität gemessen werden können[67]. Die prognostische Relevanz eines erhöhten Troponin I im Serum von Schlaganfallpatienten wurde in verschiedenen Studien belegt. Angelantonio et. al zeigten 2005 eine deutliche Erhöhung der Mortalität und kardialer Komplikationen bei erhöhtem Troponin I im Serum von Schlaganfallpatienten auf. Im Rahmen der Studie wurden 330 Patienten mit zerebralen Ischämien auf eine Erhöhung des Serum-Troponin I bei Krankenhausaufnahme untersucht. Registrierte Endpunkte waren unter anderem nicht letale kardiale Komplikationen und Tod während des Krankenhausaufenthaltes sowie die Mortalität sechs Monate nach Insult. Dabei stellte sich ein erhöhtes Troponin I als unabhängiger positiver Prädiktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko heraus ($OR=2,14$; $p<0,001$), zudem zeigte sich ein signifikanter Anstieg der intrahospitalen Mortalität und auch nicht letaler kardialer Komplikationen bei erhöhtem Troponin I ($p=0,001$)[32]. Auch bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen konnte ein erhöhtes Troponin I im Serum als unabhängiger positiver Prädiktor für eine erhöhte intrahospitale Sterblichkeit aufgezeigt werden[50]. In einer Studie von 2008 wurde eine signifikante Korrelation zwischen einem erhöhten Serum-Troponin I und einer Zunahme der intrahospitalen Mortalität sowohl bei Patienten mit ischämischen Insulten als auch mit intrazerebralen oder subarachnoidalen Blutungen festgestellt[104].

Diesbezüglich wird vermutet, dass Schlaganfälle über eine insultinduzierte erhöhte sympathische Aktivität zu einem Anstieg der kardialen Belastung mit konsekutiven Komplikationen führen. Untersuchungen von Barber et al. zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer erhöhten Epinephrinkonzentration (als Zeichen

sympathoadrenerger Aktivität) und einem Troponin I-Anstieg im Serum bei Patienten mit zerebralen Insulten ($p < 0,001$)[12]. Gleichsam zeigen weitere Ergebnisse von Barber et al. sowie von Tanabe et al. einen Anstieg kardialer Komplikationen bei Schlaganfallpatienten mit erhöhtem Troponin I im Serum[12, 120].

Die durch uns beschriebene Korrelation zwischen der Höhe des Troponin I im Serum und dem Auftreten von sonstigen Infektionen während des Beobachtungszeitraums lässt sich in weiteren Studien kaum finden. Zahlreiche Untersuchungen haben sich mit dem Auftreten von Infektionen in der Frühphase nach einem Schlaganfall befasst und wurden auszugsweise bereits in der vorangegangenen Diskussion genannt[8, 21, 38, 40, 52, 61, 133, 135]. Ein Zusammenhang zur Höhe des Serum-Troponin I wurde jedoch in keiner dieser Studien untersucht. Pathophysiologisch könnte eine neuroendokrine Aktivierung nach einem Insult ursächlich sowohl für eine erhöhte Infektionsrate als auch für eine kardiale Belastung sein. Die oben beschriebene sympathoadrenerge Aktivierung nach zerebralen Insulten führt neben einer erhöhten kardialen Belastung auch zur verminderten Ausschüttung verschiedener proinflammatorischer Mediatoren (z. B. IL-11, IL-12, IL-1 β und TNF- α), die eine Suppression des Immunsystems induzieren können[12, 21]. Über eine vermehrte kardiale Belastung könnte eine Erhöhung des Troponin I im Serum erklärt und so ein indirekter Zusammenhang zwischen Troponin I-Höhe und dem Auftreten von sonstigen Infektionen aufgezeigt werden. Hier würde sich jedoch die Frage stellen, warum sich dieser Zusammenhang nicht in der Rate weiterer von uns untersuchter Infektionen (Pneumonien und Harnwegsinfekte) widerspiegelt. Eine abschließende Beurteilung der pathophysiologischen Zusammenhänge eines erhöhten Troponin I und dem Auftreten sonstiger Infektionen fällt somit schwer.

Ebenfalls auffällig ist, dass in unserem untersuchten Kollektiv eine erhöhte Troponin-Konzentration im Serum signifikant mit einer erhöhten CRP-Konzentration assoziiert war. Eine Erhöhung der Serumkonzentration des c-reaktiven Proteins ist dabei sowohl als direkte Folge ischämischer oder hämorrhagischer Schädigungen des Hirngewebes als auch im Rahmen begleitend auftretender Infektionen möglich[20, 36, 53, 137]. Studien über die Zusammenhänge zwischen Troponin I- und CRP-Konzentration bei Schlaganfallpatienten konnten zum Zeitpunkt der Arbeit nicht gefunden werden. Die oben dargelegten Zusammenhänge könnten hierfür einen Erklärungsansatz bieten, erfordern jedoch weitere Untersuchungen.

Eine erhöhte Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins korrelierte in unserer Studie signifikant mit dem Auftreten von Pneumonien ($p=0,0172$) und sonstigen Infektionen ($p<0,0011$), in den Regressionsanalysen stellte sich eine erhöhte Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins aber nur als positiver Prädiktor für das Auftreten von sonstigen Infektionen ($OR=1,0754$; CI 95%, 1,0018-1,1544), nicht jedoch von Pneumonien, heraus. Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zu Harnwegsinfekten im Beobachtungszeitraum gefunden.

Das CRP wird als Akute-Phase-Protein frühzeitig bei Infektionen oder Entzündungen freigesetzt und dient als etablierter serologischer Marker mit hoher Sensitivität und mäßiger Spezifität in der Diagnostik von Infektionen[53]. Auch die von uns aufgezeigte Korrelation zwischen einer Erhöhung der Konzentration des CRP und dem Auftreten von Pneumonien und sonstigen Infektionen spiegelt dies wider, auffällig ist jedoch die fehlende Korrelation zwischen einer erhöhten CRP-Konzentration und dem Auftreten von Harnwegsinfekten im untersuchten Kollektiv($p=0,2712$). Diese Beobachtung lässt sich möglicherweise durch die verschiedenen diagnostischen Methoden dieser Infektionen erklären. Während die Diagnostik eines Harnwegsinfektes bereits durch die Harnuntersuchung mittels eines Teststreifens möglich ist und praktiziert wird, werden zur Diagnostik anderer Infektionen (auch Pneumonien) umfangreichere Maßnahmen ergriffen. Hierzu zählt unter anderem die serologische Bestimmung der CRP-Höhe, welche bei der Diagnostik eines Harnwegsinfektes eine untergeordnete Rolle spielt. Zudem ist bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen als lokalisierte Infektionen möglicherweise eine systemische Immunantwort mit Erhöhung des Serum-CRP-Spiegels seltener.

Eine Erhöhung der Serumkonzentrationen des CRP, insbesondere des hochsensitiven (hs-) CRP, konnte zudem als kardiovaskulären Risikofaktor identifizieren konnten[24, 99]. Dabei scheinen erhöhte Konzentrationen des C-reaktiven Protein insbesondere in Zusammenhang mit einer bestehenden Artherosklerose nachweisbar zu sein und verschiedene Studien belegen den Einfluss des CRP auf die Pathogenese atherosklerotischer Gefäßveränderungen[29]. Neben einer inflammatorisch bedingten CRP-Erhöhung könnten so auch (subklinische) Endorganschäden auf dem Boden einer fortgeschrittenen Artherosklerose zu einer Minderperfusion von Endorganen und zu einer erhöhten Infektanfälligkeit unter den betroffenen Patienten mit erhöhten CRP-Konzentrationen geführt haben.

Entgegen anderer Studien konnten wir keine Korrelation zum Auftreten von kardio- oder zerebrovaskulären Ereignissen innerhalb des Beobachtungszeitraumes feststellen. Eine

erhöhte CRP-Konzentration wurde bereits vielfach als kardiovaskulärer Risikofaktor untersucht und bestätigt[24, 29, 99]. In verschiedenen Studien konnte diesbezüglich gezeigt werden, dass eine erhöhte CRP-Konzentration im Serum mit einem signifikant höheren Risiko für rezidivierende Insulte und kardiale Komplikationen (Myokardinfarkte, Angina pectoris) sowie mit einer höheren Mortalität assoziiert ist[34, 35, 137]. In den Studien erfolgte dabei analog zu unserer Untersuchung eine Erhebung der Höhe des CRP innerhalb der ersten 48 Stunden nach einem zerebralen Insult. Darüber hinaus entsprechen die Obergrenzen des Referenzbereiches des CRP (<0,5mg/dl) ebenfalls unserer Analyse. Ein wesentlicher Unterschied findet sich jedoch im Patientenkollektiv. Um einen ausschließlich infarktabhängigen Verlauf des CRP möglichst ohne andere Interferenzen untersuchen zu können, wurden im Gegensatz zu unserer Studie Patienten mit potentiellen anderen Gründen für ein erhöhtes CRP (z. n. Trauma oder Operation, durchgemachter Infekt) a priori ausgeschlossen. Bei einer hohen Infektionsrate in unserem Kollektiv und der geringen Anzahl kardio- und zerebrovaskulärer Komplikationen kann dieser Zusammenhang somit verdeckt worden sein. Zudem finden sich in den Untersuchungen von Winbeck und Di Napoli et al. auch wesentlich längere Beobachtungszeiträume. Kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse sowie Todesfälle wurden hier in der Regel über einen Zeitraum von einem Jahr nach Insult registriert.

Neben Infektionen werden weitere Ursachen für eine erhöhte CRP-Konzentration bei Schlaganfallpatienten diskutiert. Auf die Aktivierung der hypothalamo-hypophysären Achse sowie der damit verbundenen immunmodulatorischen Reaktionen nach zerebralen Insulten wurde oben bereits eingegangen. Pathophysiologisch wird dabei insbesondere die Ausschüttung verschiedener Zytokine und Interleukine (v. a. Interleukin 6) im Rahmen zerebraler Schädigungen angenommen, welche zu einer vermehrten CRP-Bildung führen könnte[20, 36]. Eine erhöhte Serumkonzentration des CRP könnte also auch als Indikator für eine infarktbedingte Stressreaktion des Körpers mit gleichsamer Suppression des Immunsystems stehen. Als Akute-Phase-Protein sind zudem auch Konzentrationserhöhungen des C-reaktiven Proteins bei jeglicher Form von Gewebeschädigungen, also auch bei ischämie- oder blutungsinduzierten Schädigungen des Gehirns, möglich[53].

4.7 Infarktätiologie

Nach den Analysen der Zusammenhänge zwischen der Infarktätiologie und dem Auftreten primärer und sekundärer Endpunkte zeigten sich folgende Ergebnisse. Patienten mit

hämorrhagischen Infarkten hatten eine signifikant höhere Mortalität (n=4% vs. n=1%, p=0,044) und Intubationsrate (n=28% vs. n=9%, p<0,001) sowie höhere Raten von Pneumonien (n=25% vs. n=10%, p=0,001) und sonstigen Infektionen (n=30% vs. n=14%, p=0,001) als Patienten mit ischämischen Insulten. In den Untersuchungen der ischämischen Insulte gemäß der TOAST-Klassifikation zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit des Auftretens von Intubationen (p<0,001), Pneumonien (p<0,001) und sonstigen Infektionen (p<0,001) von der Infarktätologie. In multiplen Regressionsanalysen konnte die Infarktätologie nicht als unabhängiger Prädiktor für einen der genannten Endpunkte identifiziert werden. Dies ergab sich sowohl in der dichotomen Analyse von hämorrhagischen und ischämischen Infarkten als auch in den Analysen der ausschließlich ischämischen Insulte.

Bezüglich der Mortalität konnten ähnliche Zusammenhänge bereits in vorherigen Studien aufgezeigt werden[23, 56, 57, 83, 118]. Christensen et al. konnten noch 2008 in einer Studie mit einem Kollektiv von über 5000 Schlaganfallpatienten eine signifikant höhere Mortalität nach hämorrhagischen Infarkten (intrazerebralen Blutungen und Subarachnoidalblutungen) als nach ischämischen Insulten nachweisen[23]. Dabei lag der Anteil an hämorrhagischen Insulten in dieser Gruppe ca. 10% höher als in unserer Studie. Die Mortalitätsraten lagen bei Christensen im Vergleich zu unseren Ergebnissen höher (45% vs. 4% bei hämorrhagischen Infarkten bzw. 16% vs. 1% bei ischämischen Infarkten). Letzteres lässt sich vermutlich durch den unterschiedlichen Beobachtungszeitraum beider Untersuchungen erklären: Während Christensen et al. die Mortalität innerhalb des gesamten initialen stationären Aufenthaltes analysierten, endete unser Beobachtungszeitraum nach maximal 48 Stunden bzw. mit dem Eintreten primärer Endpunkte. Auch bei Syme et al. lag die Mortalität unter Patienten mit hämorrhagischen Infarkten deutlich über der der Patienten mit ischämischen Insulten[118]. Jorgensen et al. untersuchten ebenfalls den Einfluss der Infarktätologie auf die Mortalität. Hier konnte aufgezeigt werden, dass zwar unter schwerer betroffenen Patienten signifikant häufiger hämorrhagische Infarkte zu finden sind, die Infarktätologie jedoch wie bei uns kein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalitätsrate ist. Die initiale Symptomschwere war jedoch bei Patienten mit hämorrhagischen Insulten ausgeprägter und konnte als wichtiger prognostischer Faktor identifiziert werden, wodurch sich die schlechtere Prognose der Patienten mit intrazerebralen Blutungen oder Subarachnoidalblutungen erklären ließe[56]. Auch in einer weiteren Studie von Jorgensen et al. konnte die Infarktätologie nicht als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität aufgezeigt werden[57]. Im Gegensatz zu den Analysen der kurzfristigen Mortalität ergeben Untersuchungen zur Langzeitprognose

weniger eindeutige Ergebnisse und belegen einen Anstieg der Mortalität auch nach zerebralen Ischämien[23, 83, 118].

Bezüglich der ätiologieabhängigen Intubations- und Pneumonieraten ist die Datenlage schwach und Studien sind schwer zu finden, auch hier schließt jedoch unser Studiendesign beatmungsassoziierte Pneumonien aus. Zu den Indikationen einer endotrachealen Intubation zählen vor allem ein reduzierter Bewusstseinszustand sowie Atem- und Schluckstörungen sowie fehlende Hirnstammreflexe mit der Gefahr einer Aspiration, die als Folge bzw. Ausdruck schwerster neurologischer Symptome nach einem Insult auftreten können. Bushnell et al. analysierten 1999 Intubationen an Schlaganfallpatienten und konnten u. a. aufzeigen, dass im Vergleich Patienten mit hämorrhagischen Insulten häufig klinisch schwerer betroffen sind (hier anhand des Glasgow-Coma-Scales gemessen)[17]. Eine ähnlich Beobachtung lieferte auch die bereits erläuterte Studie von Jorgensen et al.[56]. Eine gesteigerte Intubationsrate lässt sich hier wohl möglich durch die ausgeprägteren neurologischen Symptome bei intrazerebralen Blutungen bzw. Subarachnoidalblutungen erklären. Auch Studien über die Zusammenhänge von infektionsbedingten Komplikationen wie Pneumonien oder sonstigen Infektionen sind schwer zu finden. Dennoch lassen sich möglicherweise diesbezügliche Ergebnisse analog zu den Ergebnissen der Intubations- und Mortalitätsraten erklären. Für keinen der genannten Endpunkte konnte sich die Infarktätiologie in den Regressionsanalysen als unabhängiger Prädiktor erweisen, dennoch konnten zum Teil hoch signifikante Korrelationen nachgewiesen werden. Es ist daher anzunehmen, dass vor allem die Schwere der neurologischen Symptome in Korrelation zur Infarktätiologie steht und bei Patienten mit hämorrhagischen Infarkten besonders ausgeprägt ist. Vergleiche der medianen NIH-SS-Werte der verschiedenen Ätiologiegruppen in unserem Kollektiv zeigen ebenfalls deutlich schwerere Symptome unter Patienten mit hämorrhagischen Insulten (medianer NIH-SS: 9 Punkte) im Vergleich zu Patienten mit ischämischen Insulten (medianer NIH-SS: 3,5 Punkte). Durch eine, einer schwereren Grunderkrankung folgende, kompliziertere stationäre Behandlung ließe sich so die Häufung von Intubationen, Pneumonien und auch sonstigen Infektionen im Verlauf erklären.

In verschiedenen Studien konnten zudem Unterschiede in der Art und Häufigkeit bestimmter Komplikationen nach zerebralen Ischämien dargestellt werden, ohne jedoch Pneumonien oder sonstige Infektionen zu untersuchen. Dabei wurde insbesondere der Einfluss der Ätiologie auf die Infarktmortalität deutlich und kardioembolische Infarkte als prognostisch besonders ungünstig aufgezeigt [28, 43, 68, 95]. Auch in unserer Studie fanden wir bei Patienten mit

kardioembolischen Infarkten eine erhöhte Mortalität, die jedoch nicht statistisch signifikant war ($p=0,051$). Ferner konnten Aslanyan et al. 2004 in einer Untersuchung zwar den Schlaganfallssubtyp als Prädiktor für das Auftreten von Pneumonien aufzeigen; hier zeigte sich bei der weiteren Analyse der Studie jedoch, dass sich die Bezeichnung Subtyp hier auf die Infarktlokalisierung bezieht[8]. Weitere Studien über die Pneumonieraten unter Patienten mit ischämischen Insulten unterschiedlicher Ätiologie sind selten. Dennoch stellen Harnwegsinfekte und Pneumonien noch immer zwei der häufigsten Komplikationen nach zerebralen Insulten mit signifikantem Einfluss auf die Patientenmorbidity und Mortalität dar[8, 17, 74]. Unsere Ergebnisse können helfen, das individuelle, ätiologieabhängige Risikoprofil dieser Patienten besser zu evaluieren, dazu sind jedoch weitere Untersuchungen auch an größeren Patientenkollektiven notwendig.

4.8 Infarktgröße und-lokalisierung

Die Infarktgröße korrelierte in unserer Studie signifikant mit der Häufigkeit von Intubationen ($p<0,001$) und der Verschlechterung der klinisch-neurologischen Symptome im Beobachtungszeitraum ($p=0,0048$). Ferner fanden wir signifikante Zusammenhänge zum Auftreten von Pneumonien ($p<0,001$), Harnwegsinfekten ($p=0,0126$) und sonstigen Infektionen ($p=,0013$). In den multiplen Regressionsanalysen konnte die Infarktgröße als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Intubationsrate (OR=1,8644; 95% CI, 1,4647-2,3731, $p<0,001$) sowie für eine häufigere klinisch-neurologische Verschlechterung während des Beobachtungszeitraums (OR=2,0299; 95% CI, 1,3349-3,0866, $p<0,001$) und für das Auftreten von Pneumonien (OR=1,16881; 95% CI, 1,3388-2,1285, $p<0,001$) identifiziert werden.

In vorherigen Studien wurde die prognostische Aussagekraft der Infarktgröße und weiterer radiologischer Befunde in der kranialen Bildgebung vielfach untersucht. Dabei wurden sowohl unterschiedliche technische Verfahren der CT- und MRT-Diagnostik als auch radiologische Befunde zu verschiedenen Zeitpunkten nach zerebralen Insulten analysiert. Hier konnte die prognostische Relevanz dieser Befunde bezüglich unterschiedlicher Parameter (u. a. Outcome, Mortalität, Ausprägung und Zunahme neurologischer Symptome, etc.) aufgezeigt werden[1, 49, 73, 76, 88, 90].

Eine Zunahme der neurologischen Symptome stellt eine der häufigsten Komplikationen (in 12-42% der Fälle) nach zerebralen Insulten dar und erhöht sowohl die Morbidity als auch die Mortalität der betroffenen Patienten. Obschon zahlreiche Risikofaktoren analysiert werden

konnten, die mit einer Zunahme der Symptome assoziiert sind, sind die zugrunde liegenden Pathomechanismen nicht abschließend aufgeklärt. Verschiedene Theorien beschreiben einen sukzessiven Untergang der Penumbra, die Entwicklung eines Hirnödems oder die Progression bzw. Neuentstehung zerebraler Thromben als mögliche Ursache[58]. Die von uns gefundenen Korrelationen zwischen der Infarktgröße und der Zunahme der klinisch-neurologischen Symptome im Verlauf wurde auch in anderen Untersuchungen beschrieben. Bereits 1995 konnten Toni D et al. nachweisen, dass bei Patienten mit ischämischen Insulten mit klinisch-neurologischer Verschlechterung während der stationären Behandlung signifikant häufiger Infarkte mit raumfordernden Eigenschaften in der initialen CT-Diagnostik nachgewiesen worden waren und zeigten diese sogar als positive Prädiktoren auf[128]. Umgekehrt fanden sich bei fehlenden hypodensen Läsionen bzw. raumfordernden Eigenschaften zerebraler Ischämien signifikant häufiger Verbesserungen der klinisch-neurologischen Symptome innerhalb der ersten 48 Stunden nach der stationären Aufnahme; das Fehlen von hypodensen Infarktlesionen konnte hier sogar als positiver Prädiktor ermittelt werden[127]. Dávalos et al. fanden ähnliche Ergebnisse und zeigten signifikante Korrelationen zwischen radiologischen Befunden und der Zunahme neurologischer Symptome in der Frühphase der Behandlung. Die Frühphase wurde von Dávalos als die initialen 24 Stunden nach der stationären Aufnahme definiert. Hier fiel auf, dass neben weiteren Infarktzeichen im initialen CT das Vorliegen von fokalen, hypodensen Infarktarealen ein Prädiktor für eine neurologische Verschlechterung in der Frühphase war. CT-Befunde, die am Ende der Frühphase gefunden wurden, korrelierten ebenfalls mit der Symptomentwicklung. Es korrelierten in diesem Fall u. a. sowohl die Infarktgröße (größer oder kleiner als 33% des Stromgebietes der A. cerebri media) als auch das Vorliegen einer Hirnschwellung und hämorrhagischer Infarkttransformierung mit der Zunahme der neurologischen Symptome. Eine hämorrhagische Transformierung eines ischämischen Insultes sowie eine Infarktgröße über 33% des Medialstromgebietes konnten sogar als unabhängige Prädiktoren identifiziert werden[27]. Christensen et al. untersuchten 2002 die Ursachen und Zusammenhänge einer frühen Zunahme der klinisch-neurologischen Symptome und konnten ebenfalls deutlich häufiger große ischämische Infarkte in den initialen CT-Bildern der betroffenen Patienten nachweisen. Dabei wurde ein Beobachtungszeitraum von 72 Stunden nach stationärer Aufnahme gewählt. Auch für die Verschlechterung nach mehr als 72 Stunden ergab sich bezüglich der Befunde aus später durchgeführten CT-Aufnahmen (Tag 5-9) ein ähnlicher Trend[22].

Weitere Untersuchungen ergaben ähnliche Zusammenhänge neben der CT-Diagnostik auch für MR-tomographische Befunde. Kalowska et al. untersuchten die Progression ischämischer Insulte anhand von MR-Befunden (diffusions- und perfusionsgewichtet sowie MR-angiographisch). Hier konnte bei lakunären Infarkten eine Korrelation der Infarktgröße mit der Infarktprogression nachgewiesen werden. Alle Patienten mit einer Infarktgröße von über $1,5\text{cm}^3$ in den diffusionsgewichteten MR-Sequenzen zeigten zudem einen progredienten Infarktverlauf, in den Regressionsanalysen wurde die Infarktgröße jedoch nicht als unabhängiger Prädiktor bestätigt. Dieser Zusammenhang wurde nicht bei größeren, territorialen Infarkten gefunden[58]. Terasawa et al. untersuchten die Zusammenhänge von Infarktgrößen im MRT und der Zunahme neurologischer Symptome bei zerebraler Mikroangiopathie. Auch hier fanden sich signifikant größere Infarkte bei den Patienten mit klinisch-neurologischer Verschlechterung sowohl in der initialen als auch in der folgenden diffusionsgewichteten MR-Sequenz. Auch die Zunahme des Infarktvolumens war in diesem Kollektiv größer[121].

Bezüglich der Infarktgröße bei hämorrhagischen Insulten sind Studien seltener, dennoch zeigten auch hier Patienten mit Zunahme der neurologischen Symptome signifikant häufiger größere Läsionen und Anzeichen von raumfordernden Aspekten in der initialen CT-Bildgebung[82].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die durch uns aufgezeigten Ergebnisse auch in anderen Studien bestätigt wurden. Unsere Beobachtungen zeigen einen direkten Zusammenhang zwischen der Infarktgröße und einer klinisch-neurologischen Verschlechterung. Ob aus dieser Beobachtung pathogenetische Rückschlüsse, z. B. im Sinne eines vergrößerten Infarktvolumens nach Untergang der Penumbra gezogen werden können, bleibt ungeklärt. Dennoch bestätigen unsere Ergebnisse die Datenlage anderer Studien und können helfen, das individuelle Risikoprofil der betroffenen Patienten besser abschätzen zu können.

Studien, die die Korrelationen weiterer Komplikationen (Pneumonien, Harnwegsinfekte und sonstige Infektionen) sowie die Intubationshäufigkeit in Zusammenhang mit der Infarktgröße untersucht haben, sind selten. Minnerup et al. konnten in einer Untersuchung an Patienten mit ischämischen Insulten eine kleine Läsionsgröße ($<1,5\text{cm}$) als unabhängigen Prädiktor für ein vermindertes Risiko für Harnwegsinfektionen und Pneumonien aufzeigen. Ein großes Infarktareal ($>5\text{cm}$ bzw. über $1/3$ des A. cerebri media-Stromgebietes) konnte hier zudem als

unabhängiger Prädiktor für ein erhöhtes Pneumonierisiko identifiziert werden[87]. Darüberhinaus lassen sich unsere Beobachtungen möglicherweise durch eine schwerere, klinisch-neurologische Symptomatik bei Patienten mit großen Infarktläsionen in der radiologischen Diagnostik erklären. Dieser Zusammenhang konnte bereits in zahlreichen Studien aufgezeigt werden[1, 13, 73]. Ausgeprägtere Symptome hätten längere und komplexere Behandlungen zur Folge, die das Auftreten von Komplikationen im Verlauf begünstigen könnten. Zudem könnten durch stärkere Symptome häufiger Intubationsindikationen (Aspirationsgefahr bei nachlassenden Hirnstammreflexen, respiratorische Insuffizienz, Vigilanzminderung) entstehen, die die von uns beschriebene Korrelation zwischen Infarktgröße und Intubationshäufigkeit erklären könnten. Auch hier könnten unsere Ergebnisse helfen, das erhöhte Risiko für Infektionen bei Patienten mit größeren Infarkten besser einschätzen zu können. Über eine bessere Einschätzung des individuellen Risikos könnte eine gezieltere Überwachung der betroffenen Patienten sowie eine suffiziente Prophylaxe dieser Komplikationen die Morbidität und Mortalität nach zerebralen Insulten dauerhaft senken[8].

Infarktlokalisierung

Im Gegensatz zu Untersuchungen anderer Autoren zeigte die Infarktlokalisierung in unserer Analyse keine signifikante Korrelation zu den untersuchten Endpunkten. Der Grund für diese Beobachtung ist nicht eindeutig erklärbar, zumal lokalisationsabhängige Komplikationen unter Berücksichtigung anatomisch-funktioneller Zusammenhänge zu erwarten wären. So konnten Bamford et al. bereits 1999 eine erhöhte Mortalität bei Infarkten im Stromgebiet der A. cerebri anterior (ACA) sowie eine deutlich bessere Prognose bei Infarkten im A. cerebri posterior-Stromgebiet (PCA) aufzeigen. Patienten mit partiellen Infarkten im ACA-Versorgungsgebiet hatten zudem ein erhöhtes frühes Reinfarktisiko, wobei dieser Zeitraum nicht genauer angegeben wird. Patienten mit Läsionen im PCA-Stromgebiet hatten hingegen ein erhöhtes Risiko für spätere rezidivierende Infarkte (innerhalb eines Jahres nach dem Primärinsult)[10]. Weitere Studien zeigen die Zusammenhänge von Läsionslokalisierung und Mortalität auch bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen. Smajlovic et al. fanden erhöhte 30-Tages-Mortalitätsraten bei Patienten mit Blutungen im Bereich des Hirnstamms sowie bei multilobären Läsionen und konnten letztere sogar als unabhängigen Prädiktor identifizieren[111]. Auch im Langzeitverlauf konnte der Einfluss der Lokalisation auf die Sterblichkeit nach intrazerebralen Blutungen gezeigt werden[90]. Es ist zu vermuten, dass vor

allem die Unterschiede der Beobachtungszeiträume sowie die geringen Fallzahlen die differierenden Ergebnisse zu unserer Studie bedingen. Während bei Bamford et al. weder für die Ermittlung der Mortalität noch der frühen Reinfarkte ein Zeitraum angegeben wird, wird dieser bei Smajlovic et al. auf 30 Tage festgelegt, was deutlich länger ist als unser Beobachtungsintervall. Zusätzlich finden sich zwischen unserer Analyse und der von Smajlovic et al. deutliche Unterschiede im Studiendesign, bezüglich der Größe des untersuchten Kollektivs (734 vs. 352 Studienteilnehmer) und auch in der Mortalität (9 vs. 147 Patienten).

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnten zudem Sumer et al. Zusammenhänge zwischen der Zunahme der neurologischen Symptome und der Infarktlokalisierung nachweisen. Eine Infarktlokalisierung im PCA-Versorgungsgebiet konnte hier u. a. als unabhängiger Prädiktor für eine Zunahme der klinisch-neurologischen Symptome im Beobachtungszeitraum dargestellt werden[117].

Während Daten über lokalisationsabhängige Intubationsraten bei Schlaganfallpatienten selten sind, finden sich jedoch Untersuchungen über die Gefahr von Schluckstörungen und Aspiration in Korrelation zum Infarktort. Daniels et al. konnten 1999 aufzeigen, dass diese deutlich häufiger bei Infarkten im ACA-Stromgebiet gegenüber Infarkten im PCA-Versorgungsgebiet auftraten[26]. Ähnlich dazu konnten Aslanyan et al. nachweisen, dass Patienten mit Infarkten im Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior signifikant häufiger im Beobachtungszeitraum an Pneumonien erkrankten, eine entsprechende Infarktlokalisierung konnte hier sogar als unabhängiger Prädiktor für Pneumonien aufgezeigt werden[8]. Weimar et al. konnten ebenfalls eine signifikante Häufung von Pneumonien bei Patienten mit Infarkten im ACA-Stromgebiet nachweisen, weiterhin konnte ein ähnlicher Trend auch für Infarkte im Versorgungsgebiet der A. cerebri media gezeigt werden[135]. Im Gegensatz zu unserer Analyse wurden bei beiden Studien als Beobachtungszeiträume die ersten sieben Tage der stationären Behandlung gewählt. Aktueller Studien zeigen zudem keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Infarktlokalisierung und dem Auftreten von Pneumonien in der Frühphase zerebraler Insulte[87]. Als kritisch bleibt weiterhin zu bewerten, dass isolierte Infarkte im Stromgebiet der A. cerebri anterior im Vergleich zu anderen Infarktlokalisationen selten sind und bei daraus resultierenden kleineren Fallzahlen Übertragungen auf größere Patientenkollektive schwierig sind. Untersuchungen anderer Autoren bezüglich der Häufigkeit von Harnwegsinfektionen in Abhängigkeit der Infarktlokalisierung ergaben ähnliche Ergebnisse

wie unsere. Auch hier konnte keine Korrelation zwischen der Lokalisation zerebraler Insulte und dem Auftreten von Harnwegsinfektionen gefunden werden[38].

Die Infarktlokalisierung zeigte in unserer Analyse ebenfalls keinen Einfluss auf die Herzinfarktrate. Die kardialen Einflüsse zerebraler Insulte konnten bereits aufgezeigt werden und geben Hinweise darauf, dass vor allem Infarkte im Bereich des rechten MCA-Stromgebietes (hier v. a. der Inselrinde) signifikante Auswirkungen auf die Herzfrequenz und deren Variabilität haben[124]. Letztere wurde bereits in verschiedenen Studien als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität nach zerebralen Insulten identifiziert[45, 75].

Bezüglich der Infektionsraten in Abhängigkeit der Infarktlokalisierung ergeben sich bisweilen unterschiedliche Ergebnisse. Während in einigen Untersuchungen eine Korrelation zwischen Lokalisation und Infektionsraten aufgezeigt werden konnte, widerlegt eine aktuelle Studie diesen Zusammenhang an einem Kollektiv von fast 600 Patienten nach einem zerebralen Insult und bestätigt damit unsere Ergebnisse[8, 10, 87, 109, 134]. Es fällt schwer, eine abschließende Erklärung zu geben, warum die Ergebnisse unserer Studie keine Korrelation zwischen den untersuchten Parametern und den Endpunkten aufzeigten. Da die Infarktlokalisierung aus den radiologischen Befunden bzw. den CT- oder MRT-Bildern gut zu ermitteln war und die Registrierung der Endpunkte im Rahmen anderer untersuchter Zusammenhänge ebenfalls suffizient erfolgte, müssen andere Gründe existieren. Die Differenzen zu den Ergebnissen anderer Studien könnten zum Teil auf den unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen resultieren.

4.9 Richtwertabweichungen

Blutdruckabweichungen

Wir fanden Korrelationen zwischen Abweichungen von den Referenzbereichen des systolischen und diastolischen Blutdruckes und verschiedenen Endpunkten. Patienten mit Abweichungen vom Referenzbereich des Blutdruckes hatten signifikant häufiger Harnwegsinfekte als Patienten im Vergleichskollektiv (n=15% vs. n=9%, p=0,016). In multiplen Regressionsanalysen konnte eine Abweichung des systolischen oder diastolischen Blutdruckes als positiver Prädiktor für das Auftreten von Harnwegsinfekten im Beobachtungszeitraum identifiziert werden (OR=1,6255; 95% CI, 0,9889-2,6720, p=0,0554). Zusätzlich fanden wir eine hochsignifikante Häufung von Pneumonien im Kollektiv der Patienten mit

Blutdruckabweichungen ($p < 0,001$), diese konnten zudem auch als positiver Prädiktor für das Auftreten von Pneumonien aufgezeigt werden (OR=2,921, 95% CI, 1,3276-4,0336, $p=0,0031$). Weiterhin traten Herzinfarkte in der Patientengruppe mit Blutdruckabweichungen signifikant häufiger auf ($p=0,048$).

Die Festlegung eines Referenzbereiches des systolischen und diastolischen Blutdruckes in der Frühphase zerebraler Insulte wird noch immer viel diskutiert und war Gegenstand zahlreicher Studien. Dennoch werden ähnliche Grenzen dieses Referenzbereiches in verschiedenen internationalen Richtlinien angegeben und wurden auch in unserer Untersuchung herangezogen[1, 47-49, 125]. Die Folgen oberer und auch unterer Abweichungen des Blutdruckes konnten bereits in verschiedenen Studien mit teils unterschiedlichen Ergebnissen dargestellt werden. Niedrige systolische Blutdruckwerte korrelierten in einer Studie von Jorgensen et al. signifikant mit einer Progression zerebraler Insulte, wohin gegen dieser Trend in unserer Studie nicht nachgewiesen wurde ($p=0,164$)[55], was vermutlich durch eine sehr geringe Rate von rekurrenten Infarkten in unserem Kollektiv bedingt ist (0,82% des Kollektivs bzw. 6 Patienten). Leonardi-Bee et al. konnten 2002 einen ähnlichen Einfluss des systolischen Blutdruckes aufzeigen. In einer Studie an über 17000 Patienten konnte dargestellt werden, dass ein systolischer Blutdruck von 150 mmHg mit einer geringen Komplikationsrate verbunden ist. Abweichungen unterhalb des Referenzbereiches erhöhten hier vor allem die Mortalität innerhalb der ersten 14 Tage nach Insult sowie die 6-Monats-Mortalität, die Überschreitung dieses Wertes korrelierte zudem signifikant mit einer erhöhten Mortalität nach sechs Monaten. Weiterhin fanden Leonardi-Bee et al. ein erhöhtes Risiko für rekurrente ischämische Insulte mit steigendem systolischen Blutdruck, wohin gegen keine Korrelation zum Auftreten hämorrhagischer Infarkte oder der Gesamtzahl der ischämischen und hämorrhagischen Insulte gefunden wurde. Ein niedriger systolischer Blutdruck konnte hier zusätzlich als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte kardial-bedingte Mortalität aufgezeigt werden[69]. Im Vergleich hierzu führten wir in unserer Analyse keine Unterscheidung zwischen ischämischen oder hämorrhagischen Reinsulten durch und fanden ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Verletzungen des Blutdruckreferenzbereichs und dem Auftreten erneuter ischämischer oder hämorrhagischer Insulte im Verlauf. In Anlehnung an die Ergebnisse von Leonardi et al. konnten wir zusätzlich wie oben beschrieben eine erhöhte Rate von Herzinfarkten im Kollektiv der Patienten mit Blutdruckverletzungen feststellen.

In weiteren Analysen wird der Einfluss von systolischen Blutdruckabweichungen auf eine Aggravation der neurologischen Verschlechterung, des Outcomes und der Mortalität dargestellt. In der Arbeit von Castillo et al. wird zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwendung antihypertensiver Medikation und einem schlechteren neurologischen Outcome aufgezeigt, was auch 2008 von Ritter et al. gezeigt werden konnte[19, 100]. Weiterhin scheinen Blutdruckabweichungen auch die Langzeitfolgen von Insulten bezüglich des Outcomes sowie der Mortalität negativ zu beeinflussen[114].

Die von uns gefundenen Korrelationen zwischen Infektionen (Pneumonien und Harnwegsinfekte) und Verletzungen der Blutdruckreferenzbereiche können unterschiedlich interpretiert werden. Zwar konnten Blutdruckabweichungen für beide Endpunkte als unabhängige Prädiktoren identifiziert werden, dennoch ist es wahrscheinlich, dass hier ein Zusammenhang über den Schweregrad des zerebralen Insultes ursächlich ist. Der in unserer Untersuchung verwendete NIH-SS-Score dient vor allem der Evaluation des Schweregrades der klinisch-neurologischen Symptome, Interpretationen im Hinblick auf die Schwere des gesamten klinischen Zustandes des Patienten anhand des Punktwertes sind jedoch nur eingeschränkt möglich. Studien, die einen (unabhängigen) Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Pneumonien oder Harnwegsinfekten mit Abweichungen vom Blutdruckreferenzbereich untersuchen oder zeigen, konnten zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit nicht gefunden werden. Demgegenüber konnte wie bereits erwähnt der immunsuppressive Einfluss zerebraler Insulte über eine Beeinflussung der Exkretion pro- und antiinflammatorischer Mediatoren in verschiedenen Studien belegt werden (s. 4.6)[21, 36]. Hierdurch könnten erhöhte Infektionsraten besonders bei neurologisch und klinisch schwer betroffenen Patienten erklärt werden. Ob die von uns gefundenen Zusammenhänge zwischen Blutdruckabweichungen und Pneumonien bzw. Harnwegsinfekten in dieses Modell einzuordnen sind oder als zufällige Ergebnisse zu interpretieren sind, bleibt im Hinblick auf die Methoden unserer Arbeit schwer zu beurteilen und sollte daher in weiteren Studien analysiert werden.

Herzfrequenzabweichungen

Eine Abweichung von den Referenzbereichen der Herzfrequenz korrelierte in unserer Studie deutlich mit dem Auftreten von Herzinfarkten und sonstigen Infektionen ($p=0,020$ und $p=0,0170$). Abweichungen von den Richtwerten der Herzfrequenz konnten zudem als positiver

Prädiktor für das Auftreten von Herzinfarkten dargestellt werden (OR=8,6252; 95% CI, 1,6696-44,5575, p=0,0101).

In verschiedenen internationalen Richtlinien werden im Gegensatz zum Blutdruck keine Referenzbereiche der Herzfrequenz angegeben, dennoch wird studienübergreifend von einer engen Verknüpfung von Insulten und kardiovaskulären Komplikationen berichtet. Letztere seien vor allem Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern sowie myokardiale Ischämien, richtlinienübergreifend wird daher auch die Durchführung eines Monitorings via EKG empfohlen. Pathogenetisch lässt sich die erhöhte Herzinfarktrate v. a. durch eine Steigerung des myokardialen Sauerstoffbedarfes bei einer erhöhten Herzfrequenz erklären, negative Abweichungen vom Referenzbereich (Bradykardie unter 40 Schläge/ min) könnten ebenfalls eine hämodynamisch relevante Minderperfusion des Myokards zur Folge gehabt haben. Ätiologisch wird, wie bereits beschrieben, eine infarktbedingte sympathoadrenerge Kopplung mit einer konsekutiv vermehrten Freisetzung von Katecholaminen angenommen, welche sowohl den myokardialen Sauerstoffbedarf als auch das Auftreten von tachykarden Herzrhythmusstörungen fördern[1, 12, 47-49, 125]. Ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nach einem Schlaganfall konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden (s. Kapitel 4.4), ohne jedoch Einflüsse der Herzfrequenz näher zu untersuchen[3, 30, 31, 129]. Weiterhin konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass Steigerungen der Variabilität der Herzfrequenz als Prädiktor für eine erhöhte Mortalität nach einem zerebralen Insult verwendet werden können, Untersuchungen über den Einfluss von frequenzstabilen Brady- oder Tachykardien sind jedoch rar[45, 75]. Im Gegensatz dazu finden sich zahlreiche Analysen an Patientenkollektiven mit koronaren Herzerkrankungen, die die Steigerung kardiovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit erhöhter Herzfrequenz nachweisen[91]. Bei einer ähnlichen Pathogenese und Risikofaktoren sind derartige Zusammenhänge auch bei Patienten mit zerebralen Insulten denkbar. Zur abschließenden Beurteilung dieser Hypothese sind jedoch zukünftig weitere Untersuchungen notwendig.

Die von uns gefundenen Zusammenhänge zwischen Tachykardien und dem Auftreten sonstiger Infektionen lassen sich zum einen durch eine Zunahme der Herzfrequenz im Rahmen fieberhafter Infektionen erklären. Ein ähnlicher Zusammenhang findet sich in unseren Analysen daher auch zwischen Pneumonien und Tachykardien (p=0,069). Zum anderen könnte eine erhöhte Infektionsrate auch durch eine infarktbedingte neurohumorale Stimulation bedingt sein. Wie bereits beschrieben könnte eine infarktbedingte Aktivierung der

hypothalamo-hypophysären Achse sowohl zur Freisetzung immunmodulatorischer Mediatoren als auch zu einer gesteigerten sympathoadrenergen Aktivität mit einer vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen führen. Auf Studien, die beide Sachverhalte untersucht haben wurde bereits in vorherigen Abschnitten eingegangen (s. Kapitel 4.1, 4.4. und 4.6)[12, 21, 46, 78]. Über eine entsprechende Kopplung von Immunmodulation- und suppression mit einer vermehrten Freisetzung von Katecholaminen könnten die von uns gefunden Zusammenhänge also ebenfalls erklärt werden.

Abweichungen der kapillären Sauerstoffsättigung

Ein Abfall der kapillären Sauerstoffsättigung unter den Referenzbereich von 93-100% korrelierte in unserer Studie signifikant mit dem Auftreten von Pneumonien ($p=0,001$), in den Regressionsanalysen konnte ein entsprechender Sättigungsabfall jedoch nicht als unabhängiger Prädiktor für Pneumonien aufgezeigt werden.

Die Angabe von Referenzbereichen ist in den Behandlungsempfehlungen und Leitlinien zur Schlaganfalltherapie bisher uneinheitlich oder fehlt bisweilen ganz. Bisher werden hier Zielbereiche der kapillären Sauerstoffsättigung von mindestens 92% bzw. 95% angegeben[1, 49]. Unsere Beobachtung lässt sich gut durch einen Sättigungsabfall durch eine pulmonale Belüftungsstörung im Rahmen einer Pneumonie erklären. Die Erklärung, dass eine vermehrte Intubationsrate unter den hypoxämischen Patienten sukzessive zu einer Erhöhung (beatmungsassoziierter) Pneumonien führt, ist unwahrscheinlich. Eine Intubation wurde in unserer Studie als primärer Endpunkt gewertet und Pneumonien nach einer Intubation somit nicht in die Studie eingeschlossen.

Abweichungen der Körpertemperatur

Wir fanden z. T. hochsignifikante Korrelationen zwischen Abweichungen von der Körpertemperatur und dem Auftreten der Endpunkte Tod ($p=0,001$), Harnwegsinfekt ($p=0,011$) und Pneumonie ($p<0,001$). In multiplen Regressionsanalysen konnte zwar eine Abweichung vom Referenzbereich der Körpertemperatur nicht als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität, aber für das Auftreten von Pneumonien aufgezeigt werden (OR=2,0528, 95% CI, 1,0707-3,9357; $p=0,0303$).

Eine erhöhte Sterblichkeit in unserer Studie ist daher eher als Folge anderer Komplikationen zu sehen (wie z. B. Infektionen). Es müssen hier also ein infektiöses Fieber von einer Hyperthermie anderer Genese unterschieden werden. Fieber als Folge einer Infektion ist

häufig, die Auswirkungen einer Infektion auf die Prognose eines Schlaganfalls wurden bereits erläutert. Verschiedene Studien belegen auf der anderen Seite die Korrelation von Mortalität und erhöhter Körpertemperatur auch unabhängig von Infektionen, besonders unter Patienten mit ischämischen Infarkten, wobei als Referenztemperatur in der Regel Werte zwischen 37,5° und 39°C angegeben werden. Reith et al. konnten bereits 1996 in einer Studie an 390 Schlaganfallpatienten eine erhöhte Mortalität bei Hyperthermie nachweisen und fanden eine erhöhte Körpertemperatur u. a. als unabhängigen prädiktiven Faktor für eine erhöhte Mortalität und Infarktschwere sowie für ein schlechteres Outcome, wobei hier auch Infektzeichen wie Leukozytose und registrierte Infektionen selbst Einfluss in die Regressionsanalysen fanden[98]. Auch in aktuelleren Studien konnte der Zusammenhang zwischen Körpertemperatur und Mortalität aufgezeigt werden[16, 60], wohin gegen dieser Effekt bei intrazerebralen Blutungen weniger ausgeprägt zu sein scheint[119, 130]. Als Ursachen für eine erhöhte Mortalität bei Hyperthermie wird vor allem eine Beeinflussung der Infarktgröße durch eine steigende Körpertemperatur diskutiert. Zusätzlich wird auch eine bei größeren Infarkten zunehmende systemische inflammatorische Reaktion angenommen, die einen Anstieg der Körpertemperatur zur Folge haben könnte. Unter Betrachtung dieser Ergebnisse scheint eine milde Hypothermie zumindest bei Patienten mit ischämischen Insulten eine mögliche Therapieoption zu sein; zur Abschätzung des Einflusses auf hämorrhagische Insulte und der Effekte einer Hypothermie sind jedoch weitere Studien angezeigt[16, 62, 98, 107, 108, 130].

Die Korrelationen zwischen dem Auftreten von Hyperthermien und Harnwegsinfekten bzw. Pneumonien sind höchstwahrscheinlich pathogenetisch durch eine entsprechende Entzündungsreaktion zu erklären, wobei nicht abschließend geklärt werden kann, warum dieser Trend nicht auch beim Endpunkt „Sonstige Infektion“ beobachtet werden konnte ($p=0,103$).

Abweichungen des Blutzuckerspiegels

In unserer Studie korrelierten Abweichungen des Blutzuckerspiegels signifikant mit dem Auftreten von Reinsulten innerhalb des Beobachtungszeitraums ($p=0,006$), zudem fanden wir eine signifikante Korrelation zum Auftreten sonstiger Infektionen ($p=0,011$). In den durchgeführten Regressionsanalysen zeigten sich Blutzuckerabweichungen weiterhin als hochsignifikanter unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Reinfarkten (OR=26,5645; 95%

CI, 1,8050-390,9481, $p=0,0168$) und sonstigen Infektionen($OR=1,9788$; 95% CI, 0,7851-4,9877, $p=0,0105$).

Zahlreiche Studien haben den negativen Einfluss von relevanten Blutzuckerentgleisungen auf die Prognose von Schlaganfallpatienten belegt und eine sorgfältige Blutzuckerkontrolle wird in den verschiedenen Behandlungsempfehlungen beschrieben. Dabei wird als Obergrenze des Referenzbereiches in der Regel ein maximaler Blutzuckerspiegel von 200mg/dl angegeben, eine Grenze zur interventionsbedürftigen Hypoglykämie wird jedoch nicht genau benannt. Eine erhöhte Glukosekonzentration im Serum wird zum einen als Folge eines (prä-)existierenden Diabetes mellitus bzw. einer gestörten Glukosetoleranz als zerebrovaskulärer Risikofaktor angegeben, zum anderen bestätigen Untersuchungen einen Anstieg der Glukosekonzentration auch als unmittelbare, möglicherweise stressbedingte Folge eines Schlaganfalls[1, 47-49, 125]. Die Hyperglykämie in der Akutphase eines Schlaganfalls wurde umfangreich untersucht und deren Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität in zahlreichen Studien belegt[9, 18, 54, 64, 92, 96, 126, 136]. Neben einer Hyperglykämie bei einem bestehendem Diabetes mellitus oder einer gestörten Glukosetoleranz haben insbesondere Blutzuckerentgleisungen bei Nichtdiabetikern einen negativen prognostischen Wert[18, 64]. In den verschiedenen Studien werden dabei z. T. unterschiedliche Ätiologien bzw. Erklärungen für eine schlechtere Prognose der Patienten mit gestörter Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus untersucht und dargestellt. So wird vermutet, dass eine hyperglykämische Stoffwechsellage zu einer Beeinträchtigung der Bluthirnschranke führt und die Bildung eines perifokalen Ödems begünstigt [71]; zudem scheint ein deutlich erhöhter Blutzucker auch eine hämorrhagische Transformierung ischämischer Infarkte zu begünstigen[63]. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass eine vermehrte anaerobe Glykolyse im Infarktgebiet zur Entstehung einer lokalen Azidose mit eventueller Schädigung der Penumbra führt[92]. Ein damit verbundener vermehrter Gewebsuntergang könnte ähnlich wie rezurrente Infarkte für die Vergrößerung des Infarktvolumens verantwortlich sein. Eine Vergrößerung des Infarktareals bei Patienten mit Hyperglykämie konnte in Studien bereits belegt werden, dennoch beziehen sich diese Untersuchungen nicht explizit auf Reinfarkte, bei Baird et al. wird das Auftreten eines rezurrenten Infarktes sogar als Ausschlusskriterium genannt[9, 92]. Sacco et al. konnte 1998 in einer Studie an über 1200 Patienten eine signifikante Erhöhung des Risikos für einen rezurrenten Schlaganfall bei Hyperglykämie auch im Kurzzeitverlauf (30 Tage nach dem initialen Insult) nachweisen[102]. Zudem scheint eine Hyperglykämie bei Schlaganfallpatienten auch im Langzeitverlauf mit einer Erhöhung der Reinfarktrate zu korrelieren. In einer weiteren

Studie von Sacco et al. wurden über 300 Patienten über einen Zeitraum von ca. 3 Jahren untersucht. Ein Glukosespiegel von über 140mg/dl bei Aufnahme korrelierte auch hier signifikant mit dem Auftreten von Reinfarkten (RR=1,7)[103]. Auch Vermeer et al. führten Langzeituntersuchungen zum Einfluss einer gestörten Glukosetoleranz auf das Reinfarkttrisiko bei Schlaganfallpatienten durch. Hier zeigte sich, analog zu unseren Ergebnissen, ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Reinsulten bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (HR=1,8) oder Diabetes mellitus (HR=2,8). Auch konnte hier ein erhöhtes Reinfarkttrisiko bei Hypoglykämie nachgewiesen werden[132]. Im Gegensatz zu unserer Studie erfolgten die Untersuchungen von Vermeer et al. zeitlich jedoch deutlich unterschiedlich. Sowohl der Beobachtungszeitraum als auch die gewählten Messintervalle waren in dieser Studie deutlich länger als in unserer Untersuchung.

Wir fanden weiterhin die oben beschriebenen Zusammenhänge zwischen Abweichungen vom Blutzuckerspiegelreferenzbereich und dem Auftreten von sonstigen Infektionen. Dies liegt möglicherweise in einer höheren Infektionsrate unter Patienten mit Hyperglykämie begründet, die bei Aufnahme einen bereits bekannten oder auch neudiagnostizierten Diabetes mellitus hatten. Zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern wurde bei der Registrierung von Hyper-/Hypoglykämien in unserer Studie nicht unterschieden, dennoch zeigten sich bei der Einzelfaktoranalyse des Risikofaktors „Diabetes mellitus“ keine signifikante Häufung von Infektionen. Letzteres spricht also eher gegen eine mangelnde Immunkompetenz bei vorliegendem Diabetes mellitus in unserem Kollektiv. Nimmt man eine verminderte Immunkompetenz unter Diabetikern dennoch als Ursache für die Korrelation zur Infektionsrate an fällt weiterhin auf, dass Abweichungen vom Blutzuckerspiegel in unserer Untersuchung nicht mit dem Auftreten anderer, infektionsbedingter Komplikationen im Beobachtungszeitraum korrelierten. So konnten durch uns weder eine signifikante Häufung von Pneumonien, ($p=0,051$) noch von Harnwegsinfekten ($p=1,000$) bei Patienten mit Blutzuckerabweichungen gefunden werden, wobei bezüglich des Auftretens von Pneumonien dennoch ein Trend zu erkennen ist. Demgegenüber sind Studien, die eine Zunahme von Infektionen bei Diabetes mellitus zeigen (bei Aufnahme bekannt oder auch neu diagnostiziert) häufig. Matz et al. konnten eine signifikante Häufung von Pneumonien und Harnwegsinfektionen unter Patienten mit Diabetes oder einer gestörten Glukosetoleranz nachweisen[81]. Diabetes mellitus war auch in einer Untersuchung von Aslanyan et al. unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Pneumonien[8].

Neben einer Erhöhung infektionsbedingter Komplikationen scheinen hypo-, insbesondere jedoch hyperglykämische Blutzuckerspiegel über die beschriebenen Pathomechanismen einen deutlichen Einfluss auf das Outcome nach einem zerebralen Insult zu nehmen. Auffällig ist in diesem Zusammenhang das durch uns nachgewiesene, erheblich erhöhte Reinfarktisiko unter den betroffenen Patienten, welches die Wichtigkeit einer sorgfältigen Blutzuckereinstellung unter Schlaganfallpatienten verdeutlicht.

5. Fazit

Abschließend bleibt festzuhalten, dass unsere Analysen eine Vielzahl bereits bekannter Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren oder Prädiktoren und Komplikationen bestätigen konnten. Zudem konnten wir auch neue und selten untersuchte Zusammenhänge aufzeigen und einen Ansatz bieten, die Ergebnisse anderer Studien möglicherweise neu zu evaluieren. Ziel unserer Arbeit war es, neue Grundlagen für diese Diskussion zu liefern und bestehende Zusammenhänge schärfer darzustellen. Ein besseres Verständnis von Komplikationen und ihrer Risikofaktoren könnte in der Zukunft helfen, die Behandlung von Schlaganfallpatienten nachhaltig zu optimieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ (2003) *Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association*. Stroke 4: 1056-83
2. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd (1993) *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke 24 (1): 35-41
3. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, Awad IA, Cerqueria MD, Fayad P, Taubert, KA (2003) *Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke 9: 2310-22
4. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG (2002) *Transient ischemic attack--proposal for a new definition*. N Engl J Med 21: 1713-6
5. Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, Friger M, Zeller L, Danon A (2004) *Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis*. Circulation 7: 880-5
6. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E (1996) *Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med 18: 1342-9
7. Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern (2003) *Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen*. Deutsches Ärzteblatt 100: A 3335 - 3338
8. Aslanyan S, Weir CJ, Diener HC, Kaste M, Lees KR (2004) *Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial*. Eur J Neurol 1: 49-53
9. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM (2003) *Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome*. Stroke 9: 2208-14
10. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C (1991) *Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction*. Lancet 8756: 1521-6
11. Baptista MV, van Melle G, Bogousslavsky J (1999) *Prediction of in-hospital mortality after first-ever stroke: the Lausanne Stroke Registry*. J Neurol Sci 2: 107-14
12. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ (2007) *Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke*. Cerebrovasc Dis 4: 260-6
13. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Yang Q, Gerraty RP, Jolley D, Donnan GA, Tress BM, Davis SM (1998) *Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI*. Neurology 2: 418-26
14. Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, Meves S, Heuschmann P, Böhner J, Neundörfer B, Hense HW, Büttner T (1999) *The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales*. Fortschr Neurol Psychiatr. 67: 81-93

15. Blanco M, Rodriguez-Yanez M, Sobrino T, Leira R, Castillo J (2005) *Platelets, inflammation, and atherothrombotic neurovascular disease: the role of endothelial dysfunction*. *Cerebrovasc Dis* 32-9
16. Boysen G, Christensen H (2001) *Stroke severity determines body temperature in acute stroke*. *Stroke* 2: 413-7
17. Bushnell CD, Phillips-Bute BG, Laskowitz DT, Lynch JR, Chilukuri V, Borel CO (1999) *Survival and outcome after endotracheal intubation for acute stroke*. *Neurology* 7: 1374-81
18. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC (2001) *Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview*. *Stroke* 10: 2426-32
19. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A (2004) *Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome*. *Stroke* 2: 520-6
20. Chamorro A (2004) *Role of inflammation in stroke and atherothrombosis*. *Cerebrovasc Dis* 1-5
21. Chamorro A, Urra X, Planas AM (2007) *Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression*. *Stroke* 3: 1097-103
22. Christensen H, Boysen G, Johannesen HH, Christensen E, Bendtzen K (2002) *Deteriorating ischaemic stroke. cytokines, soluble cytokine receptors, ferritin, systemic blood pressure, body temperature, blood glucose, diabetes, stroke severity, and CT infarction-volume as predictors of deteriorating ischaemic stroke*. *J Neurol Sci* 1-2: 1-7
23. Christensen MC, Munro V (2008) *Ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: the latest evidence on mortality, readmissions and hospital costs from Scotland*. *Neuroepidemiology* 4: 239-46
24. Clearfield MB (2005) *C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease*. *J Am Osteopath Assoc* 9: 409-16
25. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M (2004) *Transient ischemic attacks are more than "ministrokes"*. *Stroke* 11: 2453-8
26. Daniels SK, Foundas AL (1999) *Lesion localization in acute stroke patients with risk of aspiration*. *J Neuroimaging* 2: 91-8
27. Davalos A, Toni D, Iweins F, Lesaffre E, Bastianello S, Castillo J (1999) *Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) I*. *Stroke* 12: 2631-6
28. De Jong G, van Raak L, Kessels F, Lodder J (2003) *Stroke subtype and mortality. a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct*. *J Clin Epidemiol* 3: 262-8
29. Devaraj S, Singh U, Jialal I (2009) *The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis*. *Clin Chem* 2: 229-38
30. Dharmoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS (2006) *Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study*. *Neurology* 5: 641-6
31. Dharmoon MS, Tai W, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL, Elkind MS (2007) *Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study*. *Stroke* 6: 1752-8
32. Di Angelantonio E, Fiorelli M, Toni D, Sacchetti ML, Lorenzano S, Falcou A, Ciarla MV, Suppa M, Bonanni L, Bertazzoni G, Aguglia F, Argentino C (2005) *Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischaemic stroke*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1: 76-81

33. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CD, Giroud M, Rudd A, Ghetti A, Inzitari D (2003) *Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry*. Stroke 5: 1114-9
34. Di Napoli M, Papa F, Bocola V (2001) *C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor*. Stroke 4: 917-24
35. Di Napoli M, Papa F, Bocola V (2001) *Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke*. Stroke 1: 133-8
36. Dziedzic T (2008) *Clinical significance of acute phase reaction in stroke patients*. Front Biosci 2922-7
37. Erben N, Alpat SN, Kartal ED, Ozgunes I, Usluer G (2009) *Analysis of the risk factors in nosocomial urinary tract infections and effect of urinary catheter use on distribution of the causative agents*. Mikrobiyol Bul 1: 77-82
38. Ersoz M, Ulusoy H, Oktar MA, Akyuz M (2007) *Urinary tract infection and bacteriuria in stroke patients: frequencies, pathogen microorganisms, and risk factors*. Am J Phys Med Rehabil 9: 734-41
39. Evers SM, Struijs JN, Ament AJ, van Genugten ML, Jager JH, van den Bos GA (2004) *International comparison of stroke cost studies*. Stroke 5: 1209-15
40. Fields LB (2008) *Oral care intervention to reduce incidence of ventilator-associated pneumonia in the neurologic intensive care unit*. J Neurosci Nurs 5: 291-8
41. Foerch C, Kessler KR, Steckel DA, Steinmetz H, Sitzler M (2004) *Survival and quality of life outcome after mechanical ventilation in elderly stroke patients*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 7: 988-93
42. Glader EL, Stegmayr B, Norrving B, Terent A, Hulter-Asberg K, Wester PO, Asplund K (2003) *Sex differences in management and outcome after stroke: a Swedish national perspective*. Stroke 8: 1970-5
43. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001) *Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank*. Stroke 11: 2559-66
44. Grehl H, Reinhardt F (2008) *Ischämische Erkrankungen des ZNS*. In: Grehl H, Reinhardt F (Hrsg) *Checkliste Neurologie*. Thieme Verlag KG, Stuttgart, 4. Aufl. S. 304-337
45. Gujjar AR, Sathyaprabha TN, Nagaraja D, Thennarasu K, Pradhan N (2004) *Heart rate variability and outcome in acute severe stroke: role of power spectral analysis*. Neurocrit Care 3: 347-53
46. Hachinski VC, Smith KE, Silver MD, Gibson CJ, Ciriello J (1986) *Acute myocardial and plasma catecholamine changes in experimental stroke*. Stroke 3: 387-90
47. Hacke W, Bode C, Busse O, Diener HC, Grau A, Grond M, Hamann G, Hennerici M, Hufschmidt A, Ringelstein EB, Ringleb P, Heller M. *Ischämischer Schlaganfall: Akuttherapie*. <http://www.dgn.org/59.0.html> (abgerufen am 01.03.2009)
48. Hacke W, Kaste M, Olsen TS, Bogousslavsky J, Orgogozo JM for the EUSI Executive Committee (2000) *Acute Treatment of Ischemic Stroke*. Cerebrovascular Diseases 10: 22-33
49. Harold PA Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijedicks EFM (2007) *Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke 38: 1669-1674
50. Hays A, Diringer MN (2006) *Elevated troponin levels are associated with higher mortality following intracerebral hemorrhage*. Neurology 9: 1330-4

51. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M, Wolfe CD (2009) *Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century*. Stroke 5: 1557-63
52. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RW, Rother J, Buecker-Nott HJ, Berger K (2004) *Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group*. Arch Intern Med 16: 1761-8
53. Hof H, Dörries R (2005) *Diagnostik*. In: Bob A, Bob K (Hrsg) *Duale Reihe - Medizinische Mikrobiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Aufl. S. 17-18
54. Idicula TT, Waje-Andreassen U, Brogger J, Naess H, Lundstadsveen MT, Thomassen L (2008) *The effect of physiologic derangement in patients with stroke treated with thrombolysis*. J Stroke Cerebrovasc Dis 3: 141-6
55. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS (1994) *Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression*. Lancet 8916: 156-9
56. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS (1995) *Intracerebral hemorrhage versus infarction: stroke severity, risk factors, and prognosis*. Ann Neurol 1: 45-50
57. Jorgensen HS, Reith J, Nakayama H, Kammergaard LP, Raaschou HO, Olsen TS (1999) *What determines good recovery in patients with the most severe strokes? The Copenhagen Stroke Study*. Stroke 10: 2008-12
58. Kalowska E, Rostrup E, Rosenbaum S, Petersen P, Paulson OB (2008) *Acute MRI changes in progressive ischemic stroke*. Eur Neurol 5: 229-36
59. Kamat US, Fereirra A, Amonkar D, Motghare DD, Kulkarni MS (2009) *Epidemiology of hospital acquired urinary tract infections in a medical college hospital in Goa*. Indian J Urol 1: 76-80
60. Kammergaard LP, Jorgensen HS, Jorgensen HS, Rungby JA, Reith J, Nakayama H, Weber UJ, Houth J, Olsen TS (2002) *Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke: the Copenhagen Stroke Study*. Stroke 7: 1759-62
61. Kammergaard LP, Jorgensen HS, Reith J, Nakayama H, Houth JG, Weber UJ, Pedersen PM, Olsen TS (2001) *Early infection and prognosis after acute stroke: the Copenhagen Stroke Study*. J Stroke Cerebrovasc Dis 5: 217-21
62. Kammergaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS (2000) *Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study*. Stroke 9: 2251-6
63. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, Molinari GF, Frederick LS, Roberts HC, Gebel JM, Sila CA, Schulz GA, Roberts RS, Gent M (2001) *Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial*. Neurology 9: 1603-10
64. Kes VB, Solter VV, Supanc V, Demarin V (2007) *Impact of hyperglycemia on ischemic stroke mortality in diabetic and non-diabetic patients*. Ann Saudi Med 5: 352-5
65. Kolominsky-Rabas P L, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU (2001) *Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study*. Stroke 12: 2735-40
66. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU (2001) *Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study*. Stroke 12: 2735-40

67. Krautzig S, Kurowski V (2006) *Instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt (Akutes Koronarsyndrom)*. In: Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (Hrsg) *Basislehrbuch Innere Medizin*. Urban & Fischer Elsevier GmbH, München, Jena, 3. Aufl. S. 80-81
68. Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, Feuerhake W, Galvez M, Salinas R, Alvarez G (2007) *Incidence, case-fatality rate, and prognosis of ischaemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic-Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study*. *Lancet Neurol* 2: 140-8
69. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA (2002) *Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial*. *Stroke* 5: 1315-20
70. Lindsberg PJ, Grau AJ (2003) *Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke*. *Stroke* 10: 2518-32
71. Lindsberg PJ, Roine RO (2004) *Hyperglycemia in acute stroke*. *Stroke* 2: 363-4
72. Liu X, Xu G, Wu W, Zhang R, Yin Q, Zhu W (2006) *Subtypes and one-year survival of first-ever stroke in Chinese patients: The Nanjing Stroke Registry*. *Cerebrovasc Dis* 2-3: 130-6
73. Lovblad KO, Baird AE, Schlaug G, Benfield A, Siewert B, Voetsch B, Connor A, Burzynski C, Edelman RR, Warach S (1997) *Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome*. *Ann Neurol* 2: 164-70
74. Magi E, Recine C, Patrussi L, Becattini G, Nannoni S, Gabini R (2000) *[Prognosis of stroke patients undergoing intubation and mechanical ventilation]*. *Minerva Med* 5-6: 99-104
75. Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllyla VV (2004) *Heart rate dynamics predict poststroke mortality*. *Neurology* 10: 1822-6
76. Marks MP, Holmgren EB, Fox AJ, Patel S, von Kummer R, Froehlich J (1999) *Evaluation of early computed tomographic findings in acute ischemic stroke*. *Stroke* 2: 389-92
77. Martin CP, Talbert RL, Burgess DS, Peters JI (2007) *Effectiveness of statins in reducing the rate of severe sepsis: a retrospective evaluation*. *Pharmacotherapy* 1: 20-6
78. Masuda T, Sato K, Yamamoto S, Matsuyama N, Shimohama T, Matsunaga A, Obuchi S, Shiba Y, Shimizu S, Izumi T (2002) *Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model*. *Stroke* 6: 1671-6
79. Masur KF, Neumann M (2007) *Durchblutungsstörungen des Gehirns und Rückenmarks*. In: Bob A, Bob K (Hrsg) *Duale Reihe - Neurologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 6. Aufl. S. 388-406
80. Matthias G (1999) *Bakterielle Harnwegsinfektionen*. In: Alexander K, Daniel WG, Diener HC, Freund M, Köhler H, Matern S, Maurer HH, Michel BA, Nowak D, Risler T, Schaffner A, Scherbaum WA, Sybrecht GW, Wolfram G, Zeitz M, Flasnoecker M (Hrsg) *Thiemes Innere Medizin – TIM*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Aufl. S. 1342-1352
81. Matz K, Keresztes K, Tatschl C, Nowotny M, Dachenhausenm A, Brainin M, Tuomilehto J (2006) *Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem*. *Diabetes Care* 4: 792-7
82. Mayer SA, Sacco RL, Shi T, Mohr JP (1994) *Neurologic deterioration in noncomatose patients with supratentorial intracerebral hemorrhage*. *Neurology* 8: 1379-84
83. McGuire AJ, Raikou M, Whittle I, Christensen MC (2007) *Long-term mortality, morbidity and hospital care following intracerebral hemorrhage: an 11-year cohort study*. *Cerebrovasc Dis* 2-3: 221-8
84. McInnes C, McAlpine C, Walters M (2008) *Effect of gender on stroke management in Glasgow*. *Age Ageing* 2: 220-2

85. Meschia JF, Barrett KM, Chukwudelunzu F, Brown WM, Case LD, Kissela BM, Brown RD Jr, Brott TG, Olson TS, Rich SS, Silliman S, Worrall BB (2006) *Interobserver agreement in the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification of stroke based on retrospective medical record review*. J Stroke Cerebrovasc Dis 15(6): 266-47
86. Milhaud D, Popp J, Thouvenot E, Heroum C, Bonafe A (2004) *Mechanical ventilation in ischemic stroke*. J Stroke Cerebrovasc Dis 4: 183-8
87. Minnerup J, Wersching H, Brokinkel B, Dziewas R, Heuschmann PU, Nabavi DG, Ringelstein EB, Schabitz WR, Ritter MA (2010) *The impact of lesion location and lesion size on poststroke infection frequency*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2: 198-202
88. Mitsias PD, Jacobs MA, Hammoud R, Pasnoor M, Santhakumar S, Papamitsakis NI, Soltanian-Zadeh H, Lu M, Chopp M, Patel SC (2002) *Multiparametric MRI ISODATA ischemic lesion analysis: correlation with the clinical neurological deficit and single-parameter MRI techniques*. Stroke 12: 2839-44
89. Moulin T, Tatu L, Vuillier F, Berger E, Chavot D, Rumbach L (2000) *Role of a stroke data bank in evaluating cerebral infarction subtypes: patterns and outcome of 1,776 consecutive patients from the Besancon stroke registry*. Cerebrovasc Dis 4: 261-71
90. Nilsson OG, Lindgren A, Brandt L, Saveland H (2002) *Prediction of death in patients with primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of a defined population*. J Neurosurg 3: 531-6
91. Palatini P (2005) *Heart rate: a strong predictor of mortality in subjects with coronary artery disease*. Eur Heart J 10: 943-5
92. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM (2002) *Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study*. Ann Neurol 1: 20-8
93. Pasternak RC, Criqui MH, Benjamin EJ, Fowkes FG, Isselbacher EM, McCullough PA, Wolf PA, Zheng ZJ (2004) *Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group I: epidemiology*. Circulation 21: 2605-12
94. Pinol-Ripoll G, de la Puerta I, Santos S, Purroy F, Mostacero E (2008) *Chronic bronchitis and acute infections as new risk factors for ischemic stroke and the lack of protection offered by the influenza vaccination*. Cerebrovasc Dis 4: 339-47
95. Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Fernandez P, Licata G (2006) *Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a Department of Internal Medicine and classified by TOAST classification*. Int Angiol 3: 261-7
96. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F (1983) *Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus*. Am J Med 4: 540-4
97. Reid JM, Dai D, Gubitz GJ, Kapral MK, Christian C, Phillips SJ (2008) *Gender differences in stroke examined in a 10-year cohort of patients admitted to a Canadian teaching hospital*. Stroke 4: 1090-5
98. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS (1996) *Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome*. Lancet 8999: 422-5
99. Ridker PM (2003) *Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention*. Circulation 3: 363-9
100. Ritter MA, Kimmeyer P, Heuschmann PU, Dziewas R, Dittrich R, Nabavi DG, Ringelstein EB (2008) *Blood Pressure Threshold Violations in the First 24 Hours After Admission for Acute Stroke. Frequency, Timing, Predictors, and Impact on Clinical Outcome*. Stroke

101. Robert Koch-Institut (2006) *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, Berlin
102. Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Price TR (1989) *Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The Stroke Data Bank*. Stroke 8: 983-9
103. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE (1994) *Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study*. Neurology 4: 626-34
104. Sandhu R, Aronow WS, Rajdev A, Sukhija R, Amin H, D'Aquila K, Sangha A (2008) *Relation of cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage*. Am J Cardiol 5: 632-4
105. Santoli F, De Jonghe B, Hayon J, Tran B, Piperaud M, Merrer J, Outin H (2001) *Mechanical ventilation in patients with acute ischemic stroke: survival and outcome at one year*. Intensive Care Med 7: 1141-6
106. Saver JL (2008) *Proposal for a universal definition of cerebral infarction*. Stroke 11: 3110-5
107. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA (2001) *Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction*. Stroke 9: 2033-5
108. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W (1998) *Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction*. Stroke 12: 2461-6
109. Sellars C, Bowie L, Bagg J, Sweeney MP, Miller H, Tilston J, Langhorne P, Stott DJ (2007) *Risk factors for chest infection in acute stroke: a prospective cohort study*. Stroke 8: 2284-91
110. Silvestrelli G, Parnetti L, Paciaroni M, Caso V, Corea F, Vitali R, Capocchi G, Agnelli G (2006) *Early admission to stroke unit influences clinical outcome*. Eur J Neurol 3: 250-5
111. Smajlovic D, Salihovic DC, Ibrahimagic O, Sinanovic O, Vidovic M (2008) *Analysis of risk factors, localization and 30-day prognosis of intracerebral hemorrhage*. Bosn J Basic Med Sci 2: 121-5
112. Statistisches Bundesamt Deutschland (2008) *Gesundheit. Krankheitskosten 2002, 2004, 2006*, Statistisches Bundesamt Deutschland, Wiesbaden
113. Statistisches Bundesamt Deutschland. *Sterbefälle insgesamt 2007 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)*. Todesursachen 2008 http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleInsgesamt_templateld=renderPrint.psm (abgerufen am 01.03.2009)
114. Stead LG, Gilmore RM, Decker WW, Weaver AL, Brown RD Jr (2005) *Initial emergency department blood pressure as predictor of survival after acute ischemic stroke*. Neurology 8: 1179-83
115. Steiner T, Mendoza G, De Georgia M, Schellinger P, Holle R, Hacke W (1997) *Prognosis of stroke patients requiring mechanical ventilation in a neurological critical care unit*. Stroke 4: 711-5
116. Stott DJ, Falconer A, Miller H, Tilston, JC, Langhorne P (2009) *Urinary tract infection after stroke*. Qjm 4: 243-9
117. Sumer M, Ozdemir I, Erturk O (2003) *Progression in acute ischemic stroke: frequency, risk factors and prognosis*. J Clin Neurosci 2: 177-80

118. Syme PD, Byrne AW, Chen R, Devenny R, Forbes JF (2005) *Community-based stroke incidence in a Scottish population: the Scottish Borders Stroke Study*. Stroke 9: 1837-43
119. Szczudlik A, Turaj W, Slowik A, Strojny J (2002) *Hyperthermia is not an independent predictor of greater mortality in patients with primary intracerebral hemorrhage*. Med Sci Monit 10: CR702-7
120. Tanabe M, Crago EA, Suffoletto MS, Hravnak M, Frangiskakis JM, Kassam AB, Horowitz MB, Gorcsan J 3rd (2008) *Relation of elevation in cardiac troponin I to clinical severity, cardiac dysfunction, and pulmonary congestion in patients with subarachnoid hemorrhage*. Am J Cardiol 11: 1545-50
121. Terasawa Y, Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Aoki J, Matsumoto N, Shibasaki K, Inoue T, Kaji R (2008) *Neurological deterioration in small vessel disease may be associated with increase of infarct volume*. J Neurol Sci 1-2: 35-40
122. Thygesen K, Alpert JS, White HD (2007) *Universal definition of myocardial infarction*. Eur Heart J 20: 2525-38
123. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pai P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N (2007) *Universal definition of myocardial infarction*. Circulation 22: 2634-53
124. Tokgozoglu SL, Batur MK, Top uoglu MA, Saribas O, Kes S, Oto A (1999) *Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death*. Stroke 7: 1307-11
125. Toni D, Chamorro A, Kaste M, Lees K, Wahlgren N, Hacke W (2004) *Acute Treatment of Ischaemic Stroke*. Cerebrovascular Diseases 17 (suppl. 2): 30-46
126. Toni D, De Michele M, Fiorelli M, Bastianello S, Camerlingo M, Sacchetti ML, Argentino C, Fieschi C (1994) *Influence of hyperglycaemia on infarct size and clinical outcome of acute ischemic stroke patients with intracranial arterial occlusion*. J Neurol Sci 1-2: 129-33
127. Toni D, Fiorelli M, Bastianello S, Falcou A, Sette G, Ceschin V, Sacchetti ML, Argentino C (1997) *Acute ischemic strokes improving during the first 48 hours of onset: predictability, outcome, and possible mechanisms. A comparison with early deteriorating strokes*. Stroke 1: 10-4
128. Toni D, Fiorelli M, Gentile M, Bastianello S, Sacchetti ML, Argentino C, Pozzilli C, Fieschi C (1995) *Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke. A study on predictability, pathogenesis, and prognosis*. Arch Neurol 7: 670-5
129. Touze E, Varenne O, Chatellier G, Peyrard S, Rothwell PM, Mas JL (2005) *Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis*. Stroke 12: 2748-55
130. Turaj W, Slowik A, Szczudlik A (2008) *Factors related to the occurrence of hyperthermia in patients with acute ischaemic stroke and with primary intracerebral haemorrhage*. Neurol Neurochir Pol 4: 316-322

131. Valiente RA, de Miranda-Alves MA, Silva GS, Gomes DL, Brucki SM, Rocha MS, Massaro AR (2008) *Clinical features associated with early hospital arrival after acute intracerebral hemorrhage: challenges for new trials*. *Cerebrovasc Dis* 4: 404-8
132. Vermeer SE, Sandee W, Algra A, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, Dippel DW (2006) *Impaired glucose tolerance increases stroke risk in nondiabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke*. *Stroke* 6: 1413-7
133. Vernino S, Brown RD Jr, Sejvar JJ, Sicks JD, Petty GW, O'Fallon WM (2003) *Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study*. *Stroke* 8: 1828-32
134. Walter U, Knoblich R, Steinhagen V, Donat M, Benecke R, Kloth A (2007) *Predictors of pneumonia in acute stroke patients admitted to a neurological intensive care unit*. *J Neurol* 10: 1323-9
135. Weimar C, Roth MP, Zillesen G, Glahn J, Wimmer ML, Busse O, Haberl RL, Diener HC (2002) *Complications following acute ischemic stroke*. *Eur Neurol* 3: 133-40
136. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR (1997) *Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study*. *Bmj* 7090: 1303-6
137. Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D (2002) *Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke*. *Stroke* 10: 2459-64
138. Wong KS (1999) *Risk factors for early death in acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: A prospective hospital-based study in Asia*. *Asian Acute Stroke Advisory Panel*. *Stroke* 11: 2326-30

8. Danksagungen

Ich bedanke mich bei Prof. Nabavi für die Ermöglichung dieser Arbeit sowie bei Dr. Ritter für die freundliche und kompetente Hilfe bei den unzähligen Fragen und für die beispielhafte Betreuung der Arbeit. Ich möchte mich auch bei den anderen Mitgliedern des Doktorandenteams Johanna Brüggemann und Anne Rohde sowie bei Florian Kleynmans, Bettina Heise und Peter Kimmeyer für die gute Zusammenarbeit und gewissenhafte Erfassung und Bereitstellung der Daten bedanken. Danke auch an die Schwestern und Ärzte, die während der Datenerfassung auf der Stroke Unit tätig waren und uns hilfsbereit unsere vielen Fragen beantworteten.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Stiefeltern und Janine für all die Unterstützung und geduldigen Entbehrungen, ohne die ich diese Arbeit niemals hätte leisten können. Insbesondere danke ich meiner Mutter, Barbara und meiner guten Freundin Eva für das sicher mühevollen Korrekturlesen und die vielen konstruktiven Kritiken und Verbesserungsvorschläge. Zuletzt möchte ich meinem guten Freund Scott danken, der immer da war und dessen schmerzlicher Verlust uns alle so erschüttert hat.

9. Anhang

9.1 Datenbögen

<p>6.10 Rauchen (anamnestisch bekannt)</p> <p><input type="checkbox"/> Aktueller Raucher (hat bis zum Ereignis geraucht)</p> <p><input type="checkbox"/> Ex-/Nichtraucher (hat geraucht, aber weniger als 3 Monate vor dem Ereignis aufgehört)</p> <p><input type="checkbox"/> Ex-/Nichtraucher (hat geraucht, aber mehr als 3 Monate vor dem Ereignis aufgehört)</p> <p><input type="checkbox"/> Nie-Raucher (hat nie geraucht)</p> <p><input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>6.11 prähospital (NAW/RTW) 1. Werte</p> <p>RR: <input type="text"/> / <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p> <p>SAO2: <input type="text"/> % <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p> <p>GCS: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p> <p>BZ: <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p> <p>HF: <input type="text"/> /min <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p> <p>6.12 intrahospitale-prähospital (LANO) 1. Werte</p> <p>RR: <input type="text"/> / <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p> <p>SAO2: <input type="text"/> % <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p>	<p>Temperatur: <input type="text"/> , <input type="text"/> Celsius <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p> <p>HF: <input type="text"/> /min <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p> <p>SR: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>7. Diagnostik/Therapien mit Relevanz für weitere Behandlung</p> <p>7.1 Akutbehandlung Lyse</p> <p><input type="checkbox"/> Intravenös</p> <p><input type="checkbox"/> Intra-arteriell</p> <p><input type="checkbox"/> Keine</p> <p><input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>7.2 Stenose / Verschlüsse</p> <p><input type="checkbox"/> Geringgradig (50-60%)</p> <p><input type="checkbox"/> Mittelgradig (70-84%)</p> <p><input type="checkbox"/> Hochgradig (>84%)</p> <p><input type="checkbox"/> Subtotal (95%)</p> <p><input type="checkbox"/> Dissektion</p> <p><input type="checkbox"/> keine Anomalien</p> <p><input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>7.3 Stenose im klinisch betroffenen Stromgebiet?</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>7.4 Dysphagie Diagnostik 1. Wert:</p> <p>Dysphagie score: <input type="text"/></p>																				
<p>ID: <input style="width: 100px;" type="text" value="10334"/></p>																					
<p>5. Betroffenes Stromgebiet</p> <p><input type="checkbox"/> Keine eindeutige Lokalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Lokalisation nur klinisch</p> <p><input type="checkbox"/> Lokalisation durch Bildgebung gesichert</p> <p><input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rechts</th> <th>Links</th> <th>Beid-seits</th> <th>Weiß nicht</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5.1 Arteria cerebri anterior Kortex</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>5.2 Arteria cerebri media Kortex Stammganglien</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>5.3 Arteria cerebri posterior Kortex Thalamus Hirnstamm Kleinhirn</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> <p>5.4 Klassifikation</p> <p><input type="checkbox"/> TIA <input type="checkbox"/> Hirninfarkt <input type="checkbox"/> ICB <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>5.5 Geschätzte Größe des Ereignisses im ersten bildgebenden Verfahren (wenn multiple Läsionen vorhanden, dann Größe der größten Läsion)</p> <p><input type="checkbox"/> Keine Läsion <input type="checkbox"/> - 1,5 cm <input type="checkbox"/> - 1/3 MCA oder 1,5-5 cm</p> <p><input type="checkbox"/> 1/3-2/3 MCA oder >5 cm+RF <input type="checkbox"/> >2/3 MCA oder >5 cm+RF</p> <p>5.6 Multiple Läsionen (im ersten bildgebenden Verfahren)</p> <p><input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> 2-4 <input type="checkbox"/> >4</p> <p>5.7 Geschätzte Größe des Ereignisses im aussagekräftigsten weiteren bildgebenden Verfahren (wenn multiple Läsionen vorhanden, dann Größe der größten Läsion)</p> <p><input type="checkbox"/> Keine Läsion <input type="checkbox"/> - 1,5 cm <input type="checkbox"/> - 1/3 MCA oder 1,5-5 cm</p> <p><input type="checkbox"/> 1/3-2/3 MCA oder >5 cm+RF <input type="checkbox"/> >2/3 MCA oder >5 cm+RF</p> <p>5.8 Multiple Läsionen (im aussagekräftigsten weiteren bildgebenden Verfahren)</p> <p><input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> 2-4 <input type="checkbox"/> >4</p>			Rechts	Links	Beid-seits	Weiß nicht	5.1 Arteria cerebri anterior Kortex	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5.2 Arteria cerebri media Kortex Stammganglien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5.3 Arteria cerebri posterior Kortex Thalamus Hirnstamm Kleinhirn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Rechts	Links	Beid-seits	Weiß nicht																	
5.1 Arteria cerebri anterior Kortex	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
5.2 Arteria cerebri media Kortex Stammganglien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
5.3 Arteria cerebri posterior Kortex Thalamus Hirnstamm Kleinhirn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<p>6. Risikofaktoren/Andere Parameter</p> <p>6.1 Hypertonie (anamnestisch bekannt)</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>Medikamentös vorbehandelt?</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>6.2 COPD</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>6.3 Diabetes mellitus (anamnestisch bekannt)</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>Medikamentös vorbehandelt?</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>6.4 Hypelipidämie (anamnestisch bekannt)</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>6.5 Schlaganfall</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>6.6 Herzinfarkt</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>6.7 Herzinsuffizienz</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>6.8 KHK</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>6.9 Rhythmusstörung (anamnestisch bekannt)</p> <p><input type="checkbox"/> Vorhofflimmern/-flattern</p> <p><input type="checkbox"/> Ventrikuläre Extrasystolen</p> <p><input type="checkbox"/> Sick-Sinus-Syndrom</p> <p><input type="checkbox"/> Andere Rhythmusstörungen</p>																					

ID: 10334

8. Laborparameter	
8.1 Gesamtcholesterinwerte (lt. 1. Lipidstatus) Gesamtcholesterin: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> Nicht gemessen LDL: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> Nicht gemessen	Kreatinin: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> Nicht gemessen Albumin im Urin: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ug/ml <input type="checkbox"/> Nicht gemessen
9. Klassifikation ischämischer Hirninfarkt	
9.1 TOAST-Klassifikation des behandelnden Arztes/der behandelnden Klinik <input type="checkbox"/> Large artery atherosclerosis (LAA) <input type="checkbox"/> Cardioembolism (CE) <input type="checkbox"/> Small artery occlusion (SAO) <input type="checkbox"/> Undefined → <input type="checkbox"/> keine Ursache <input type="checkbox"/> Other cause → <input type="checkbox"/> konkurrierende Ursache	
8.2 HbA1c (erster während d. Klinikaufenthaltes bestimmter Wert) HbA1c-Wert: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> % <input type="checkbox"/> Nicht gemessen	<input type="checkbox"/> Dissektion <input type="checkbox"/> Gerinnungsstörung <input type="checkbox"/> Medikamente / Drogen <input type="checkbox"/> Migräne <input type="checkbox"/> Vaskulitis <input type="checkbox"/> Invasive diagnost. Verfahren <input type="checkbox"/> Karotis-OP <input type="checkbox"/> Andere Ursachen
8.3 Blutzucker Blutzucker: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> Nicht gemessen	8.4 Andere Parameter bei Aufnahme / 1. Werte Cystatin C: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> Nicht gemessen Troponin I: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> Nicht gemessen CRP: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> Nicht gemessen

10. Interventionen / 1. Intervention	
10.1 Interventionspflichtige Komplikationen <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Weiß nicht	10.4 Ort der 1. Intervention <input type="checkbox"/> prähospital <input type="checkbox"/> intrahospital - prästationär <input type="checkbox"/> stationär
10.2 Art der 1. Komplikation <input type="checkbox"/> Blutdruckmanagement (10.2.1) <input type="checkbox"/> Management von Herzrhythmusstörungen (10.2.2) <input type="checkbox"/> Blutzuckermanagement (10.2.3) <input type="checkbox"/> Hypoxiemanagement (<93% periphere Sauerstoffsättigung) <input type="checkbox"/> Temperaturmanagement (10.2.4)	10.5 Indiziert laut Protokoll? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Weiß nicht
11. Art der 1. Intervention	
11.1 Blutdruckmanagement <input type="checkbox"/> i.v. Antihypertensivum <input type="checkbox"/> >1 Antihypertensivum <input type="checkbox"/> Plasmaexpander <input type="checkbox"/> Catecholamine / Atropin <input type="checkbox"/> Andere Akutmedikation →	11.2 Blutzuckermanagement <input type="checkbox"/> Glukoseabgabe <input type="checkbox"/> sc Insulin <input type="checkbox"/> iv Insulin
11.2 Management von Herzrhythmusstörungen <input type="checkbox"/> Kammertachykardie die nicht spontan terminiert <input type="checkbox"/> Tachykardie oder Bradykardie die unabhängig von der Frequenz, hemodynamisch wirksam ist. <input type="checkbox"/> Tachykardes Vorhofflimmern oder Sinustachykardie. <input type="checkbox"/> Bachykardien mit Pausen >5 s	11.3 Management von Herzrhythmusstörungen <input type="checkbox"/> Belec/Digitalis/Isoprin <input type="checkbox"/> Cordarex/Aljmalin/Lidocain <input type="checkbox"/> Elektr. Cardioversion. <input type="checkbox"/> SM-Implantation (transvenös/permanent)
10.2.1 Blutdruckmanagement <input type="checkbox"/> Hypertonie <input type="checkbox"/> Hypotonie	11.4 Hypoxiemanagement <input type="checkbox"/> Sauerstoff per Maske oder Brille <input type="checkbox"/> CPAP
10.2.2 Management von Herzrhythmusstörungen	11.5 Temperaturmanagement <input type="checkbox"/> Pharmaka (Perifalgan/Novalgin) <input type="checkbox"/> Kühlung physikalisch
10.2.3 Blutzuckermanagement <input type="checkbox"/> < 60 mg% <input type="checkbox"/> > 180 mg%	10.3 Zeitpunkt der 1. Intervention <input type="checkbox"/> Unbekannt Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> : <input type="text"/> Datum: <input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> T T M M J J J J
10.2.4 Temperaturmanagement <input type="checkbox"/> > 37,5 Celsius <input type="checkbox"/> > 39 Celsius	

ID: 10334

<p>20. Primäre Endpunkte (Ende Monitoring)</p> <p><input type="checkbox"/> Reanimation <input type="checkbox"/> Tod <input type="checkbox"/> Klinische Verschlechterung um > 4 Punkte NIHSS <input type="checkbox"/> Reinsult <input type="checkbox"/> Intubation → <input type="checkbox"/> Resp. Insuffizienz <input type="checkbox"/> Bewusstseinsstörung <input type="checkbox"/> Dysphagie/Aspiration <input type="checkbox"/> Intervention</p> <p>20.1 Zeitpunkt des Endpunktes</p> <p><input type="checkbox"/> Unbekannt</p> <p>Uhrzeit: [] : [] Datum: [] . [] . [] [] [] [] []</p>	<p>22. 2. Sekundärer Endpunkt (Monitoring weiter)</p> <p>22.1 Endpunkte</p> <p><input type="checkbox"/> Herzinfarkt <input type="checkbox"/> Lungenembolie <input type="checkbox"/> Pneumonie <input type="checkbox"/> Harnwegsinfekt <input type="checkbox"/> Andere Infektion <input type="checkbox"/> Thrombose</p> <p>22.2 Zeitpunkt des Endpunktes</p> <p><input type="checkbox"/> Unbekannt</p> <p>Uhrzeit: [] : [] Datum: [] . [] . [] [] [] [] []</p>	<p>24. 4. Sekundärer Endpunkt (Monitoring weiter)</p> <p>24.1 Endpunkte</p> <p><input type="checkbox"/> Herzinfarkt <input type="checkbox"/> Lungenembolie <input type="checkbox"/> Pneumonie <input type="checkbox"/> Harnwegsinfekt <input type="checkbox"/> Andere Infektion <input type="checkbox"/> Thrombose</p> <p>24.2 Zeitpunkt des Endpunktes</p> <p><input type="checkbox"/> Unbekannt</p> <p>Uhrzeit: [] : [] Datum: [] . [] . [] [] [] [] []</p>	<p>26. Entlassungsziel</p> <p>26.1 Endpunkte bei Entlassung</p> <p><input type="checkbox"/> Reanimation <input type="checkbox"/> Tod <input type="checkbox"/> Klinische Verschlechterung um > 4 Punkte NIHSS <input type="checkbox"/> Reinsult <input type="checkbox"/> Intubation → <input type="checkbox"/> Resp. Insuffizienz <input type="checkbox"/> Bewusstseinsstörung <input type="checkbox"/> Dysphagie/Aspiration <input type="checkbox"/> Intervention</p> <p>26.2 Zeitpunkt des Endpunktes</p> <p><input type="checkbox"/> Unbekannt</p> <p>Uhrzeit: [] : [] Datum: [] . [] . [] [] [] [] []</p>
<p>20.2 Ort des Endpunktes</p> <p><input type="checkbox"/> prähospital <input type="checkbox"/> intrahospital - prästationär <input type="checkbox"/> stationär</p>	<p>23. 3. Sekundärer Endpunkt (Monitoring weiter)</p> <p>23.1 Endpunkte</p> <p><input type="checkbox"/> Herzinfarkt <input type="checkbox"/> Lungenembolie <input type="checkbox"/> Pneumonie <input type="checkbox"/> Harnwegsinfekt <input type="checkbox"/> Andere Infektion <input type="checkbox"/> Thrombose</p> <p>23.2 Zeitpunkt des Endpunktes</p> <p><input type="checkbox"/> Unbekannt</p> <p>Uhrzeit: [] : [] Datum: [] . [] . [] [] [] [] []</p>	<p>25. Ende Monitoring</p> <p>Uhrzeit: [] : [] Datum: [] . [] . [] [] [] [] []</p>	<p>27. EKG-Parameter</p> <p>27.1 Rhythmus</p> <p><input type="checkbox"/> SR <input type="checkbox"/> VHF <input type="checkbox"/> SVES <input type="checkbox"/> VES <input type="checkbox"/> Low n >2</p> <p>27.2 Zeiten</p> <p>PQ= [] [] ms → <input type="checkbox"/> AV I <input type="checkbox"/> AV II <input type="checkbox"/> AV III QRS= [] [] ms → <input type="checkbox"/> L.SB <input type="checkbox"/> LAH <input type="checkbox"/> RSB QRS= [] [] ms</p> <p>27.3 Strecken / Morphie</p> <p><input type="checkbox"/> ST-Hebungen (>0.1 mV) <input type="checkbox"/> Belastungszeichen <input type="checkbox"/> LVH <input type="checkbox"/> Fehlender R-Aufbau <input type="checkbox"/> Path. Q-Welle</p>
<p>21. 1. Sekundärer Endpunkt (Monitoring weiter)</p> <p>21.1 Endpunkte</p> <p><input type="checkbox"/> Herzinfarkt <input type="checkbox"/> Lungenembolie <input type="checkbox"/> Pneumonie <input type="checkbox"/> Harnwegsinfekt <input type="checkbox"/> Andere Infektion <input type="checkbox"/> Thrombose</p> <p>21.2 Zeitpunkt des Endpunktes</p> <p><input type="checkbox"/> Unbekannt</p> <p>Uhrzeit: [] : [] Datum: [] . [] . [] [] [] [] []</p>	<p>25.1 Patient von Stroke Unit entlassen/verstorben</p> <p>Uhrzeit: [] : [] Datum: [] . [] . [] [] [] [] []</p> <p>25.2 Patient aus Behandlung entlassen/verstorben</p> <p>Uhrzeit: [] : [] Datum: [] . [] . [] [] [] [] []</p>	<p>27. EKG-Parameter</p> <p>27.1 Rhythmus</p> <p><input type="checkbox"/> SR <input type="checkbox"/> VHF <input type="checkbox"/> SVES <input type="checkbox"/> VES <input type="checkbox"/> Low n >2</p> <p>27.2 Zeiten</p> <p>PQ= [] [] ms → <input type="checkbox"/> AV I <input type="checkbox"/> AV II <input type="checkbox"/> AV III QRS= [] [] ms → <input type="checkbox"/> L.SB <input type="checkbox"/> LAH <input type="checkbox"/> RSB QRS= [] [] ms</p> <p>27.3 Strecken / Morphie</p> <p><input type="checkbox"/> ST-Hebungen (>0.1 mV) <input type="checkbox"/> Belastungszeichen <input type="checkbox"/> LVH <input type="checkbox"/> Fehlender R-Aufbau <input type="checkbox"/> Path. Q-Welle</p>	<p>27. EKG-Parameter</p> <p>27.1 Rhythmus</p> <p><input type="checkbox"/> SR <input type="checkbox"/> VHF <input type="checkbox"/> SVES <input type="checkbox"/> VES <input type="checkbox"/> Low n >2</p> <p>27.2 Zeiten</p> <p>PQ= [] [] ms → <input type="checkbox"/> AV I <input type="checkbox"/> AV II <input type="checkbox"/> AV III QRS= [] [] ms → <input type="checkbox"/> L.SB <input type="checkbox"/> LAH <input type="checkbox"/> RSB QRS= [] [] ms</p> <p>27.3 Strecken / Morphie</p> <p><input type="checkbox"/> ST-Hebungen (>0.1 mV) <input type="checkbox"/> Belastungszeichen <input type="checkbox"/> LVH <input type="checkbox"/> Fehlender R-Aufbau <input type="checkbox"/> Path. Q-Welle</p>