
Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Wiendl -

Cystatin C und Troponin I -
Prädiktoren für das Outcome von Patienten mit akutem
Schlaganfall?

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Peter Florian Ludwig Kleynmans
aus Hagen
2014

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

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

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Ritter

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Stypmann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.04.2014

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Wiendl -
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Ritter
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Stypmann

Zusammenfassung
Cystatin C und Troponin I -
Prädiktoren für das Outcome von Patienten mit akutem Schlaganfall?
Peter Florian Ludwig Kleynmans

Die Prognose nach Schlaganfällen ist von vielen Faktoren, insbesondere vom Alter und vom klinischen Schweregrad abhängig. Es ist fraglich, ob durch in der Akutphase zu erhebende Biomarker die Prognose von Schlaganfallpatienten exakter bestimmt werden kann.

Interessant sind besonders die Marker Troponin I, welches in der Diagnostik des akuten Herzinfarktes eine überragende Bedeutung hat und Cystatin C, welches exakter als das Serumkreatinin mit der Nierenfunktion korreliert ist.

Über 19 Monate wurden prospektiv alle Patienten erfasst, die auf die Stroke Unit des Universitätsklinikums Münster aufgenommen wurden. Außer den genannten Biomarkern wurden klinischer Schweregrad, Insultätiologie, Alter, Risikofaktoren und die Komplikationen hypertensive Entgleisung, Infektion und Reinsult erfasst.

Die Datensätze von 354 Patienten flossen in die Berechnung für Cystatin C mit ein. Wir fanden, dass erhöhte Cystatin-C-Werte ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres Outcome nach drei Monaten sind ($p = 0,03$). Zusätzlich zeigten Patienten mit den höchsten Cystatin-C-Werten vermehrt hypertone Grenzwertüberschreitungen ($p < 0,03$).

368 Datensätze gingen in die Berechnungen zu den Troponin-I-Werten ein. Patienten mit pathologischen Troponin-I-Werten hatten mehr interventionspflichtige Komplikationen ($p < 0,01$), hatten häufiger kardioembolische Infarkte ($p < 0,01$) und ein schlechteres Outcome nach drei Monaten ($p < 0,01$). Troponin I war aber kein unabhängiger Prädiktor für das Outcome nach drei Monaten.

Tag der mündlichen Prüfung: 16.04.2014

Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

**Cystatin C und Troponin I -
Prädiktoren für das Outcome von Patienten mit akutem Schlaganfall?**

in der:

Klinik und Poliklinik für Neurologie am Universitätsklinikum Münster

unter Anleitung von:

Herrn Priv.-Doz. Dr. Martin Ritter

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Recklinghausen, 20.08.2013

Name:

Florian Kleynmans

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Der Schlaganfall	5
2	Die Studie.....	11
2.1	Ziel und Ablauf der Studie	11
2.2	Datensammlung	13
2.2.1	Anamnese und klinische Daten	13
2.2.2	Erste Symptome, Aufnahme, Alter, Geschlecht.....	13
2.2.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	14
2.2.4	Neurologische Untersuchung.....	15
2.2.5	Ätiologische Zuordnung	18
2.2.6	Radiologische Bildgebung, Größe der Läsion	19
2.2.7	Primäre Endpunkte	20
2.2.8	Sekundäre Endpunkte	20
2.2.9	Komplikationen und Interventionen.....	21
2.3	Laborparameter.....	22
2.4	Stationen und Geräte	23
2.4.1	Notaufnahmestation.....	23
2.4.2	Radiologie.....	24
2.4.3	Stroke Unit.....	24
2.4.4	Periphere Stationen	25
2.4.5	Geräte.....	25
2.4.6	Statistik	26
3	Ergebnisse	28

3.1	Cystatin C.....	28
3.1.1	Studienkollektiv.....	28
3.1.2	Alter, Geschlecht	28
3.1.3	Risikofaktoren	29
3.1.4	TOAST-Klassifikation und NIHSS.....	29
3.1.5	Läsionsgröße	30
3.1.6	Primäre Endpunkte	30
3.1.7	Sekundäre Endpunkte	30
3.1.8	Komplikationen und Interventionen.....	31
3.1.9	Outcome nach drei Monaten	31
3.1.10	Cystatin C und Kreatinin.....	32
3.1.11	Cystatin C - Alter und Geschlecht	32
3.1.12	Cystatin C - Risikofaktoren	33
3.1.13	Cystatin C - TOAST-Klassifikation.....	34
3.1.14	Cystatin C - NIHSS.....	35
3.1.15	Cystatin C - Läsionsgröße	36
3.1.16	Cystatin C - primäre und sekundäre Endpunkte.....	36
3.1.17	Cystatin C - Komplikationen und Interventionen.....	37
3.1.18	Cystatin C - Outcome nach drei Monaten.....	38
3.1.19	Cystatin C - Regressionsanalyse	41
3.2	Troponin I.....	42
3.2.1	Studienkollektiv.....	42
3.2.2	Alter, Geschlecht	42
3.2.3	Risikofaktoren	42
3.2.4	TOAST-Klassifikation und NIHSS.....	43
3.2.5	Läsionsgröße	44

3.2.6	Primäre Endpunkte	44
3.2.7	Sekundäre Endpunkte	44
3.2.8	Komplikationen und Interventionen.....	45
3.2.9	Outcome nach drei Monaten	45
3.2.10	Troponin I	46
3.2.11	Troponin I - Alter und Geschlecht.....	46
3.2.12	Troponin I - Risikofaktoren	47
3.2.13	Troponin I - TOAST-Klassifikation	48
3.2.14	Troponin I - NIHSS	50
3.2.15	Troponin I - Läsionsgröße	50
3.2.16	Troponin I - Primäre und sekundäre Endpunkte.....	51
3.2.17	Troponin I - Komplikationen und Interventionen	52
3.2.18	Troponin I - Outcome nach drei Monaten	54
3.2.19	Troponin I - Regressionsanalyse	55
4	Diskussion.....	57
4.1	Cystatin C.....	57
4.1.1	Alter	57
4.1.2	Risikofaktoren	58
4.1.3	TOAST-Klassifikation.....	59
4.1.4	NIHSS, Größe der Läsion	60
4.1.5	Kreatinin	61
4.1.6	Primäre und sekundäre Endpunkte	61
4.1.7	Komplikationen und Interventionen.....	63
4.1.8	Outcome nach drei Monaten	64
4.1.9	Studiendesign	67
4.2	Troponin I.....	69

4.2.1	Schlaganfall	69
4.2.2	Risikofaktoren	69
4.2.3	TOAST-Klassifikation, NIHSS, Größe der Läsion	70
4.2.4	Sekundäre Endpunkte	71
4.2.5	Outcome nach drei Monaten	72
5	Zusammenfassung.....	74
6	Literaturverzeichnis	75
7	Lebenslauf.....	82
8	Danksagung	83
9	Anhang.....	I
9.1	Datenerhebungsbogen.....	I

1 Einleitung

1.1 Der Schlaganfall

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen überhaupt, mit einer kontinuierlich steigenden Prävalenz in den letzten Jahren. So ist der Schlaganfall heute schon eine der häufigsten Todesursachen nach kardiovaskulären, pulmonalen und karzinombedingten Todesfällen [71]. Gleichzeitig ist der Schlaganfall die häufigste Ursache für Invalidität im Alter. Der hohe Prozentsatz an Patienten mit bleibender Invalidität bringt nicht nur individuelle psycho-soziale Probleme, sondern hat aufgrund der hohen Prävalenz auch sozio-ökonomische Auswirkungen [41]. So geht das statistische Bundesamt von schlaganfallbedingten Gesundheitskosten in Höhe von sieben Milliarden Euro jährlich in der Bundesrepublik Deutschland aus [70]. Der Schlaganfall kann in jedem Lebensalter auftreten, betrifft aber vorwiegend ältere Patienten. Liegt die Inzidenz in der dritten und vierten Lebensdekade bei drei von 100.000 Personen, so steigt sie kontinuierlich bis zu einer Inzidenz von drei von 100 Personen in der achten und neunten Lebensdekade [49].

Fast 30 Prozent aller Patienten mit einem akuten Schlaganfall versterben innerhalb des ersten Jahres. Im Rahmen des primären Krankenhausaufenthaltes liegt die Mortalität bereits bei sechs bis elf Prozent [13, 31]. Entweder versterben die Patienten an den direkten Folgen des Schlaganfalls oder aber, und dieses ist ein nicht unerheblicher Anteil, sie versterben an zusätzlichen Komplikationen, wie Pneumonie, Lungenembolie oder Myokardinfarkt [31].

Ein Schlaganfall beruht auf einer zerebrovaskulären Durchblutungsstörung.

Ätiologisch unterscheidet man ischämische von hämorrhagischen Schlaganfällen, allein die Klinik erlaubt keine Differenzierung, hier kann nur eine schnelle radiologische Bildgebung in Form einer Computertomographie oder einer Magnetresonanztomographie zur Differenzierung verwendet werden [73]. Die Mehrzahl aller Schlaganfälle, nämlich ungefähr 85 Prozent, ist ischämisch

bedingt [49]. Die verminderte Durchblutung eines Hirnareals führt zu einem Sauerstoffmangel und damit zum Zelluntergang. Die häufigsten Ursachen für eine solche zerebrale Ischämie sind arteriosklerotische Mikro- und Makroangiopathien, sowie kardiale Embolien. Seltener Ursachen sind Entzündungen, zum Beispiel Vaskulitiden, oder auch Dissektionen hirnersorgender Gefäße. Auch rheologische Grunderkrankungen oder Sinusvenenthrombosen können Ursachen eines akuten Schlaganfalls sein.

Bei den hämorrhagischen Ischämien ist die primäre parenchymatöse Einblutung (intrazerebrale Blutung) die häufigste Entität [42, 49].

Die Dauer der Symptome ist sehr unterschiedlich. Bei Symptomen, die kürzer als 24 Stunden vorliegen, spricht man von einem flüchtigen Insult oder auch von einer transitorisch ischämischen Attacke, kurz TIA, ansonsten von einem „Completed Stroke“. Diese Unterteilung besagt aber nicht, ob nicht mit bildgebenden Verfahren doch noch ein Hirninfarkt diagnostiziert werden kann [3].

Noch vor dreißig Jahren gab es keine ursächliche Behandlung für Patienten mit einem akuten Schlaganfall. Erst durch die modernen Bildgebungsverfahren, wie Computertomographie und Magnetresonanztomographie, und deren flächendeckende Einführung in der Bundesrepublik Deutschland wurde eine zeitnahe und effektive Diagnostik möglich. Hieraus ergab sich die Möglichkeit einer spezifischen Therapie. Durch eine frühzeitige Lysetherapie ist es heutzutage möglich, den Gewebsuntergang und damit auch die irreversiblen neurologischen Schäden bei Patienten mit ischämischen Insulten deutlich zu verringern. In den letzten Jahren besteht in spezialisierten Zentren auch die Möglichkeit zu neuroradiologischen Akutinterventionen [82]. Ebenso hat die Einrichtung von speziellen Schlaganfallstationen (Stroke Units) nachweislich die Versorgung von Patienten verbessern können [62]. Durch ein kontinuierliches Monitoring der Vitalfunktionen können auftretende Komplikationen frühzeitig erkannt und behandelt werden [60]. Zusätzlich beginnt schon auf der Stroke Unit die Rehabilitation der Patienten.

Zur Erfassung der neurologischen Schädigung hat sich in der Akutphase die National-Institute-of-Health-Stroke-Scale (NIHSS) bewährt, hierdurch lässt sich

innerhalb weniger Minuten eine umfassende standardisierte neurologische Untersuchung durchführen und der Schweregrad des Schlaganfalls abschätzen [2, 84].

Zur Erfassung und Abschätzung des Schweregrades der körperlichen Einschränkungen nach einem Schlaganfall ist die modifizierte Rankin-Skala eine gute und einfache Bewertungsskala [27, 72, 78].

Nicht nur der Schlaganfall als solcher, sondern auch die mit ihm assoziierten Komplikationen stellen einen Risikofaktor in der Akutphase dar. So konnten mehrere Studien zeigen, dass Pneumonien die Krankenhausmortalität negativ beeinflussen [16, 24, 81]. Gründe für eine erhöhte Pneumonierate bei Schlaganfallpatienten sind neurologische Störungen wie Dysphagie und Aspiration, aber es wird auch eine erhöhte Infektanfälligkeit aufgrund von neuroimmunologischen Faktoren diskutiert [16].

Neben Infektionen spielen auch kardiovaskuläre Ereignisse, hier vor allem Myokardinfarkte, in der Akutphase eines Schlaganfalls eine ernstzunehmende Rolle. Aufgrund der gemeinsamen Risikofaktoren sind viele Schlaganfallpatienten auch für kardiale Ereignisse prädisponiert. Viele, nämlich etwa 30 Prozent, sind auch schon kardial vorerkrankt. Unter dem Stress des akuten Schlaganfalls kann es entweder zur Exazerbation einer bestehenden kardialen Vorerkrankung oder zur Erstmanifestation kommen [15].

Diese Komplikationen deuten darauf hin, dass das Outcome nach einem akuten Schlaganfall nicht nur vom eigentlichen Ereignis, sondern auch von anderen Organfunktionen erheblich mit beeinflusst wird. Mehrere Untersuchungen konnten bereits einen Zusammenhang zwischen Einschränkungen der Nierenfunktion und arteriosklerotischen Erkrankungen zeigen [48]. Diese Erkrankungen führen jeweils über eine Mikro- und Makroangiopathie zu Perfusionsdefiziten und damit zu einer Endorganschädigung [65]. Es stellt sich also die Frage, ob die Nierenfunktion als Maßstab für die Gesundheit des gesamten Körpers verwendet werden kann. Allerdings benötigt man hierfür einen Marker der Nierenfunktion, der einerseits möglichst genaue Aussagen über die Organfunktion zulässt, andererseits möglichst unabhängig von Begleitfaktoren ist.

Der bekannteste und im klinischen Alltag gebräuchlichste Nierenfunktionsparameter ist die Ermittlung von Kreatinin im Serum. Dieser Parameter ist seit Jahrzehnten erprobt und wird routinemäßig bei fast allen gängigen Laboruntersuchungen mitbestimmt. Das ist sicherlich ein großer Vorteil, zumal seine Bestimmung auch verhältnismäßig kostengünstig und in nahezu jedem Labor durchführbar ist.

Problematisch ist dieser Parameter aber, da er zum einen stark von der Muskelmasse beziehungsweise aktuell vorliegenden anabolen und katabolen Muskelveränderungen abhängt, zum anderen auch das Alter eine wichtige Rolle spielt. Ebenso verlaufen Kreatininwerte nicht linear zum Schweregrad der Nierenfunktionseinschränkungen. Gerade subklinische Nierenfunktionsstörungen sind nur unzureichend beurteilbar [67].

Trotz dieser Limitationen wurden Kreatininwerte als Prädiktor für das Outcome nach einem akutem Schlaganfall benutzt.

In den letzten Jahren hat sich Cystatin C im Serum als ein neuer Parameter zur Abschätzung der Nierenfunktion bei speziellen Fragestellungen im klinischen Alltag bewährt.

Cystatin C ist ein Polypeptid, welches konstant von allen kernhaltigen Zellen hergestellt wird. Es gehört zu den Cystein-Proteinase-Inhibitoren und ist an der intrazellulären Katabolisierung von Peptiden und Proteinen beteiligt. In der Blutbahn findet keine Metabolisierung statt, sondern es wird ausschließlich glomerulär filtriert, dann vollständig tubulär resorbiert und abgebaut. Der Cystatin-C-Spiegel steigt umgekehrt proportional zur glomerulären Filtrationsrate an [22, 65].

Für Patienten mit Herzerkrankungen konnte bereits in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen Prognose und Cystatin C nachgewiesen werden [12, 33, 66, 68]. Ein möglicher Einfluss auf Patienten mit einem akuten Schlaganfall wurde bisher nur von einer Studie untersucht. In dieser chinesischen Studie konnte gezeigt werden, dass Schlaganfallpatienten mit gleichzeitig erhöhten Cystatin-C-Werten ein erhöhtes Risiko zu versterben und auch ein erhöhtes Risiko für weitere kardiovaskuläre Ereignisse in der Zukunft hatten [53].

Erhöhte Troponinwerte nach Schlaganfällen sind ein bekanntes Phänomen. Deren Bedeutung für die weitere Akutversorgung und insbesondere für die Prognose der Patienten ist aber nicht gesichert [63].

Die Analyse von Troponin-I-Werten bei Patienten mit Verdacht auf einen Herzinfarkt ist seit etwa zehn Jahren ein allgemein anerkanntes Standardverfahren zur Bestimmung, ob eine kardiale Ischämie vorliegt oder nicht [22].

Troponine kommen in jeder Zelle der quergestreiften Muskulatur vor. Sie gehören zusammen mit Aktin und Tropomyosin dem sogenannten dünnen Filament an. Troponin ist das wichtigste Regulatorprotein im Skelettmuskel. Man unterscheidet drei Arten von Troponinen: Troponin C, Troponin I und Troponin T [69]. Für die Diagnostik des Herzinfarktes ist dieses Protein deshalb so wertvoll, da es herzmuskelspezifische Isoformen gibt, die im Serum des Patienten bestimmt werden und so Aussagen über eine vorliegende akute Herzmuskelschädigung zulassen können. In der klinischen Praxis haben sich Troponin I und Troponin T gleichermaßen bewährt [29].

Mehrere Studien konnten zeigen, dass bei etwa 20 Prozent aller Patienten mit akutem Schlaganfall erhöhte Troponin-I-Werte vorliegen [40].

Die Häufigkeit von Myokardinfarkten nach zerebralen Insulten liegt bei etwa zwei Prozent innerhalb der ersten 30 Tage [36]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass kardiale Komplikationen immerhin zwölf Prozent der Todesfälle im vorgenannten Zeitraum verursachen. Hier sind Arrhythmien, plötzlicher Herztod und Herzinfarkte als häufige Ursachen zu nennen [20, 81].

Im Vergleich zu Cystatin C ist die Datenlage bezüglich des Auftretens von erhöhten Troponin-I-Werten bei Patienten mit akuten Schlaganfällen schon etwas umfangreicher. So konnte ein Review von Kerr et al. zeigen, dass Patienten mit Schlaganfällen signifikant häufiger an Troponinerhöhungen leiden, und dass die Mortalität unter diesen Patienten erhöht ist [40]. Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde untersucht, ob in unserem Patientenkollektiv ähnliche Phänomene zu beobachten sind.

Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob erhöhte Cystatin-C-Werte und Troponin-T-Werte nach einem ischämischen Schlaganfall Aussagen zur

Wahrscheinlichkeit von Komplikationen im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes erlauben, und ob die Werte als unabhängige Prognosemarker für die ersten drei Monate nach einem Schlaganfall geeignet sind.

2 Die Studie

2.1 Ziel und Ablauf der Studie

Im Jahr 2004 begann unsere Arbeitsgruppe mit den Vorbereitungen, um eine breitgefächerte prospektive Erhebung aller Patienten der Stroke Unit des Universitätsklinikums Münster durchzuführen. Als Zeitraum wurde zunächst ein Jahr festgelegt. Nach einem Jahr wurde aber entschieden die Studie weiterzuführen. Ziel der Studie war es, die Patienten möglichst umfassend mit Schwerpunkten auf das Monitoring der Vitalparameter in den ersten 48 Stunden, die aufgetretenen Komplikationen, die eventuell notwendigen Interventionen und verschiedene Laborparameter zu erfassen. Gemeinsam mit Mitarbeitern des Institutes für Epidemiologie und Sozialmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster wurde ein zwölfseitiger Erhebungsbogen entworfen, der zur leichteren Auswertung so ausgelegt war, dass er mit Hilfe eines Scanners eingelesen werden konnte (Anhang 1).

Ab dem 22.12.2004 wurden alle Patienten der Stroke Unit der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster in unsere Erfassung aufgenommen. Die Datenerhebung endete im Juli 2006. Die erste Erfassung der Patienten erfolgte in der Regel noch an ihrem Aufnahmetag auf die Stroke Unit. Im weiteren Verlauf wurden die Erhebungsbögen während des Aufenthaltes der Patienten zuerst auf der Stroke Unit und schließlich auch auf den peripheren Stationen immer wieder von Mitarbeitern unserer Arbeitsgruppe aktualisiert und vervollständigt. Nach der Entlassung der Patienten erfolgte in einigem Abstand eine erneute Überarbeitung und die endgültige Vervollständigung der Daten. Nach Ablauf der Studie wurden die Patientenerfassungsbögen eingescannt, es erfolgte eine manuelle Plausibilitätskontrolle jedes einzelnen Bogens und die Daten wurden in einer zentralen Microsoft-Excel-2007-Tabelle erfasst und weiterverarbeitet. Die anschließenden statistischen Untersuchungen wurden mit Hilfe der im Internet

frei zugänglichen Homepage „Interactive Statistical Calculation Pages“ (<http://www.statpages.org>) durchgeführt.

Jeder Patient, der in die Universitätsklinik Münster mit Verdacht auf einen Schlaganfall eingeliefert wurde, bekam vom erstbehandelnden Neurologen eine Identifikationsnummer zugeordnet. Diese Nummer anonymisierte die Patienten im Rahmen verschiedener Studien, die die Klinik für Neurologie zusammen mit dem Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster durchführte. Diese Nummer wurde auch im Rahmen dieser Studie als Identifikationsnummer für die Patienten genutzt.

Präklinische Daten wurden den Notarzteinsatzprotokollen beziehungsweise den Rettungsdienstprotokollen entnommen, zu anamnestischen Angaben, wie beruflichem Status oder kardiovaskulären Risikofaktoren wurden die Patienten, soweit sie dazu in der Lage waren, direkt von uns befragt. Laborparameter wurden den schriftlichen Befunden des Zentrallabors der Universitätsklinik Münster (Direktor: Prof. Dr. G. Assmann) entnommen, ebenso die radiologischen Ergebnisse den schriftlichen Befunden der Klinik für Radiologie des Universitätsklinikums Münster (Direktor: Prof. Dr. W. Heindel). Die neurologischen Tests, bestehend aus National-Institute-of-Health-Stroke-Scale (NIHSS) und die modifizierte Rankin-Skala (mRS) wurden den elektronischen Patientenakten entnommen. Die Daten über das Outcome der Patienten nach drei Monaten stellten uns die Mitarbeiter des Instituts für Epidemiologie und Sozialmedizin zur Verfügung.

Primär ausgeschlossen wurden in dieser Studie Patienten, die bereits intubiert und beatmet auf die Stroke Unit kamen, ebenso wie Patienten, die an klinischen Interventionsstudien teilnahmen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine Sinusvenenthrombose, primäre oder sekundäre intrakranielle Blutungen und Subarachnoidalblutungen. Nach Abschluss der Datenerfassung wurden des Weiteren alle Patienten mit klinischen Zeichen einer manifesten Niereninsuffizienz, definiert als Kreatinin im Serum über 2 mg/dl, ausgeschlossen. Ebenso nicht eingeschlossen wurden Patienten, die weder in der Bildgebung einen Infarktnachweis im Sinne einer sichtbaren Pathologie noch eine persistierende neurologische Symptomatik hatten. Auch Patienten

mit unvollständigen Datensätzen wurden gestrichen. Die verbliebenen Patienten gingen in die Statistik ein. Um eine möglichst große Zahl an Datensätzen zu erhalten, wurden zwei getrennte Berechnungen für Cystatin C und Troponin I durchgeführt. Dadurch konnten in beide Berechnungen mehr Patienten einfließen. Der Nachteil, dass es sich dafür um zwei in einem kleinen Prozentsatz unterschiedliche Studienpopulationen handelte, wurde zugunsten der dafür erhaltenen größeren Menge an Datensätzen in Kauf genommen.

2.2 Datensammlung

2.2.1 Anamnese und klinische Daten

Aus der Anamnese der Patienten erfragten wir den Zeitpunkt des Auftretens der ersten neurologischen Symptome, die Art der Symptome und die kardiovaskulären Risikofaktoren. Diese Angaben wurden so oft wie möglich am Krankenbett erfragt. War dieses nicht möglich, weil die Patienten aufgrund ihrer Erkrankung nicht sprechen konnten oder während unserer Anwesenheit auf Station bei Untersuchungen waren, wurden die Aufzeichnungen in der Krankenakte zurate gezogen, auf Plausibilität geprüft und auf unseren Datenbogen übernommen.

2.2.2 Erste Symptome, Aufnahme, Alter, Geschlecht

Das Auftreten der ersten Symptome wurde nach Uhrzeit und Datum erfasst. War der genaue Zeitpunkt des Auftretens der Symptome unbekannt, wurde der Zeitpunkt erfasst, an dem der Patient letztmalig ohne Symptome war. Ebenso wurde das Geburtsdatum der Patienten aufgenommen. Aus Geburtsdatum und dem Datum der Aufnahme errechneten wir das Alter der Patienten. Für die weiteren Berechnungen wurde ausschließlich das absolute Patientenalter benutzt. Es wurde zusätzlich der Altersmedian der Gesamtstudienpopulation

sowie der einzelnen Untergruppen gebildet. Zusätzlich wurde der Interquartilenabstand berechnet. Das Geschlecht wurde kategorisch erfasst. Anschließend wurde untersucht, ob eine Abhängigkeit zwischen dem Alter und dem Geschlecht der Patienten im Hinblick auf Cystatin C und Troponin I bestand.

2.2.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasste unsere Arbeitsgruppe, ob bei den Patienten in der Vorgeschichte ein arterieller Hypertonus, ein Diabetes mellitus, eine Hyperlipidämie, eine koronare Herzkrankheit, ein stattgehabter Schlaganfall oder Herzinfarkt vorlagen. Gleichzeitig wurden Nikotinabusus und vorbekannte Herzrhythmusstörungen erfragt.

Wir erfassten einen arteriellen Hypertonus, wenn der Patient diesen in der Anamnese angab und bei nicht anamnesefähigen Patienten, wenn ein arterieller Hypertonus in Vorbefunden beschrieben wurde oder ein Antihypertonikum in der Vorgeschichte verabreicht wurde. Für die anderen kardiovaskulären Risikofaktoren gingen wir nach dem gleichen Schema vor. Als Raucher erfassten wir alle Patienten, die bis zum Eintritt des Ereignisses aktiv geraucht hatten.

Im ursprünglichen Fragebogen erfassten wir zusätzlich, ob ein vorbekannter Hypertonus oder ein Diabetes mellitus medikamentös vorbehandelt wurde, welche Art von Herzrhythmusstörung vorbekannt war und wie lange eine etwaige Nikotinkarenz am Aufnahmetag bestand. Von diesen weitergehenden Fragen fand in dieser Arbeit aber nur die Frage nach vorbekanntem Vorhofflimmern eine weitere Verwendung, da der Zusammenhang zwischen schweren Schlaganfällen und Vorhofflimmern bereits mehrfach gezeigt werden konnte [38, 75].

Für die Berechnungen wurde für jeden Patienten die Summe seiner Risikofaktoren ermittelt. Patienten mit mehr als drei Risikofaktoren wurden in einer Gruppe zusammengefasst. Für die Troponin-I-Werte wurde zusätzlich

auch noch geprüft, ob die einzelnen Risikofaktoren in den beiden Troponin-I-Gruppen unterschiedlich häufig auftraten.

2.2.4 Neurologische Untersuchung

Die neurologische Untersuchung der Patienten erfolgte durch den diensthabenden Neurologen der Stroke Unit. Der Grad der neurologischen Beeinträchtigung wurde mit der National-Institute-of-Health-Stroke-Scale (NIHSS) gemessen. Der NIHSS ist ein weitverbreiteter, international anerkannter Messwert der klinisch-neurologischen Beurteilung von Patienten mit einem akuten Schlaganfall [2, 84]. In dieser Untersuchung werden für verschiedene Funktionsstörungen abgestuft Punkte vergeben, wie aus Tabelle 1 ersichtlich.

Bewusstseinszustand	Wach (0 Punkte) Somnolent (1 Punkt) Stuporös (2 Punkte) Komatös (3 Punkte)
Beantwortung von Fragen	Beide Antworten richtig (0 Punkte) Eine Antwort richtig (1 Punkt) Keine Antwort richtig (2 Punkte)
Befolgen von Aufforderungen	Beide Aufforderungen richtig (0 Punkte) Eine Aufforderung richtig (1 Punkt) Keine Aufforderung richtig (2 Punkte)
Blickwendung	Normal (0 Punkte) Partielle Parese (1 Punkt) Forcierte Deviation (2 Punkte)
Gesichtsfeld	Normal (0 Punkte) Partielle Hemianopsie (1 Punkt) Komplette Hemianopsie (2 Punkte) Bilaterale Hemianopsie/Blindheit (3 Punkte)
Mimik	Normal (0 Punkte)

	<p>Geringe Asymmetrie (1 Punkt)</p> <p>Partielle faziale Parese (2 Punkte)</p> <p>Komplette faziale Parese (3 Punkte)</p>
<p>Armmotorik (für beide Arme getrennt)</p>	<p>Kein Absinken (0 Punkte)</p> <p>Absinken in 10 Sekunden (1 Punkt)</p> <p>Sinkt auf Unterlagen, Anheben möglich (2 Punkte)</p> <p>Kein Anheben gegen Schwerkraft (3 Punkte)</p> <p>Plegie (4 Punkte)</p>
<p>Beinmotorik (für beide Beine getrennt)</p>	<p>Kein Absinken (0 Punkte)</p> <p>Absinken in 10 Sekunden (1 Punkt)</p> <p>Sinkt auf Unterlage, Anheben möglich (2 Punkte)</p> <p>Kein Anheben gegen Schwerkraft (3 Punkte)</p> <p>Plegie (4 Punkte)</p>
<p>Ataxie</p>	<p>Normal (0 Punkte)</p> <p>In einer Extremität (1 Punkt)</p> <p>In zwei oder mehr Extremitäten (2 Punkte)</p>
<p>Sensibilität</p>	<p>Normal (0 Punkte)</p> <p>Partieller Sensibilitätsverlust (1 Punkt)</p> <p>Schwerer oder vollständiger Sensibilitätsverlust (2 Punkte)</p>
<p>Sprache</p>	<p>Normal (0 Punkte)</p> <p>Leichte Aphasie (1 Punkt)</p> <p>Schwere Aphasie (2 Punkte)</p>
<p>Dysarthrie</p>	<p>Normal (0 Punkte)</p> <p>Verwaschen, aber verständlich (1 Punkt)</p> <p>Unverständlich/ stumm (2 Punkte)</p>
<p>Neglect</p>	<p>Normal (0 Punkte)</p> <p>Unimodaler Neglect (1 Punkt)</p> <p>Multimodaler Neglect (2 Punkte)</p>

Tabelle 1

Eine Addition dieser Punktwerte ergibt einen Zahlenwert. Je höher dieser Wert ist, desto höher ist der Grad der neurologischen Beeinträchtigung. Der Maximalwert beträgt 41 Punkte, bei einem neurologisch völlig unauffälligen Patienten ergibt sich ein Wert von null Punkten. Es wurde in den einzelnen Gruppen der Median der NIHSS-Werte gebildet.

Ebenfalls wurde bei der Aufnahme und neurologischen Untersuchung durch den diensthabenden Arzt die modifizierte Rankin-Skala (mRS) bestimmt, da diese zur Bewertung des Behinderungsgrades und des Outcome von Patienten mit akutem Schlaganfall international gebräuchlich ist [72, 78]. Die modifizierte Rankin-Skala ermöglicht die Einschätzung des Grades der Behinderung in sieben Gruppen von null (keine Symptome) bis sechs (Tod des Patienten). Wie die Gruppen im Einzelnen definiert sind, zeigt die Tabelle 2.

mRS 0	Keine Symptome
mRS 1	Keine wesentlichen Funktionseinschränkungen trotz Symptomen (Kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten)
mRS 2	Geringgradige Funktionseinschränkung (Unfähig alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen)
mRS 3	Mäßiggradige Funktionseinschränkung (Bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage ohne Hilfe zu gehen)
mRS 4	Mittelschwere Funktionseinschränkung (Unfähig ohne Hilfe zu gehen und unfähig ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen)
mRS 5	Schwere Funktionseinschränkung (Bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit)
mRS 6	Tod

Tabelle 2

Nach drei Monaten wurden alle Patienten noch einmal telefonisch kontaktiert, dies erfolgte mit freundlicher Unterstützung der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Instituts für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Münster. In diesem Zusammenhang wurde erneut ein aktueller Wert der modifizierten Rankin-Skala erhoben.

Wir stellten nun zuerst die Häufigkeiten der einzelnen mRS-Werte einzeln dar, dann wurden zur besseren Übersicht drei Gruppen gebildet, die die Patienten danach aufteilten, ob sie unabhängig leben konnten, sie auf Hilfe angewiesen waren oder sie verstorben waren (Tabelle 3).

mRS 0	„Unabhängig“ von Pflege
mRS 1	
mRS 2	
mRS 3	„Abhängig“ von Pflege
mRS 4	
mRS 5	
mRS 6	Tod

Tabelle 3

2.2.5 Ätiologische Zuordnung

Die international gebräuchlichste Klassifikation der Ätiologie eines ischämischen Insults ist die TOAST-Klassifikation. Diese wurde im Rahmen der gleichnamigen Studie „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ zur einfachen Klassifikation der Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls begründet [1, 42]. Sie unterscheidet fünf Hauptgruppen:

1. arterioarterielle Embolien durch extrakranielle Makroangiopathie (LAA)
2. kardiale Embolien (CE)
3. zerebrale Mikroangiopathien (SAO)
4. andere bekannte Ursachen (Dissektion, Vaskulitiden, Gerinnungsstörungen, Drogenabusus (OC))
5. unbekannte Ursache (UC)

Im Rahmen unserer Studie wurde die TOAST-Klassifikation für jeden Patienten nach Abschluss aller notwendigen Untersuchungen durch einen Facharzt für Neurologie durchgeführt.

2.2.6 Radiologische Bildgebung, Größe der Läsion

Im Institut für klinische Radiologie der Universitätsklinik Münster (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Walter Heindel) erhielten alle Patienten standardmäßig zuerst eine Computertomographie des Neurokraniums und dann je nach Bedarf im Verlauf eine Magnetresonanztomographie oder eine erneute Computertomographie. Art und Größe der betroffenen Areale wurden entweder dem schriftlichen Befund des Instituts für klinische Radiologie entnommen oder direkt von den Bildern durch einen radiologisch ausgebildeten Arzt befundet.

Erfasst wurde die Lokalisation des Schlaganfalls, hier wurde zwischen der Seite und dem Versorgungsgebiet unterschieden. Bei der Arteria cerebri media erfolgte eine zusätzliche Unterscheidung zwischen Kortex und Stammganglien, bei der Arteria cerebri posterior erfolgte eine Differenzierung zwischen Kortex, Thalamus, Hirnstamm und Kleinhirn.

Die Größe der radiologisch dargestellten Läsionen wurde in fünf Gruppen eingeteilt:

1. Keine Läsion
2. Läsion < 1,5 cm
3. Läsion < 1/3 Art. cerebri media oder 1,5 - 5 cm
4. Läsion 1/3 - 2/3 Art. cerebri media oder > 5 cm ohne Raumforderung
5. Läsion > 2/3 Art. cerebri media oder > 5 cm mit Raumforderung

Zusätzlich erfolgte die Angabe, ob es sich um einen isolierten Befund handelt oder mehrere Läsionen bestehen. Bei mehr als einer Läsion wurde die jeweils größte Läsion vermessen.

Um den entstehenden Datensatz nicht zu unübersichtlich werden zu lassen, wurde in dieser Arbeit lediglich die Größe der Läsion für weitere Berechnungen benutzt.

2.2.7 Primäre Endpunkte

Vor Beginn der Studie wurden primäre Endpunkte festgelegt. Erreichen eines primären Endpunktes führte zu einem Abbruch des Monitorings. Als primäre Endpunkte wurden folgende Punkte definiert:

- Tod
- Klinische Verschlechterung um mehr als 4 Punkte in der NIHSS
- Reinsult (hämorrhagisch oder ischämisch)
- Intubation aus einer der folgenden Indikationen:
 1. Respiratorische Insuffizienz
 2. Bewusstseinsstörung
 3. Dysphagie/ Aspiration
 4. Intubation im Rahmen einer Intervention

2.2.8 Sekundäre Endpunkte

Zu Beginn der Studie wurden sechs sekundäre Endpunkte festgelegt:

- Herzinfarkt
- Lungenembolie
- Pneumonie
- Harnwegsinfekt
- Andere Infektionen
- Thrombose

Die Diagnose eines Herzinfarktes, einer Lungenembolie und einer Thrombose wurde nach aktuellen Leitlinien und in Zusammenarbeit mit den Kollegen der entsprechenden Fachgebiete gestellt. Wir definierten einen Harnwegsinfekt als einen pathologischen Urinteststreifen mit positivem Nitrit und positiven Leukozyten plus einer entsprechenden Klinik oder als eine mikrobiologisch nachgewiesene Infektion der Harnwege. „Andere Infektionen“ haben wir als

eine pathologische CRP-Erhöpfung mit klinischen Symptomen einer Infektion definiert.

Pro Patient wurden maximal vier sekundäre Endpunkte erfasst. Diese wurden nach Art des sekundären Endpunktes mit Datum und Uhrzeit auf unserem Untersuchungsbogen erfasst.

Entgegen der primären Endpunkte lief das Monitoring der Patienten auch nach Erreichens eines oder mehrerer sekundärer Endpunkte weiter.

Wir untersuchten den Datensatz, wie häufig sekundäre Endpunkte insgesamt vorkamen, wie häufig mehr als ein sekundärer Endpunkt bei Patienten auftrat und in welcher Häufigkeit die unterschiedlichen sekundären Endpunkte erfasst wurden. Anschließend prüften wir, ob ein Unterschied in den Cystatin-C-Quartilen und den Troponin-I-Gruppen bezüglich dieser Gesichtspunkte bestand.

2.2.9 Komplikationen und Interventionen

Um Komplikationen und Interventionen erfassen zu können, wurden zu Beginn unserer Studie fünf Arten von Komplikationen definiert. Für diese fünf Komplikationen wurden verschiedene Interventionsmöglichkeiten vorgegeben. Außerdem wurde erfasst, wann die Intervention stattfand, welcher Art sie war und ob es sich um eine nach dem Studienprotokoll indizierte Intervention gehandelt hat. Die genauen Grenzwerte mit den entsprechenden Interventionen wurden allen Mitarbeitern der Stroke Unit des Universitätsklinikums Münster ausgehändigt und an zentralen Stellen ausgehängen, so dass ärztliche und nicht-ärztliche Mitarbeiter sich jederzeit informieren konnten. Es wurden fünf Komplikationen definiert:

- im Blutdruckmanagement
- im Management von Herzrhythmusstörungen
- im Blutzuckermanagement
- im Hypoxiemanagement
- im Temperaturmanagement

Für die einzelnen Bereiche wurden jeweils Grenzwerte definiert (siehe Tabelle 4), die eine Intervention zur Folge hatten. Die Grenzwerte wurden nach aktueller Studienlage und Empfehlungen festgelegt [11, 28, 43].

Parameter	Grenzwerte
Systolischer Blutdruck	< 120 mmHg; ≥ 200 mmHg (nach Lysetherapie ≥ 180mmHg)
Diastolischer Blutdruck	≥ 110 mmHg
Herzfrequenz	< 40 bpm; ≥ 120 bpm
Herzrhythmusstörungen	Kammertachykardie, Tachy-/ Bradykardie (jeweils hämodynamisch wirksam), Tachyarrhythmia absoluta, Sinustachykardie, Bradykardie (Pausen > 5 Sekunden)
Blutzuckermanagement	< 60 mg/dl; ≥ 180 mg/dl
Temperaturmanagement	> 37,5 °C axillär > 38,0 °C rectal/ vesical
Hypoxiemanagement	SpO ₂ < 93 %

Tabelle 4

Interventionspflichtige Komplikationen wurden in der Reihenfolge ihres Auftretens mit Datum, Uhrzeit, Art der Komplikation und Art der Intervention erfasst. Pro Patient wurden maximal fünf Komplikationen erfasst.

Bei der Auswertung der Daten wurde sowohl die Häufigkeit von interventionspflichtigen Komplikationen untersucht als auch, welcher Art sie waren.

2.3 Laborparameter

Die Blutproben wurden im Zentrum für Laboratoriumsmedizin der Universitätsklinik Münster (Leitung: Prof. Dr. G. Assmann) untersucht. Das Cystatin C wurde standardmäßig am Tag nach der Aufnahme abgenommen, hierfür wurde eine 7,5 ml-Serum-S-Monovette® von Sarstedt verwendet. Als

Normalwert für Cystatin C galt am Universitätsklinikum Münster ein Wert von kleiner 0,96 mg/l. Es ist allerdings bekannt, dass mit dem Patientenalter die Cystatin-C-Werte ansteigen [46, 56], ebenso ist bekannt das Schlaganfälle eher ältere Menschen betreffen [9], daher wurde entschieden, das Patientenkollektiv nicht nach festgelegten Referenzwerten zu trennen, sondern in Quartilen einzuteilen, um so eine möglichst gleichmäßige Patientenverteilung zu erhalten. Die Bestimmung der Kreatinin- und Troponin-I-Werte erfolgte im Regelfall mit der venösen Blutentnahme direkt bei Aufnahme aus einer 7,5 ml-Natrium-Heparinat-S-Monovette® von Sarstedt.

Die Kreatinin-Werte wurden im Zentrum für Laboratoriumsmedizin mit Hilfe der Jaffé-Methode ausgewertet. Hier galt ein Normalwert von kleiner 1,3 mg/dl.

Die Troponin-I-Werte wurden mit Hilfe des Chemilumineszenzimmunoassay (ILA) untersucht. Als normwertig galten Troponin-I-Werte, welche kleiner als 0,05 µg/l waren, dies ist auch der vom Zentrum für Laboratoriumsmedizin der Universitätsklinik Münster vorgegebene Normwertbereich. Da bei den Troponin-I-Werten bis auf wenige Ausnahmen eine sehr enge Wertespannweite bestand, wurde entschieden hier nicht in Quartilen zu unterteilen, sondern ausschließlich nach Werten oberhalb und unterhalb des Referenzwertes zu unterscheiden.

2.4 Stationen und Geräte

2.4.1 Notaufnahmestation

Die Notaufnahmestation der Universitätsklinik Münster wurde zum Studienzeitpunkt von der Medizinischen Klinik D (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann-Joseph Pavenstädt) betrieben. Hier wurden alle internistischen und neurologischen Notfälle primär durch einen Arzt des jeweiligen Fachgebietes gesehen und untersucht. Alle Patientenbetten und Behandlungsplätze verfügten zum Untersuchungszeitpunkt über ein Monitoringsystem. Dieses war mit einem fünfadrigen Elektrodenkabel zur Überwachung der Herzfrequenz ausgestattet (Ableitungen: I, II, III, aVR, aVL, aVF, V), einem Pulsoxymetriesensor, welcher mit Hilfe der Absorptionsspektrophotometrie maß, einer Temperatursonde und

einer nicht-invasiven Blutdruckmessung, welche in festgelegten Intervallen den Blutdruck der Patienten oszillometrisch erfasste. In der Notaufnahme fanden eine erste (neurologische) Untersuchung und Blutabnahme statt. Es wurden die Vitalparameter wie Blutdruck, Puls, Blutzucker und Sauerstoffsättigung erfasst und es wurde ein EKG geschrieben. Danach wurde der Patient schnellstmöglich in die Radiologie gebracht, wo eine computertomographische oder magnetresonanztomographische Untersuchung erfolgte. Im Anschluss wurden die Patienten je nach Schweregrad auf die Stroke Unit oder die neurologische Intensivstation verlegt.

2.4.2 Radiologie

Im Institut für klinische Radiologie der Universitätsklinik Münster (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Walter Heindel) wurden alle Patienten standardmäßig zuerst computertomographisch untersucht und dann je nach Bedarf im Magnetresonanztomographen oder im Verlauf erneut im Computertomographen untersucht.

2.4.3 Stroke Unit

Die Stroke Unit der Universitätsklinik Münster verfügte zum Zeitpunkt der Studie über acht Betten in vier Patientenzimmern. Sie teilte sich eine Station mit der neurologischen Intensivstation, welche über sechs Betten verfügte, die alle mit Beatmungsgeräten ausgestattet waren. Alle Patienten der Stroke Unit wurden kontinuierlich mittels eines Patientenmonitors zentral überwacht. Die erhobenen Daten wurden regelmäßig von den Krankenschwestern und Krankenpflegern der Station in einen standardisierten Überwachungsbogen eingetragen. Dies ist durch einen deutlich höheren Personalschlüssel im Vergleich zu peripheren Stationen möglich. Von ärztlicher Seite war die Station rund um die Uhr mit einem erfahrenen Neurologen besetzt. Der zuständige Oberarzt visitierte die Station mehrmals täglich.

2.4.4 Periphere Stationen

Nach einem Aufenthalt auf der Stroke Unit von wenigen Tagen, mindestens jedoch 48 Stunden, erfolgte die Verlegung der Patienten auf die peripheren Stationen 12 A West und 12 B West der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster. Hier wurden die Patienten bis zu ihrer Entlassung weiterbehandelt. Auch auf den peripheren Stationen wurden die Patienten beziehungsweise ihre Krankenakten und ihre Kurven regelmäßig von unserer Arbeitsgruppe kontrolliert, um eventuelle primäre oder sekundäre Endpunkte erfassen zu können. Mit der Entlassung der Patienten endete das Ausfüllen des Erhebungsbogens.

2.4.5 Geräte

2.4.5.1 Notaufnahmestation:

- Patientenmonitor: Dräger Infinity Gamma, Draeger Medical Systems, Inc., Telford, USA
- Blutzuckermessung: Ascenia Elite, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland
- Elektrokardiogramm: Nihon Kohden ECG-9132K, Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Deutschland

2.4.5.2 Klinik für Radiologie

- Computertomograph: Siemens Somatom Definition, Siemens AG, Erlangen, Deutschland
- Magnetresonanztomograph: Philips Achieva 1.5T, oder Philips Intera 1.5T, beide Koninklijke Philips Electronics N.V., Eindhoven, Niederlande

2.4.5.3 Zentrum für Laboratoriumsmedizin

- Behring Nephelometer II, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland

2.4.5.4 Stroke Unit:

- Patientenmonitore: Siemens SC9000XL, Siemens, Erlangen, Deutschland

- Blutzuckermessung: Ascensia Elite, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland
- Elektrokardiographie: Nihon Kohden ECG- 9132K, Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Deutschland
- Beatmungsgeräte: Dräger Evita dura 2, Draeger Medical Systems Inc., Telford, USA, und BiPAP vision, Heinen + Löwenstein GmbH, Bad Ems, Deutschland

2.4.6 Statistik

Die statistische Auswertung unserer Daten wurde mit Hilfe der frei zugänglichen Homepage „Interactive Statistical Calculation Pages“ (<http://www.statpages.org>) durchgeführt. Konkret wurden folgende Tests zur Ermittlung des Signifikanzniveaus verwendet:

- Exakter Fisher-Test
- Wilcoxon-Mann-Whitney-Test
- Logistische Regressionsanalyse

Mit dem exakten Fisher-Test wurde geprüft, ob Zusammenhänge zwischen den Cystatin-C-Quartilen beziehungsweise den beiden Troponin-I-Gruppen und dichotomen Parametern, wie Geschlecht, einzelnen Risikofaktoren, einzelnen Interventionen und einzelnen Endpunkten vorlagen.

Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test wurde für kategoriale und kontinuierliche Werte verwendet. So wurde hiermit der Zusammenhang zwischen den Cystatin-C-Quartilen beziehungsweise den beiden Troponin-I-Gruppen und dem Alter, der Summe der Risikofaktoren, dem NIHSS, der modifizierten Rankin-Skala, der TOAST-Klassifikation, der Größe der radiologischen Läsion, der Häufigkeit von primären und sekundären Endpunkten sowie von Interventionen geprüft.

Zur abschließenden Klärung, ob Cystatin C und Troponin I unabhängige Prädiktoren für ein schlechtes Outcome nach drei Monaten sind, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, in diese wurden alle Parameter

eingeschlossen, für die in der bisherigen Untersuchung ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden konnte.

Ein p-Wert von kleiner 0,05 wurde in dieser Arbeit als statistisches Signifikanzniveau verwendet.

Um eine möglichst große Zahl an Patienten in die statistischen Auswertungen einschließen zu können, wurden die Berechnungen für Cystatin C auf der einen Seite und Troponin I auf der anderen Seite getrennt durchgeführt, da nicht bei allen Patienten beide Werte vorlagen.

3 Ergebnisse

3.1 Cystatin C

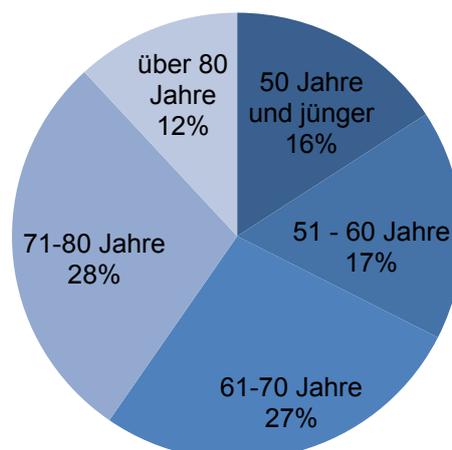
3.1.1 Studienkollektiv

Insgesamt wurden 749 Patienten im Untersuchungszeitraum erfasst, hiervon konnten 354 Patienten in die Berechnung für Cystatin C aufgenommen werden (n = 354).

3.1.2 Alter, Geschlecht

Der Altersmedian aller Patienten lag bei 68 Jahren. Der Interquartilsabstand (IQR) lag bei 56 bis 76 Jahren. Der jüngste erfasste Patient war zum Zeitpunkt der Aufnahme 16 Jahre jung, der älteste 96 Jahre alt. Von den aufgenommenen Patienten waren 198 männlich und 156 weiblich. Damit waren 56 % männlich.

Altersverteilung



Grafik 1

Alter	Verteilung absolut	Verteilung relativ (%)
50 Jahre und jünger	56	16
51 - 60 Jahre	59	17
61 - 70 Jahre	96	27
71 - 80 Jahre	101	29
Älter als 80 Jahre	42	12

Tabelle 5

3.1.3 Risikofaktoren

Von den 354 Patienten hatten nur 36 Patienten keinen Risikofaktor für einen Schlaganfall, das entsprach einem Anteil von zehn Prozent. 86 Patienten hatten einen Risikofaktor (24 %), 109 Patienten hatten zwei Risikofaktoren (31 %), 61 hatten drei Risikofaktoren (17 %), mehr als drei Risikofaktoren hatten 62 Patienten (16 %).

3.1.4 TOAST-Klassifikation und NIHSS

Die Einteilung der Art des Schlaganfalls mit Hilfe der TOAST-Klassifikation erfolgte in den fünf unter 2.2.5 beschriebenen Gruppen. Kardioembolische Schlaganfälle waren mit 114 Patienten (32 %) die häufigste Ursache für einen Schlaganfall, gefolgt von arterioarteriellen Embolien durch extrakranielle Makroangiopathie (LAA) mit 90 Patienten (25 %). Unbekannt war die Ursache des Schlaganfalls (UC) bei 88 Patienten (25 %), einen Schlaganfall aufgrund einer zerebralen Mikroangiopathie (SAO) hatten 33 Patienten (9 %). Bei 29 Patienten (8 %) war eine andere Ätiologie (OC) Ursache für den Schlaganfall.

Der bei der Aufnahme erhobene neurologische Status in Form der National-Institute-of-Health-Stroke-Scale zeigte, dass der Median aller bei Aufnahme gemessener NIHSS-Werte bei vier lag, der Interquartilsabstand lag bei zwei bis neun Punkten.

3.1.5 Läsionsgröße

Es wurde bei jedem Patienten die Läsionsgröße in der radiologischen Bildgebung bestimmt. Hier zeigte sich, dass die Mehrzahl der Patienten Läsionen bis zu einer Größe von fünf Zentimetern hatten.

Läsionsgröße	Verteilung absolut	Verteilung relativ (%)
Keine Läsion	66	19
< 1,5 cm	134	38
1,5 - 5 cm < 1/3 MCA	96	27
> 5 cm ohne RF 1/3 - 2/3 MCA	24	6
> 5 cm mit RF > 2/3 MCA	34	10

Tabelle 6

3.1.6 Primäre Endpunkte

Neurologische Komplikationen entwickelten 45 Patienten, das entsprach einem Anteil von 13 Prozent aller Patienten, 31 Patienten zeigten eine klinische Verschlechterung um mehr als vier Punkte auf der NIHSS (9 %), ein Patient entwickelte einen Reinsult, ein weiterer Teil der Patienten, insgesamt 13, wurde aufgrund von Dysphagie oder Bewusstseinsstörungen intubationspflichtig (4 %).

3.1.7 Sekundäre Endpunkte

Von anderen medizinischen Komplikationen (sekundäre Endpunkte) waren 134 Patienten (38 %) betroffen. Hiervon traten bei 34 Patienten Pneumonien auf (10 %), andere Infektionen bei 109 Patienten (31 %), fünf Patienten entwickelten während des Aufenthaltes einen Herzinfarkt (1 %), zwölf Patienten hatten mehr als einen sekundären Endpunkt (3 %).

3.1.8 Komplikationen und Interventionen

Bei der Überwachung der Vitalparameter, bestehend aus Blutdruck, Herzfrequenz und -rhythmus, Blutzucker, peripherer Sauerstoffsättigung und Temperatur in den ersten 48 Stunden, wurden insgesamt bei 166 Patienten Grenzwertverletzungen registriert, das entsprach 38 Prozent aller erfassten Patienten, 66 Patienten hatten mehr als eine Grenzwertverletzung, das entsprach 18 Prozent aller Patienten. Am häufigsten waren Abweichungen im Bereich des Blutdrucks, hier wurden 104 Grenzwertverletzungen registriert (29 %), gefolgt von Abweichungen der Sauerstoffsättigung mit insgesamt 76 Grenzwertverletzungen (21 %). Deutlich seltener waren Abweichungen des Blutglukosespiegels mit 40 Abweichungen (11 %). Noch 26 Patienten zeigten Grenzwertverletzungen im Bereich der Temperatur (7 %), Herzfrequenzgrenzwertverletzungen oder Arrhythmien boten insgesamt 22 Patienten (6 %).

3.1.9 Outcome nach drei Monaten

Das Outcome der Patienten nach drei Monaten zeigte, dass von den 354 Patienten 25 in der Zwischenzeit verstorben waren (mRS 6), das entsprach einem Anteil von sieben Prozent, schwerstpflegebedürftig waren 19 Patienten (mRS 5; 5 %), bei 56 Patienten bestand eine schwere Pflegebedürftigkeit (mRS 4; 16 %), eine mittlere Pflegebedürftigkeit lag bei 76 Patienten vor (mRS 3; 22 %), geringgradige Funktionseinschränkungen hatten 44 Patienten (mRS 2; 12 %), Symptome ohne Funktionsstörungen lagen bei 54 der Untersuchten vor (mRS 1; 15 %). Ohne Symptome waren nach drei Monaten 80 Patienten (mRS 0; 23 %).

3.1.10 Cystatin C und Kreatinin

Der mittlere Cystatin-C-Wert für alle Patienten lag bei 1,03 (\pm 0,29) mg/dl. Damit entsprach er dem Normbereich für Patienten im Alter von über 50 Jahren, welche den größten Anteil in dieser Untersuchung stellten [46, 56]. Wie unter 2.1 erwähnt, wurden Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen bereits zu Beginn ausgeschlossen. Hier galt als Grenze ein Serumkreatinin von größer 2,0 mg/dl, als Hinweis auf eine schwere Nierenfunktionsstörung.

Die Cystatin-C-Werte der eingeschlossenen Patienten reichten von 0,33 mg/dl bis 2,37 mg/dl. Um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten, wurden die Patienten in Quartilen nach ihrem Cystatin-C-Wert eingeteilt:

	Cystatin C (mg/dl)	Anzahl Patienten (n)
1. Quartile	0,33 - 0,84	103
2. Quartile	0,85 - 0,98	88
3. Quartile	0,99 - 1,15	92
4. Quartile	1,16 - 2,27	82

Tabelle 7

Zwischen den Cystatin-C-Werten und den Kreatinin-Werten zeigte sich eine strenge Korrelation ($p < 0,0001$; $z = 8,9219$). Der durchschnittliche Kreatinin-Wert (Median) unter allen Patienten lag bei 1,0 mg/dl, der Interquartilsabstand lag bei 0,8 bis 1,1 mg/dl. In der ersten Cystatin-C-Quartile war der Median der Kreatinin-Werte 0,9 mg/dl (IQR 0,75 - 1,0 mg/dl), in der zweiten 0,9 mg/dl (IQR 0,8 - 1,1 mg/dl), in der dritten Quartile 1,0 mg/dl (IQR 0,9 - 1,2 mg/dl) und in der vierten Quartile 1,1 mg/dl (IQR 1,0 - 1,3 mg/dl).

3.1.11 Cystatin C - Alter und Geschlecht

Zwischen männlichen und weiblichen Patienten bestand kein signifikanter Unterschied in den einzelnen Quartilen. In der ersten Quartile waren 51 Prozent der Patienten männlich ($n = 53$), in der zweiten 62 Prozent ($n = 62$), in der dritten 52 Prozent ($n = 63$) und in der vierten 40 Prozent ($n = 49$).

Bezüglich des Alters der Patienten zeigten sich in den einzelnen Quartilen deutliche Unterschiede.

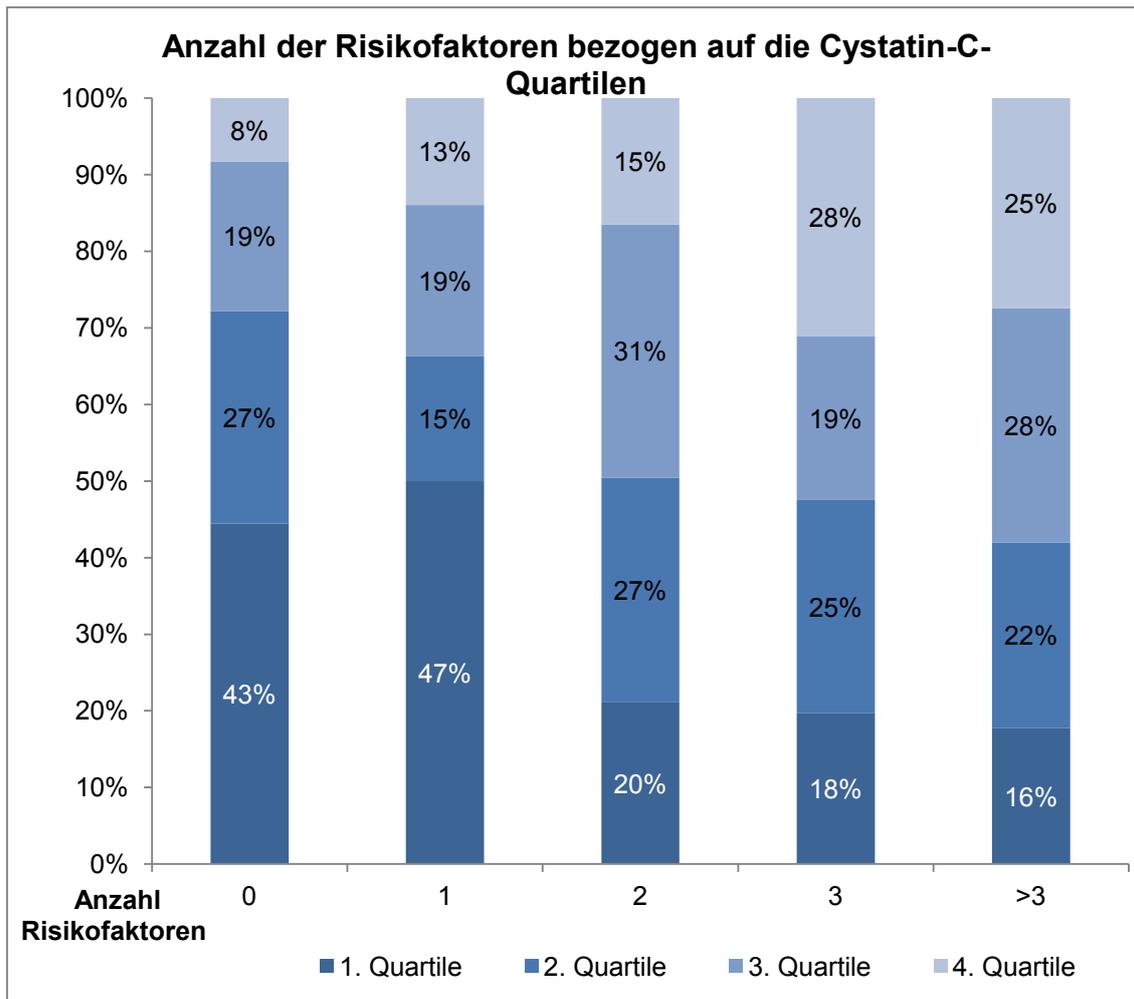
So lag der Altersmedian in der ersten Quartile mit 58 Jahren (IQR 49 – 69 Jahre) deutlich unter dem Gesamaltersmedian. In der zweiten Quartile zeigte sich ein Median von 67 Jahren (IQR 56 - 75 Jahre), in der dritten Quartile von 70 Jahren (IQR 61 - 77 Jahre) und schließlich in der vierten Quartile von 74 Jahren (IQR 67 - 82 Jahre). Diese Unterschiede waren mit einem $p < 0,0001$ statistisch deutlich signifikant. Ältere Patienten hatten also signifikant höhere Cystatin-C-Werte als jüngere Patienten ($p < 0,0001$, $z = 7,7139$).

3.1.12 Cystatin C - Risikofaktoren

In Bezug auf die Cystatin-C-Quartilen zeigte sich eine Zunahme der Risikofaktoren von der ersten bis zur vierten Quartile, dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,0001$, $z = 4,566$).

	Keine RF	1 RF	2 RF	3 RF	> 3 RF
Gesamt	36	86	109	61	62
1. Quartile	16	43	23	12	11
2. Quartile	10	14	32	17	15
3. Quartile	7	17	36	13	19
4. Quartile	3	12	18	19	17

Tabelle 8



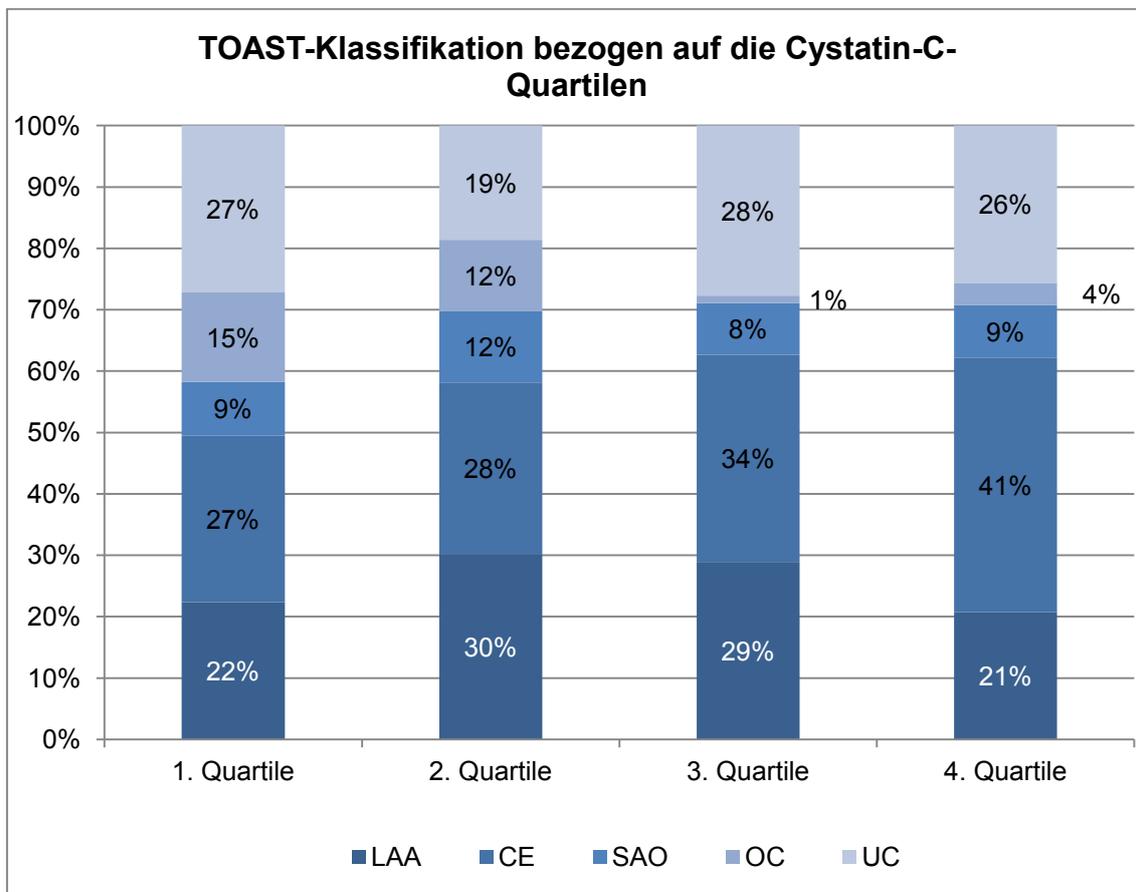
Grafik 2

3.1.13 Cystatin C - TOAST-Klassifikation

Bei Betrachtung der Cystatin-C-Quartilen in Bezug auf die Klassifizierung zeigten sich zwei signifikante Umstände. Patienten mit einer anderen Ätiologie waren in den ersten beiden Quartilen signifikant häufiger ($p = 0,0007$; $z = 3,39$), signifikant war zusätzlich ein vermehrtes Auftreten kardioembolischer Infarkte in der vierten Cystatin-C-Quartile ($p = 0,03$; $z = - 2,14$).

TOAST	LAA	CE	SAO	OC	UC
Gesamt	90	114	33	29	88
1. Quartile	23	28	9	15	28
2. Quartile	26	24	10	10	16
3. Quartile	24	28	7	1	23
4. Quartile	17	34	7	3	21

Tabelle 9



Grafik 3

3.1.14 Cystatin C - NIHSS

Der bei der Aufnahme erhobene neurologische Status in Form der National-Institute-of-Health-Stroke-Scale zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Cystatin-C-Quartilen. In der ersten Cystatin-C-Quartile betrug der Median der NIHSS-Werte fünf (IQR 2 - 11,5), in der zweiten vier (IQR 2 - 8), in

der dritten drei (IQR 1 - 8,5) und in der vierten Cystatin-C-Quartile vier Punkte (IQR 1 - 7).

3.1.15 Cystatin C - Läsionsgröße

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Läsionsgröße und den Cystatin-C-Quartilen war nicht nachzuweisen.

	Keine Läsion	< 1,5 cm	1,5 - 5 cm < 1/3 MCA	> 5 cm ohne RF 1/3 - 2/3 MCA	> 5 cm mit RF > 2/3 MCA
Gesamt	66	134	96	24	34
1. Quartile	17	43	22	8	13
2. Quartile	15	29	28	5	9
3. Quartile	18	29	25	4	7
4. Quartile	16	33	21	7	5

Tabelle 10

Es bestand allerdings eine strenge Korrelation zwischen der Läsionsgröße und dem National-Institute-of-Health-Stroke-Score ($p < 0,0001$; $z = 10,5057$).

3.1.16 Cystatin C - primäre und sekundäre Endpunkte

Im Bezug auf die Cystatin-C-Quartilen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Herzinfarkte schienen bei höheren Cystatin-C-Werten häufiger aufzutreten. Aufgrund der geringen Fallzahl ($n = 5$) konnte hierrüber aber keine fundierte Aussage getroffen werden.

	Gesamt	1. Quartile	2. Quartile	3. Quartile	4. Quartile
Neurologische Komplikationen	45	13	14	12	6
Sekundäre Endpunkte	134	42	33	29	30
Pneumonie	34	12	7	7	8
Andere Infektion	109	32	29	23	25
Herzinfarkt	5	0	1	2	2
> 1 sek. EP	12	2	4	2	4

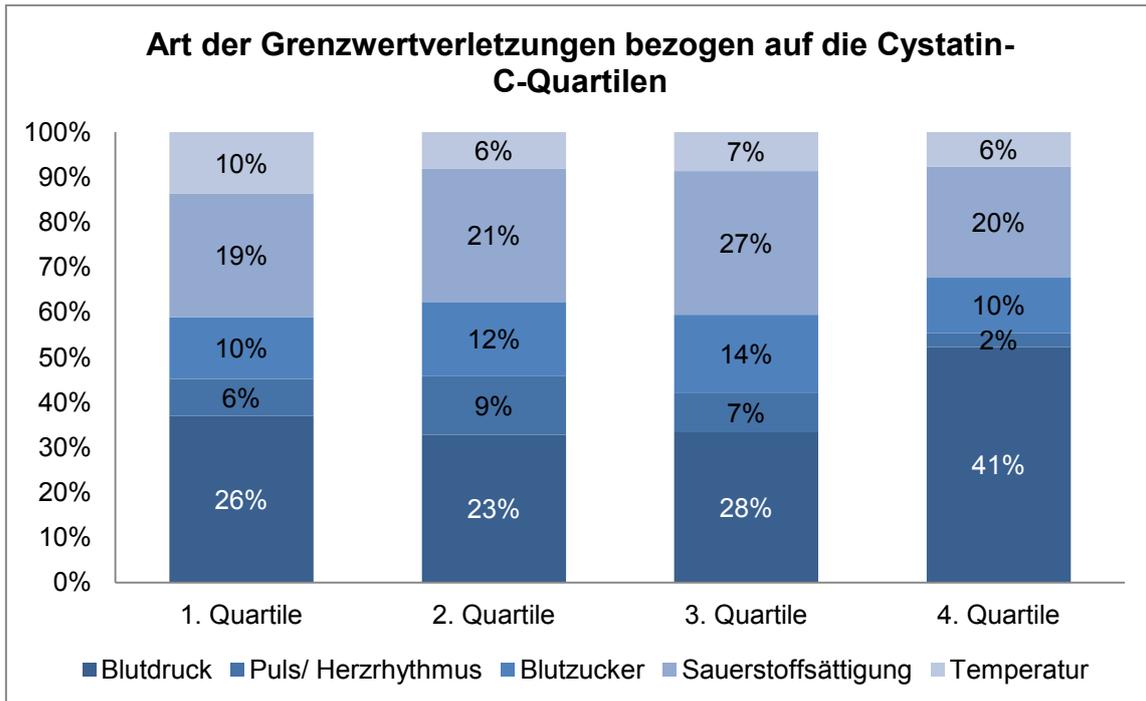
Tabelle 11

3.1.17 Cystatin C - Komplikationen und Interventionen

Die Untersuchung der Grenzwertverletzungen im Bezug auf die Cystatin-C-Werte zeigte ein statistisch signifikant vermehrtes Auftreten von Blutdruckgrenzwertüberschreitungen in der vierten Cystatin-C-Quartile ($p < 0,03$). Weitere signifikante Zusammenhänge konnten nicht dargestellt werden.

	Gesamt	1. Quartile	2. Quartile	3. Quartile	4. Quartile
Grenzwertverletzungen	166	47	40	39	41
Blutdruck	104	27	20	23	34
Puls/Arrhythmie	22	6	8	6	2
Glukose	40	10	10	12	8
Sauerstoffsättigung	76	20	18	22	16
Temperatur	26	10	5	6	5
> 1 Grenzwertverl.	66	18	15	17	16

Tabelle 12



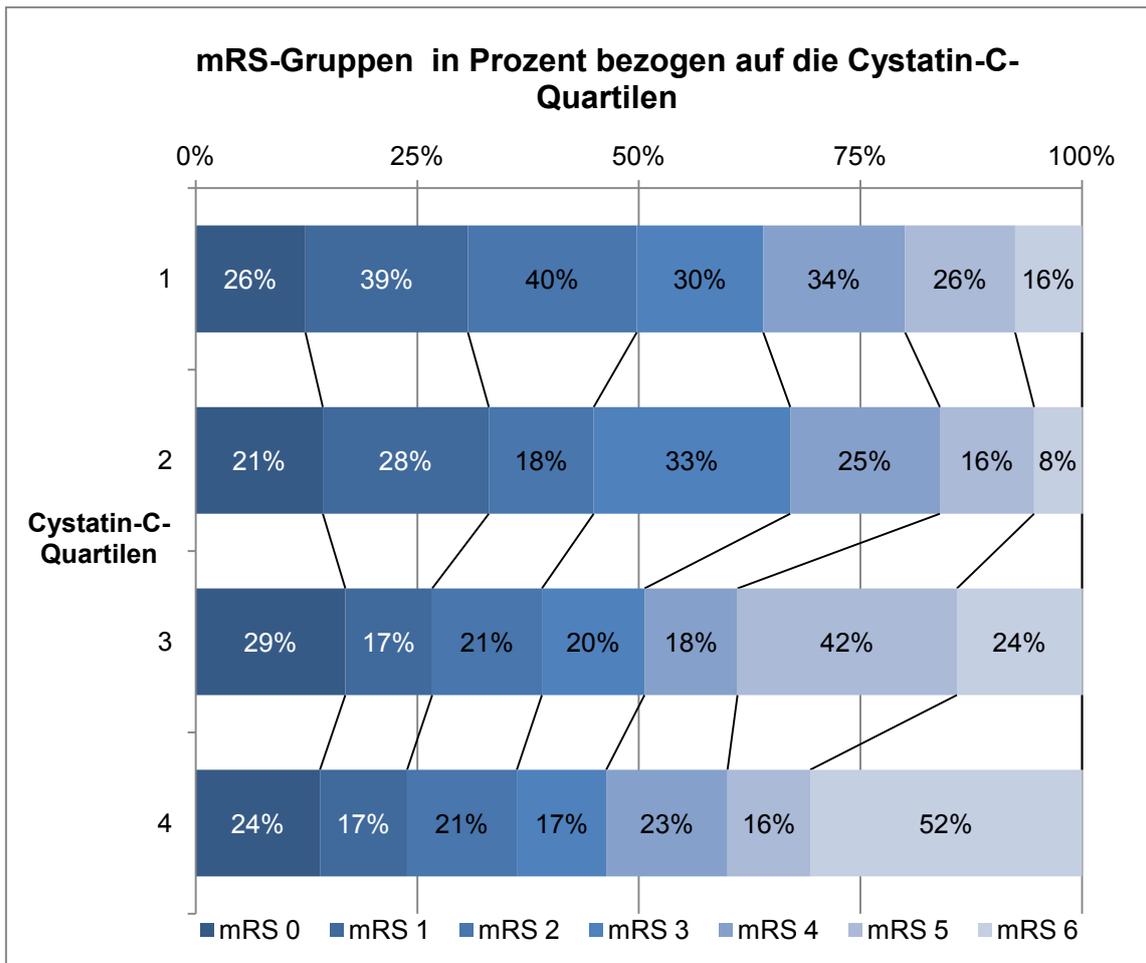
Grafik 4

3.1.18 Cystatin C - Outcome nach drei Monaten

Bei der Betrachtung der Cystatin-C-Quartilen bezogen auf das Outcome zeigte sich eine deutlich erhöhte Mortalität in der vierten Cystatin-C-Quartile.

mRS	Gesamt	1. Quartile	2. Quartile	3. Quartile	4. Quartile
0	80	21	17	23	19
1	54	21	15	9	9
2	44	10	10	12	12
3	76	23	25	15	13
4	56	19	14	10	13
5	19	5	3	8	3
6	24	4	2	6	13

Tabelle 13



Grafik 5

Um eine bessere Darstellung der bisherigen Ergebnisse zu erzielen, wurden nun die sechs Gruppen der modifizierten Rankin-Skala in drei Gruppen zusammengefasst. In der ersten Gruppe, welche „unabhängig“ genannt wurde, wurden Patienten der bisherigen Gruppen null bis zwei zusammengefasst, also die Patienten, die nur leichte oder gar keine Einschränkungen nach drei Monaten hatten. In die zweite Gruppe fielen die Patienten, welche starke Einschränkungen hatten, also Patienten der Gruppen drei bis fünf, diese Gruppe wurde „abhängig“ von Pflege genannt. In die letzte Gruppe wurden die verstorbenen Patienten (mRS 6) aufgenommen.

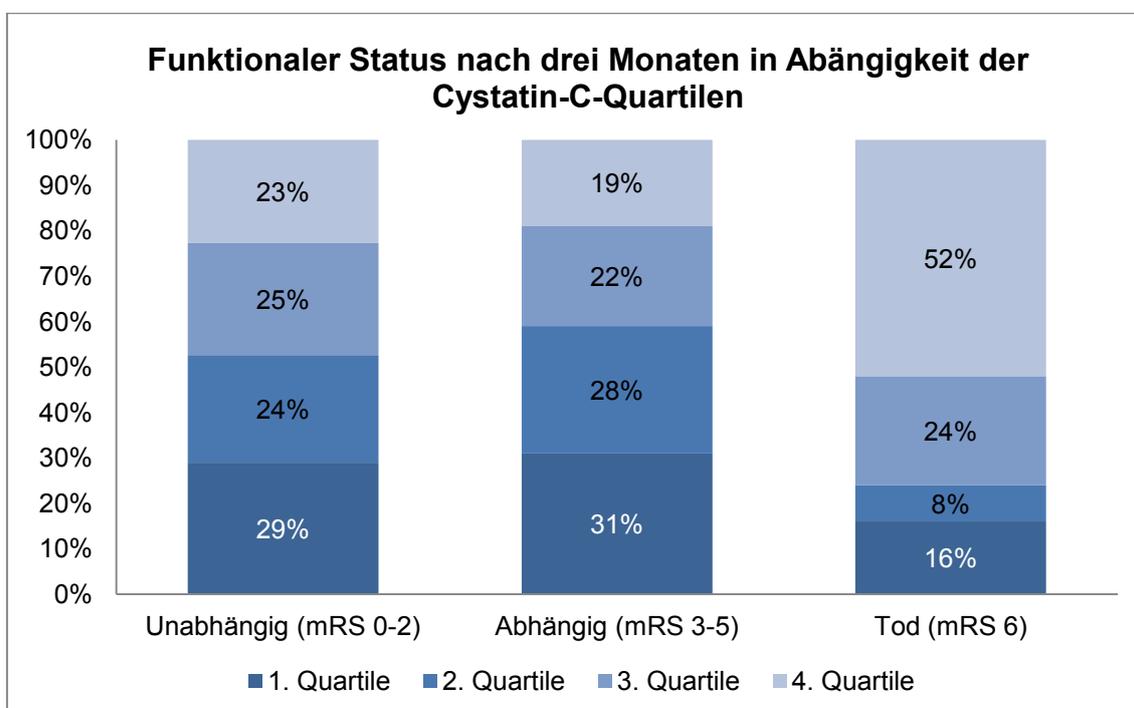
178 Patienten wurden in der Gruppe „unabhängig“ zusammengeführt, 151 in der Gruppe „abhängig“ und 25 Patienten in der Gruppe der Verstorbenen. Eine Aufteilung in die Cystatin-C-Quartilen ergab folgendes Bild:

	Gesamt	1. Quartile	2. Quartile	3. Quartile	4. Quartile
Unabhängig mRS 0 - 2	178	74	67	59	53
Abhängig mRS 3 - 5	76	24	17	18	16
Tod mRS 6	25	4	2	6	13

Tabelle 14

Es zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte Mortalität in den Cystatin-C-Quartilen drei und vier, im Vergleich zu den Quartilen eins und zwei ($p = 0,0014$; $z = 3,2$). Von 25 Todesfällen insgesamt stammten mehr als die Hälfte der Patienten aus der vierten Cystatin-C-Quartile, nämlich 52 Prozent, fasste man die dritte und vierte Quartile zusammen, waren es sogar 76 Prozent.

Ein solcher Zusammenhang ließ sich beim Vergleich der abhängigen zu den unabhängigen Patienten nicht nachweisen. Hier bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Gruppen.



Grafik 6

3.1.19 Cystatin C - Regressionsanalyse

Aber war Cystatin C auch ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität nach drei Monaten? Hierfür wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei sind die Läsionsgröße, das Alter, die Summe der Risikofaktoren, kardioembolische Schlaganfälle und die erhöhten Cystatin-C-Quartilen im Hinblick auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko untersucht worden. Es zeigte sich, dass das Patientenalter der strengste unabhängige Marker für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ist (OR 1,10 pro Jahr; 1,04 - 1,14, $p = 0,0004$), gefolgt von der Läsionsgröße (OR 1,75 pro Kategorie; 1,19 - 2,57, $p = 0,004$). Auch eine höhere Cystatin-C-Quartile war ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität in den ersten drei Monaten nach einem akuten ischämischen Schlaganfall (OR 1,44 pro Quartile; 1,01 - 2,28; $p = 0,03$).

Eine gleichsam durchgeführte Regressionsanalyse mit Kreatinin zeigte keine unabhängigen Zusammenhänge zwischen Kreatinin und einer erhöhten Mortalität.

3.2 Troponin I

3.2.1 Studienkollektiv

Insgesamt wurden 749 Patienten erfasst, von diesen wurden 368 Datensätze bezüglich ihrer Troponin-I-Werte weiter untersucht (n = 368).

3.2.2 Alter, Geschlecht

Von diesem Patientenkollektiv waren 200 Patienten männlich, das entsprach einem Anteil von 54 Prozent. 168 Patienten waren weiblich, was einen Anteil von 46 Prozent ausmachte. Der Altersmedian aller Patienten lag bei 69 Jahren mit einem Interquartilsabstand von 58 bis 77 Jahren. Der jüngste Patient war 16 Jahre alt, der älteste 96 Jahre alt.

3.2.3 Risikofaktoren

Bei der Betrachtung der Risikofaktoren zeigte sich, dass nur 45 der 368 Patienten keinen Risikofaktor für einen Schlaganfall hatten, das entsprach einem Anteil von zwölf Prozent, alle anderen Patienten hatten einen oder mehrere Risikofaktoren (88 %). Einen Risikofaktor hatten 118 Patienten (32 %), zwei Risikofaktoren hatten 114 Patienten (31 %), drei Risikofaktoren lagen bei 53 Patienten (14 %) vor, mehr als drei bei 38 Patienten (10 %).

Risikofaktoren	Verteilung absolut	Verteilung relativ (%)
Hypertonus	271	74
Diabetes	65	18
Hyperlipidämie	79	21
Schlaganfall	72	20
Myokardinfarkt	26	7
KHK	66	18
Nikotinabusus	88	24

Tabelle 15

3.2.4 TOAST-Klassifikation und NIHSS

Bei der Betrachtung der TOAST-Klassifikation zeigte sich, dass die kardioembolischen Schlaganfälle mit einem Anteil von 34 Prozent ($n = 124$) die häufigste Form des Schlaganfalls waren, gefolgt von Schlaganfällen mit unklarer Ursache (25 %; $n = 91$). 22 Prozent der Patienten erlitten in diesem Patientenkollektiv einen Schlaganfall aufgrund einer arterioarteriellen Embolie ($n = 81$). Eine Mikroangiopathie war die Ursache von 40 Schlaganfällen, das entsprach einem Anteil von elf Prozent. Andere Ursachen waren der Grund für 32 Schlaganfälle (9 %).

Der Median des NIHSS über alle Patienten betrug vier Punkte mit einem Interquartilsabstand von 2 bis 8,25. 30 Patienten hatten in der initialen Untersuchung einen NIHSS von null Punkten, der höchste erfasste NIHSS-Wert lag bei 38 Punkten.

3.2.5 Läsionsgröße

Läsionsgröße	Verteilung absolut	Verteilung relativ (%)
Keine Läsion	75	20
< 1,5 cm	137	37
1,5 - 5 cm < 1/3 MCA	95	26
> 5 cm ohne RF 1/3 - 2/3 MCA	22	6
> 5 cm mit RF > 2/3 MCA	39	11

Tabelle 16

3.2.6 Primäre Endpunkte

Insgesamt hatten 46 Patienten eine neurologische Komplikation, also eine Verschlechterung des NIHSS um mehr als vier Punkte (n = 11), einen Reinsult (n = 1) oder die Notwendigkeit einer Intubation bei Bewusstseinsstörung oder Dysphagie (n = 34).

3.2.7 Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte hatten 160 Patienten, das entsprach einem Anteil von 44 Prozent aller Patienten. Den größten Anteil bildeten Infektionen mit 32 Prozent (n = 117), gefolgt von Pneumonien mit 9 Prozent (n = 32). Einen Herzinfarkt erlitten insgesamt neun Patienten, das entsprach einem Anteil von drei Prozent des gesamten Patientenkollektivs. 17 Patienten, also fünf Prozent, hatten mehr als einen sekundären Endpunkt.

3.2.8 Komplikationen und Interventionen

Bei der Betrachtung der Interventionen zeigte sich, dass insgesamt 51 Prozent aller Patienten eine interventionspflichtige Komplikation gemäß Studienprotokoll hatten (n = 187). Mehr als eine interventionspflichtige Komplikation hatten 18 Prozent der Patienten. Am häufigsten waren Komplikationen des Blutdrucks mit 117 erfassten Interventionen (32 %), an zweiter Stelle befanden sich interventionspflichtige Komplikationen, die mit der peripheren Sauerstoffsättigung in Verbindung standen (n = 71; 19 %). Am dritthäufigsten waren Abweichungen des kapillären Blutglukosespiegels (n = 47; 13 %), Interventionen in Zusammenhang mit dem Temperaturmanagement kamen in 32 Fällen vor (9 %). Interventionspflichtige Herzrhythmusstörungen lagen bei 25 Patienten vor (7 %).

3.2.9 Outcome nach drei Monaten

Das Outcome der Patienten nach drei Monaten wurde erneut mit Hilfe der modifizierten Rankin-Skala angegeben. Es zeigte sich, dass 24 Prozent der Patienten keine Beschwerden mehr hatten (n = 89), 16 Prozent der Patienten hatten zwar Symptome, diese beeinträchtigten sie aber nicht (n = 59). 13 Prozent der Patienten waren leichtgradig eingeschränkt (n = 47), 20 Prozent hatten eine mäßiggradige Beeinträchtigung (n = 73), schwereingeschränkt waren 14 Prozent der Patienten (n = 53). Eine schwerste Pflegebedürftigkeit bestand bei sechs Prozent der Patienten (n = 21), sieben Prozent der Patienten waren in den ersten drei Monaten nach ihrem Schlaganfall verstorben (n = 26). Der Median aller Patienten lag bei einer modifizierten Rankin-Skala von zwei mit einem Interquartilsabstand von einem bis vier Punkten.

3.2.10 Troponin I

Von den Patienten hatten 295 Patienten normwertige Troponin-I-Werte ($< 0,05 \mu\text{g/l}$), das entsprach einem Anteil von 80 Prozent der Patienten, 73 Patienten hatten erhöhte Troponin-I-Werte, das entspricht einem Anteil von 19 Prozent. Der Median der Troponin-I-Werte aller Patienten lag bei $0,02 \mu\text{g/l}$, mit einem Interquartilsabstand von $0,01$ bis $0,04 \mu\text{g/l}$. Bei den Patienten mit den normwertigen Troponin-I-Werten lag der Median bei $0,02 \mu\text{g/l}$ (IQR $0,01 - 0,03 \mu\text{g/l}$), in der Gruppe der pathologischen Troponin-I-Werte lag der Median bei $0,07 \mu\text{g}$ (IQR $0,06 - 0,14 \mu\text{g/l}$).

3.2.11 Troponin I - Alter und Geschlecht

In der Gruppe der Patienten mit einem normwertigen Troponin I lag der Altersmedian bei 68 Jahren (IQR 57 - 76 Jahre), bei den Patienten mit erhöhten Troponin-I-Werten war der Altersmedian 76 Jahre (IQR 67 - 80). Es zeigte sich, dass in der Gruppe mit erhöhten Troponin-I-Werten deutlich ältere Patienten zu finden waren. Dieser Unterschied war mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ auch statistisch signifikant.

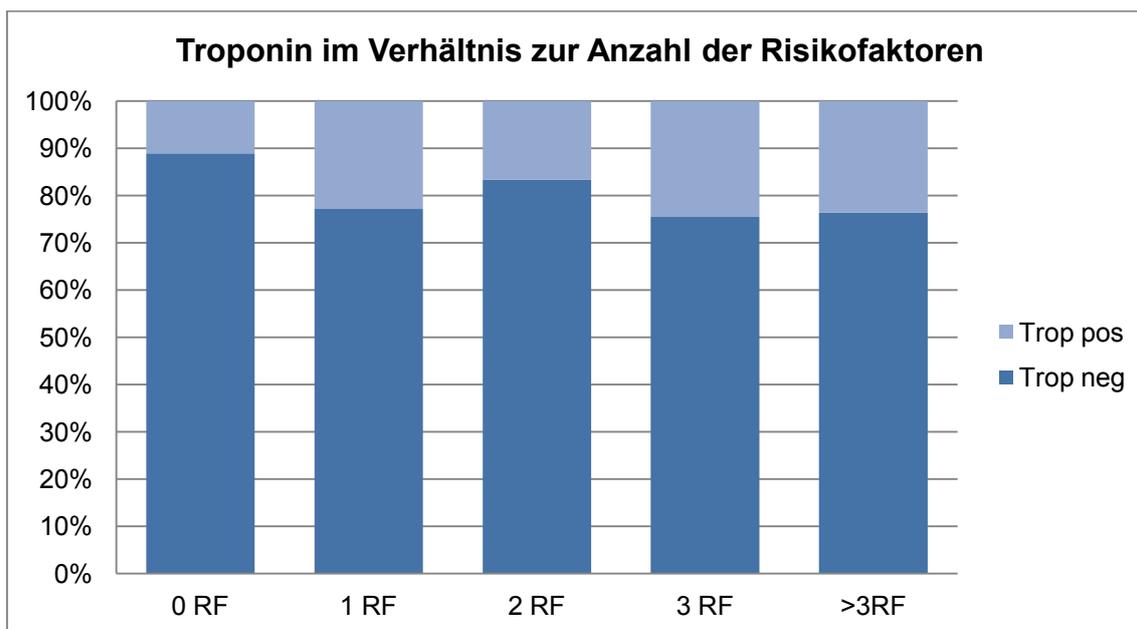
Von den weiblichen Patienten hatten 34 erhöhte Troponin-I-Werte, bei den männlichen Patienten hatten 39 erhöhte Troponin-I-Werte. Hier lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern vor ($p = 0,896$).

	Gesamt	Troponin negativ	Troponin positiv
Männlich	200	161	39
Weiblich	168	134	34

Tabelle 17

3.2.12 Troponin I - Risikofaktoren

Bei der Betrachtung der Summe der Risikofaktoren im Hinblick auf erhöhte Troponin-I-Werte konnte kein statistisch signifikanter Unterschied erhoben werden ($p = 0,3357$, $z = 0,9627$).



Grafik 7

	Gesamt	Troponin positiv	Troponin negativ
Kein Risikofaktor	45	5	40
1 Risikofaktor	118	27	91
2 Risikofaktoren	114	19	95
3 Risikofaktoren	53	13	40
> 3 Risikofaktoren	38	9	29

Tabelle 18

Bei der Betrachtung einzelner Risikofaktoren zeigte sich allerdings ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit vorbekannter koronarer Herzkrankheit in der Gruppe der Troponin-I-Positiven. 28 Prozent der Patienten mit erhöhten Troponin-I-Werten ($n = 21$) hatten eine vorbekannte koronare

Herzerkrankung, bei den Patienten ohne Troponinerhöhung waren es nur 15 Prozent ($n = 45$; $p = 0,01$). Der Anteil der Raucher war in der Gruppe der Patienten mit negativem Troponin I höher (26 %), als in der Gruppe der Patienten mit positivem Troponin-I-Wert (15 %), dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,048$).

Die zusätzliche Untersuchung, ob Patienten anamnestisch an Vorhofflimmern litten, zeigte, dass dieses auf 81 Patienten zutraf. In der Gruppe der Troponin-I-negativen Patienten waren es 19 Prozent ($n = 56$), bei den Troponin-I-Positiven waren es 34 Prozent ($n = 25$), es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,0084$; $z = 2,8182$).

	Gesamt	Troponin negativ	Troponin positiv	
Hypertonus	271	212	59	n.s.
Diabetes	65	50	15	n.s.
Hyperlipidämie	79	64	15	n.s.
Schlaganfall	72	58	14	n.s.
Myokardinfarkt	26	18	8	n.s.
KHK	66	45	21	$p = 0,010$
Nikotinabusus	88	77	11	$p = 0,048$

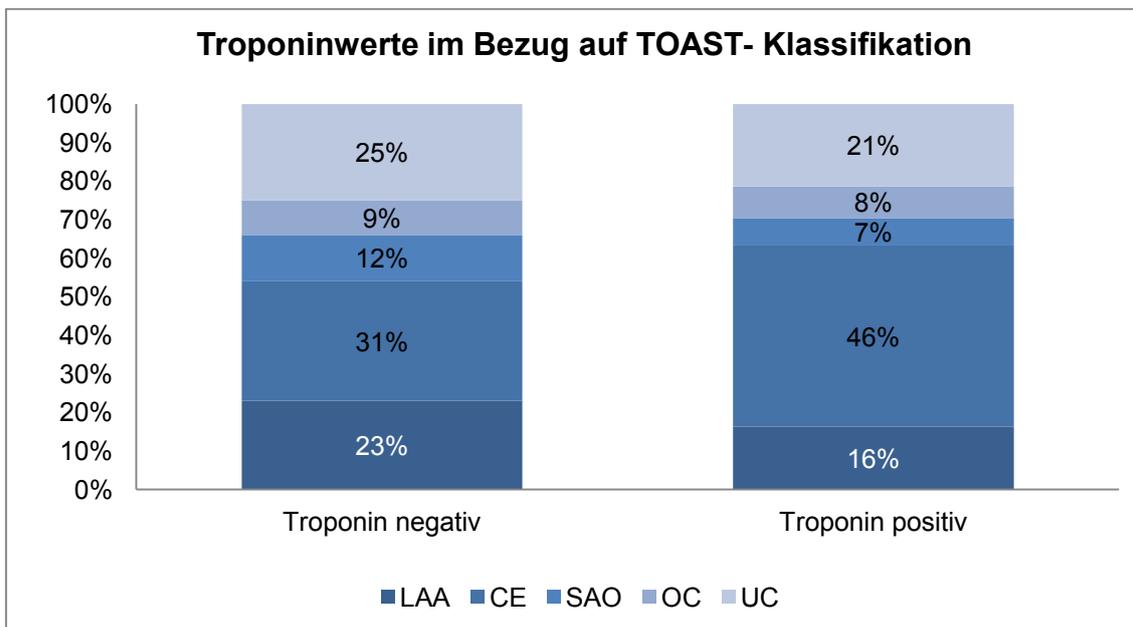
Tabelle 19

3.2.13 Troponin I - TOAST-Klassifikation

Ein statistischer Zusammenhang zwischen erhöhten Troponin-I-Werten und TOAST-Gruppen lag nicht vor ($p = 0,115$).

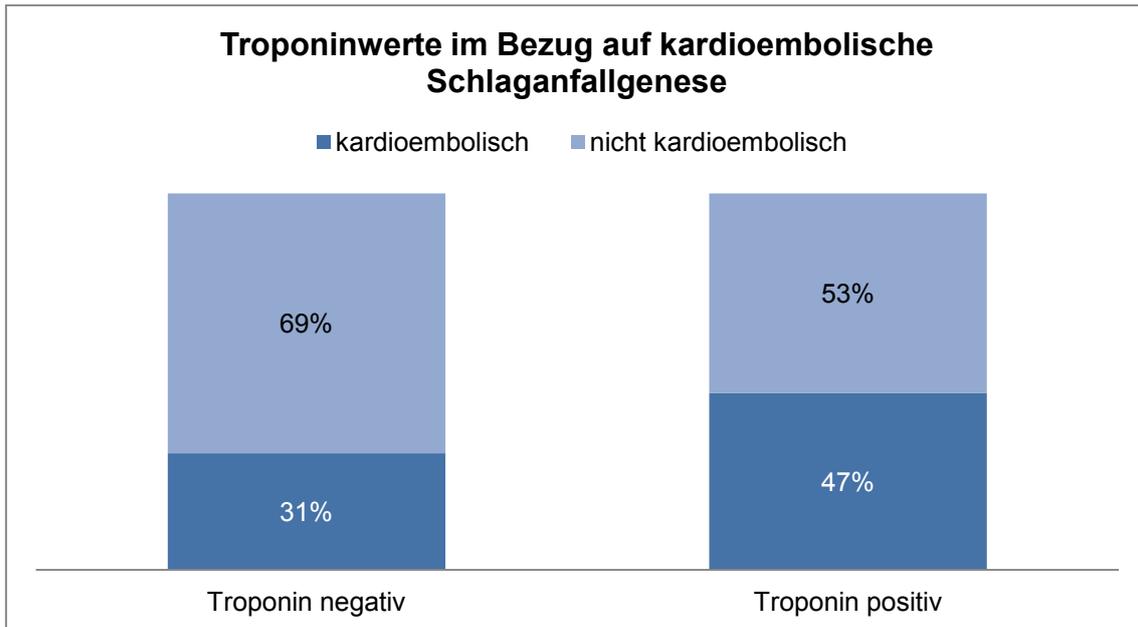
TOAST	Gesamt	Troponin positiv	Troponin negativ
LAA	81	12	69
CE	124	34	90
SAO	40	5	35
OC	32	6	26
UC	91	16	75

Tabelle 20



Grafik 8

Allerdings zeigte sich, dass kardioembolische Schlaganfälle in der Gruppe der Patienten mit erhöhten Troponin-I-Werten signifikant häufiger vorkamen als bei Patienten ohne Troponin-I-Erhöhung ($p = 0,0093$; $z = -2,6003$). In der Gruppe der Patienten mit erhöhtem Troponin I traten 34 kardioembolische Schlaganfälle auf, in der Gruppe der Patienten ohne Troponinerhöhung waren es 90, damit lag der prozentuale Anteil bei 47 im Vergleich zu 31 Prozent.



Grafik 9

3.2.14 Troponin I - NIHSS

In der Gruppe der Patienten mit erhöhtem Troponin-I-Wert lag der Median des NIHSS bei fünf Punkten mit einem Interquartilsabstand von zwei bis zwölf Punkten. In der Gruppe der Patienten mit normwertigen Troponin I lag der Median bei vier Punkten mit einem Interquartilsabstand von zwei bis acht Punkten. Bei der Betrachtung des National-Institute-of-Health-Stroke-Score (NIHSS) zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des NIHSS und erhöhten Troponin-I-Werten, ($p = 0,02631$).

3.2.15 Troponin I - Läsionsgröße

Der Vergleich der Läsionsgrößen zwischen den beiden Patientengruppen brachte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,6490$; $z = 0,4551$). Es zeigte sich eine sehr ähnliche prozentuale Verteilung der verschiedenen Läsionsgrößen.

Läsionsgröße	Gesamt	Troponin positiv	Troponin negativ
Keine Läsion	75	13	62
< 1,5 cm	137	29	108
1,5 - 5 cm < 1/3 MCA	95	17	78
> 5 cm ohne RF 1/3 - 2/3 MCA	22	5	17
> 5cm mit RF > 2/3 MCA	39	9	30

Tabelle 21

3.2.16 Troponin I - Primäre und sekundäre Endpunkte

Zwischen neurologischen Komplikationen und einem erhöhten Troponin-I-Wert konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Die Anzahl der Patienten mit einem sekundären Endpunkt war allerdings in der Gruppe der Patienten mit erhöhten Troponin-I-Werten signifikant höher als in der Gruppe der Patienten mit normalen Troponin-I-Werten ($p = 0,018$). Für die einzelnen sekundären Endpunkte, wie Pneumonie, Infektion, Herzinfarkt, genauso wie für das Vorliegen von mehr als einem sekundären Endpunkt konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Es schien zwar, dass Herzinfarkte in der Gruppe der Patienten mit erhöhten Troponin-I-Werten häufiger auftraten, aufgrund der kleinen Fallzahl war hier allerdings keine endgültige Aussage zu treffen.

	Gesamt	Troponin positiv	Troponin negativ
Neurologische Komplikationen	46	5	41
Sekundäre Endpunkte	160	41	119
Pneumonie	32	9	23
Andere Infektion	117	29	88
Herzinfarkt	9	3	6
> 1 sek. EP	17	3	14

Tabelle 22

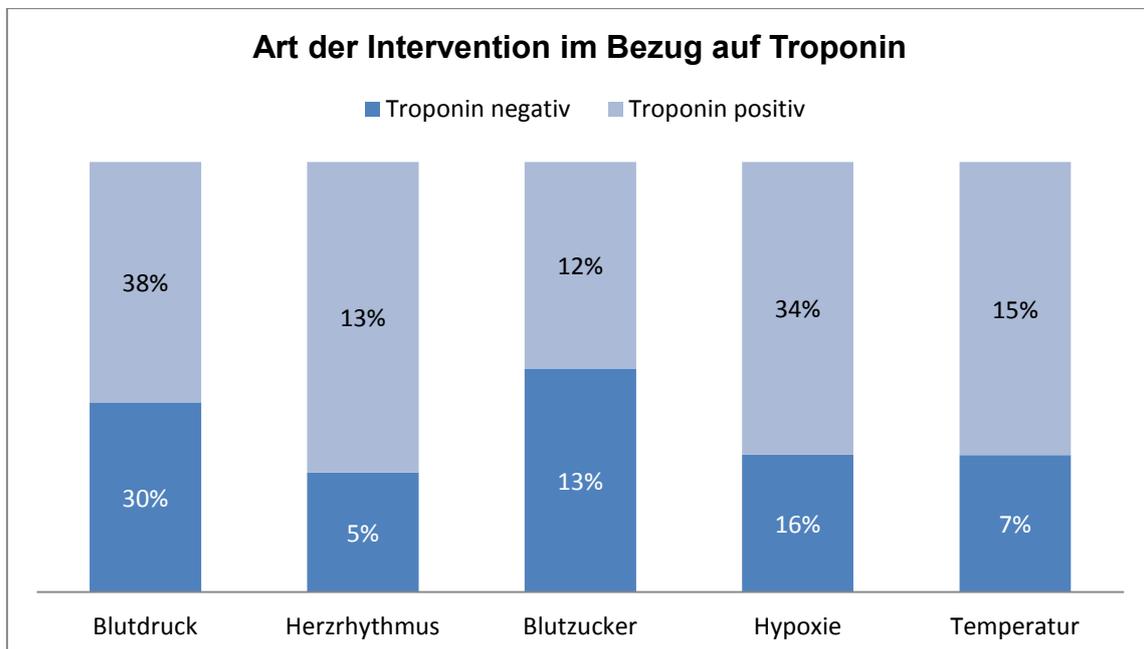
3.2.17 Troponin I - Komplikationen und Interventionen

Im Vergleich der Gruppen von Patienten mit positiven und negativen Troponin-I-Werten zeigten sich mehrere statistisch signifikante Unterschiede. Patienten mit erhöhten Troponin-I-Werten waren signifikant häufiger von interventionspflichtigen Komplikationen betroffen als Patienten ohne Troponin-I-Erhöhung ($p = 0,006$). 66 Prozent der Patienten mit erhöhten Troponin-I-Werten bei Aufnahme hatten eine interventionspflichtige Komplikation, aber nur 47 Prozent der Patienten ohne eine Troponin-I-Erhöhung. 16 Prozent der Patienten mit normwertigen Troponin-I-Werten hatten mehr als eine Intervention, bei den Patienten mit pathologischen Troponin-I-Werten waren es 27 Prozent, auch dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,026$). Nun wurden die einzelnen Interventionen untersucht. Hier zeigte sich, dass zwischen Blutdruck- und Blutzuckerinterventionen in Bezug auf erhöhte Troponin-I-Werte kein signifikanter Unterschied bestand. Im Bereich der Herzrhythmusstörungen zeigte sich, dass diese in der Gruppe der Patienten mit

positivem Troponin I signifikant häufiger auftraten als in der Gruppe der Patienten mit normwertigen Troponin I (13 %/ 5 %; $p = 0,016$), gleiches galt für das Auftreten von interventionspflichtigen Komplikationen aus den Bereichen der Sauerstoffsättigung (34 %/ 16 %; $p = 0,001$) und des Temperaturmanagements (15 %/ 7 %; $p = 0,038$).

	Gesamt	Troponin positiv	Troponin negativ
Interventionen	187	48	139
Blutdruck	117	28	89
Puls/Arrhythmie	25	10	15
Glukose	47	9	38
Sauerstoffsättigung	71	25	46
Temperatur	32	11	21
> 1 Intervention	66	20	46

Tabelle 23



Grafik 10

3.2.18 Troponin I - Outcome nach drei Monaten

Es zeigte sich, dass Patienten mit einem pathologischen Troponin-I-Wert bei der Aufnahme nach drei Monaten ein signifikant schlechteres Outcome hatten als Patienten, die ein normwertiges Troponin I bei Aufnahme hatten ($p = 0,03$; $z = 2,1727$).

mRS	Gesamt	Troponin positiv	Troponin negativ
0	89	17	72
1	59	10	49
2	47	4	43
3	73	13	60
4	53	13	40
5	21	5	16
6	26	11	15

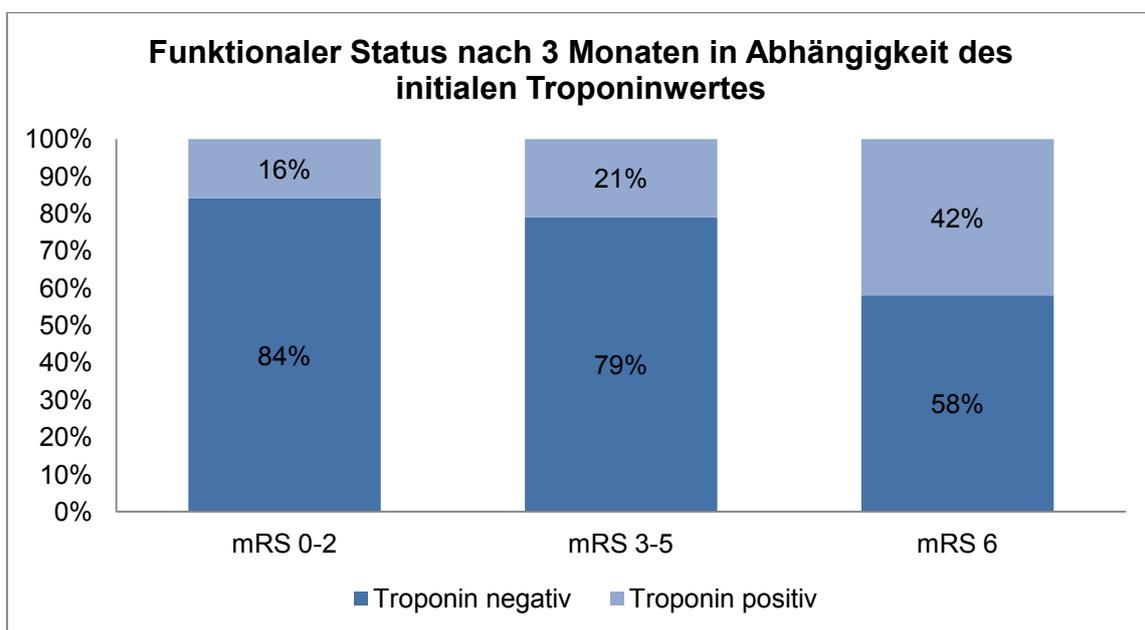
Tabelle 24

Der Median der modifizierten Rankin-Skala der Gruppe der Patienten mit positivem Troponin I lag bei drei Punkten (IQR 1 - 4), der Median der Patienten ohne Troponin-I-Werterhöhung lag bei zwei Punkten (IQR 1 - 3). Nun wurden die Patienten, wie auch schon bei Cystatin C geschehen, in drei Gruppen eingeteilt: Patienten, die in der Lage waren selbstständig zu leben (mRS 0 - 2; $n = 195$), Patienten, die auf Hilfe angewiesen waren (mRS 3 - 5; $n = 147$) und verstorbene Patienten (mRS 6; $n = 26$). Es wurden nun erneut beide Patientengruppen miteinander verglichen. Auch hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit erhöhten Troponin-I-Werten und den Patienten mit normwertigen Troponin-I-Werten ($p = 0,0116$; $z = 2,5229$). Erhöhte Troponin-I-Werte führten zu einem schlechteren Outcome und zu einem signifikant häufigeren Tod innerhalb der ersten drei Monate nach einem Schlaganfall. Die Wahrscheinlichkeit in den ersten drei Monaten zu versterben, lag insgesamt bei sieben Prozent, in der Gruppe der Patienten mit

erhöhten Troponin-I-Werten bei Aufnahme lag die Mortalität bei 15 Prozent ($p = 0,008$).

	Gesamt	Troponin positiv	Troponin negativ
Unabhängig (mRS 0-2)	195	31	164
Abhängig (mRS 3-5)	147	31	116
Tod (mRS 6)	26	11	15

Tabelle 25



Grafik 11

3.2.19 Troponin I - Regressionsanalyse

Abschließend wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt, um zu prüfen, ob Troponin ein unabhängiger Prädiktor für das Outcome nach drei Monaten nach einem akuten Schlaganfall ist. Hierzu wurden in der multiplen Regressionsanalyse alle Faktoren berücksichtigt, welche sich in den Berechnungen als in statistisch signifikantem Zusammenhang zu Troponin-I-stehend herausgestellt hatten. Das war im einzelnen das Alter der Patienten, die Läsionsgröße, das anamnestische Vorliegen einer KHK, Rauchen,

Vorhofflimmern, ein Schlaganfall kardioembolischer Genese, sekundäre Endpunkte, Interventionen gesamt, Interventionen aufgrund von Herzrhythmusstörungen, Interventionen aufgrund von Hypoxie und Interventionen im Temperaturmanagement. Stärkster Prädiktor für die Mortalität in den ersten drei Monaten war in dieser Regressionsanalyse, ob bei dem Patienten sekundäre Endpunkte vorlagen oder nicht ($p = 0,0010$), das Alter des Patienten ($p = 0,0013$) und, ob bei dem Patienten eine koronare Herzkrankheit vorbekannt war ($p = 0,0097$). Auch die Läsionsgröße war ein Prädiktor für die Mortalität nach drei Monaten ($p = 0,0176$). Ein erhöhter Troponin-I-Wert bei der Aufnahme war dagegen kein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität in den ersten drei Monaten nach einem akuten Schlaganfall ($p = 0,3163$).

4 Diskussion

4.1 Cystatin C

In der Studie lag der mittlere Cystatin-C-Wert aller Patienten bei 1,03 mg/dl (\pm 0,29 mg/dl), damit lag er im zu erwartenden Bereich für eine ältere Population. In einem Review von Odden et al. konnte ein mittlerer Cystatin-C-Wert von 0,95 mg/dl unter gesunden Patienten in einem Alter von 60 - 69 Jahren ermittelt werden [56]. Bedenkt man nun, dass der Altersmedian bei den Patienten dieser Studie bei 68 Jahren lag, also eher im oberen Bereich des zitierten, und dass es sich in unserer Population keineswegs um gesunde Patienten handelte, sondern um Patienten mit teilweise diversen Risikofaktoren und Vorerkrankungen, so kann man durchaus sagen, dass die erhobenen Cystatin-C-Werte im Rahmen des zu Erwartenden lagen.

Es wurden schon zu Beginn der Studie Patienten ausgeschlossen, deren Retentionsparameter auf eine akute oder chronische Niereninsuffizienz hinwiesen, da Patienten mit bekannter chronischer oder neu aufgetretener akuter Niereninsuffizienz im Vergleich zu gesunden Patienten ein schlechteres Outcome nach einem ischämischen Insult haben. Dies konnten Tsagalis et al. und auch Yahalom et al. in mehreren publizierten Studien belegen [76, 77, 83].

4.1.1 Alter

Verglich man den Altersmedian unserer Studie von 68 Jahren mit dem Durchschnittsalter anderer großer deutscher Schlaganfallstudien zeigte sich, dass unsere Patienten etwas jünger waren, als nach Studienlage zu erwarten wäre. So fanden Koluminsky-Rabas et al. im Rahmen ihrer Studie ein Durchschnittsalter von 73.3 Jahren (SD 12.6) [42], Palm et al. zeigten mit ihrer Ludwigshafen-Stroke-Study ein mittleres Alter der Patienten zwischen 69 Jahren (Männer) und 73 Jahren (Frauen) [57]. In einer spanischen Studie lag

der Altersmedian sogar bei 76 Jahren [5]. Hierbei waren einige Faktoren zu bedenken. Im Vergleich zu den eingesehenen Studien bestand, mit Ausnahme der spanischen Studie, nur ein marginaler Unterschied zwischen dem durchschnittlichen Patientenalter unserer Studie und anderen Studien. Zum einen handelte es sich bei der Stroke Unit des Universitätsklinikums Münster um ein Zentrum der Maximalversorgung. Zum anderen deckte sie natürlich die Versorgung der Stadt Münster ab, hier war von einem normalen Patientenkollektiv auszugehen, allerdings wurden auch Patienten aus dem gesamten Münsterland aufgenommen. Bei diesen Patienten handelte es sich vermutlich um selektierte Patienten, da erfahrungsgemäß ältere Patienten seltener in ein entferntes Zentrum transportiert werden als jüngere Patienten. Es bleibt also festzustellen, dass ein Altersmedian von 68 Jahren dem zu erwartenden Altersmedian für Patienten mit ischämischem Schlaganfall entsprach.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass das durchschnittliche Alter der Patienten von der ersten bis zur vierten Cystatin-C-Quartile zunahm. Das mag zuerst verwundern, da Cystatin C gerade aufgrund seiner Unabhängigkeit vom Alter als Parameter der Nierenfunktion geschätzt wird [68, 74]. Zu beachten ist allerdings, dass, wie im nächsten Kapitel beschrieben, die Patienten in den ansteigenden Cystatin-C-Quartilen nicht nur älter waren, sondern gleichzeitig auch mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren hatten. Das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren ist aber für sich alleine mit einer Erhöhung der Cystatin-C-Werte verbunden [74]. Somit lässt sich auch der Zusammenhang zwischen einem höheren Alter in den ansteigenden Cystatin-C-Quartilen in dieser Arbeit erklären.

4.1.2 Risikofaktoren

Es wurde in dieser Studie gezeigt, dass Patienten in höheren Cystatin-C-Quartilen unter mehr kardiovaskulären Risikofaktoren litten als Patienten in niedrigeren Cystatin-C-Quartilen. Das stützte die Ergebnisse von mehreren Studien, die bereits einen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären

Risikofaktoren und der Höhe des Cystatin C belegen konnten. Parikh et al. stellten dar, dass Patienten mit erhöhten Cystatin-C-Werten unabhängig davon, ob eine Niereninsuffizienz vorbekannt war oder nicht, eine erhöhte Anzahl von kardiovaskulären Risikofaktoren hatten [58].

4.1.3 TOAST-Klassifikation

Wada et al. konnten belegen, dass zwischen erhöhten Cystatin-C-Werten und mikroangiopathischen Veränderungen des Gehirns ein statistisch signifikanter, von anderen Ursachen unabhängiger, Zusammenhang bestand. Es wurden lakunäre Läsionen mit Hilfe der Magnetresonanztomographie dargestellt [79]. Dieses unterstrich die Bedeutung von Cystatin C als Marker von Schäden im Bereich kleiner Gefäße. Trotz dieser Ergebnisse konnten wir in unserer Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der zerebralen Mikroangiopathie als Ursache des Schlaganfalls und den Cystatin-C-Quartilen darstellen. Dieses war aufgrund der sonst zu anderen Studien kongruenten Ergebnisse und der relativ hohen Anzahl an Studienteilnehmern verwunderlich. Ein möglicher Grund für dieses Problem wurde ersichtlich, wenn man sich die Verteilung der einzelnen Schlaganfallätiologien näher anschaute. Nach dem Vergleich der Häufigkeit der einzelnen TOAST-Klassifikationen mit anderen Studien zeigte sich zuerst einmal ein in etwa gleiches Bild für kardioembolische Schlaganfälle und für Schlaganfälle aufgrund von arterioarteriellen Embolien mit 32 beziehungsweise 25 Prozent aller Patienten. Kardioembolische Infarkte waren etwas häufiger vertreten als in anderen Studien. Auffallend war aber, dass Schlaganfälle aufgrund einer zerebralen Mikroangiopathie deutlich seltener vorkamen (8 %) als in allen von mir eingesehenen Studien (20 % - 28 %) [5, 26, 57]. Für dieses Phänomen gab es zwei mögliche Erklärungsversuche: Der eine war, dass unsere Studienpopulation für Vergleiche zwischen Cystatin-C-Quartilen und der Infarktätiologie zu klein war, die hier zitierten Studien nutzten deutlich größere Patientenkollektive. Die andere Erklärungsmöglichkeit war, dass in unserem relativ großen Anteil von Patienten mit unklarer Infarktätiologie (25 %) ein überdurchschnittlich großer Anteil von Patienten mit

mikroangiopathischer Ursache zu finden war, oder dass Patienten, die sowohl mikroangiopathische Veränderungen als auch eine andere Ätiologie hatten, eher der anderen Kategorie zugeordnet wurden. Hier sollten weitere Studien mit größerer Patientenzahl versuchen, genauere Antworten zu finden.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten in den ersten beiden Cystatin-C-Quartilen signifikant häufiger einen Schlaganfall aus anderer Ursache erlitten und kardioembolische Infarkte in der vierten Cystatin-C-Quartile signifikant häufiger vorkamen. Dieses ließ sich am einfachsten damit erklären, dass Patienten mit höheren Cystatin-C-Werten älter waren als Patienten mit niedrigen Cystatin-C-Werten. Andere Schlaganfallursachen, wie Dissektionen und paradoxe Embolien, sind bei jungen Patienten nachweislich häufiger. Kardioembolische Infarkte sind dagegen bei älteren Patienten häufiger, aufgrund des veränderten kardiovaskulären Risikoprofils [17, 61].

4.1.4 NIHSS, Größe der Läsion

Es konnte ein deutlich signifikanter Zusammenhang zwischen der Läsionsgröße des Schlaganfalls und der bei Aufnahme bestimmten National-Institute-of-Health-Stroke-Scale gezeigt werden ($p < 0,0001$). Unsere Studie bestätigte die Ergebnisse anderer Studien, die diesen Zusammenhang bereits zeigen konnten und damit erst den Durchbruch der National-Institute-of-Health-Stroke-Scale als klinisch evaluierbaren Gradmesser des Schweregrades eines Schlaganfalls ermöglicht haben [10, 39, 84]. Auf der anderen Seite bestätigte dieser enge Zusammenhang auch die Plausibilität des gesamten Datensatzes.

Es konnte keine statistisch signifikante Kausalität zwischen den Cystatin-C-Quartilen und der National-Institute-of-Health-Stroke-Scale festgestellt werden. Die einzige relevante Studie, die bisher Patienten mit Schlaganfällen im Hinblick auf erhöhte Cystatin-C-Werte untersucht hat, machte hierzu keine Aussagen [53]. Gleiches galt auch für die Läsionsgröße und erhöhte Cystatin-C-Werte, auch hier konnten wir keinen Zusammenhang zeigen. Patienten mit erhöhten Cystatin-C-Werten waren also nicht häufiger als Patienten mit normalen Cystatin-C-Werten von größeren oder klinisch schwereren Schlaganfällen

betroffen. Die Schwere des erlittenen Schlaganfalls erklärte also nicht die erhöhte Mortalität von Patienten mit erhöhten Cystatin-C-Werten. Standardmäßig wurden die Cystatin-C-Werte der Patienten noch am Aufnahmetag gemessen, spätestens jedoch am Folgetag. Es war also davon auszugehen, dass diese erhobenen Cystatin-C-Werte zum Großteil die Werte widerspiegeln, welche die Patienten auch vor Aufnahme ins Krankenhaus gehabt hatten. Interessant wäre hier sicherlich auch, den weiteren Cystatin-C-Verlauf nach einem akuten Schlaganfall zu messen. Auch dieses könnte ein Ansatz für kommende Studien sein.

4.1.5 Kreatinin

Laterza et al. konnten in einem Review bereits 2002 zeigen, dass Cystatin-C-Werte besser oder zumindest genauso gut mit der glomerulären Filtrationsrate korrelieren, wie Serumkreatininwerte [46]. Auch durch unsere Studie konnte ein strenger Zusammenhang zwischen der Höhe der Kreatinin-Werte und der Cystatin-C-Werte der Patienten gezeigt werden ($p < 0,0001$).

4.1.6 Primäre und sekundäre Endpunkte

13 Prozent der Patienten entwickelten neurologische Komplikationen ($n = 45$). Vergleich man diese Zahlen mit anderen Autoren stellte man fest, dass diese Zahl relativ gering war. So fanden Davalos et al. in 37 Prozent aller Fälle eine neurologische Verschlechterung. Betrachtete man allerdings das Studiendesign, zeigte sich, dass in dieser Studie eine andere Definition einer neurologischen Komplikation gewählt wurde. Es wurde mit einer anderen Schlaganfall-Skala gearbeitet und es war ein geringerer Anstieg der Punktezahl notwendig, um definitionsgemäß eine Komplikation zu erleiden. Zum anderen war zu bedenken, dass diese Studie schon einige Jahre alt war und sich gerade in den letzten zehn Jahren die Therapie des Schlaganfalls verändert hat. So war also der Unterschied der Zahlen zum einen sicherlich im unterschiedlichen Studiendesign begründet, zum anderen auch in dem deutlichen Zeitunterschied

[19]. In einer anderen Studie zeigten Toni et al. eine neurologische Verschlechterung in 22 Prozent aller Patienten [75]. In einer weiteren großen Studie von Hong et al. zeigten sich neurologische Komplikationen in 21 Prozent aller Fälle [32]. Es scheint also, dass es in dieser Studie, im Gegensatz zu anderen von mir eingesehenen Studien, relativ selten zu einer neurologischen Verschlechterung kam.

Finlayson et al. zeigten aktuell in einer Multicenter-Kohortenstudie eine Pneumonierate unter allen Schlaganfallpatienten von etwas über sieben Prozent [24], das entsprach unseren Daten annähernd mit einer Pneumonierate unter allen Patienten von zehn Prozent. Langhorne et al. fanden eine deutlich höhere Pneumonierate von 20 Prozent in einer schottischen Multicenterstudie [44]. Ebenfalls eine höhere Pneumonierate wurde in einer kleineren deutschen Studie von der Arbeitsgruppe um Wartenberg beschrieben, hier lag die Pneumonierate bei 18 Prozent und damit fast doppelt so hoch wie in unserer Studie [80]. Zu bedenken war aber, dass bei unserer Studie aufgrund unseres Studiendesigns intubationspflichtige Patienten nicht weiteruntersucht wurden, damit war nicht ausgeschlossen, dass einige Patienten, die eine respiratorische Insuffizienz entwickelten, eventuell auch im Rahmen einer Pneumonie, nicht mit erfasst wurden. Die tatsächliche Rate an Pneumonien könnte also in unserer Studienpopulation etwas höher gewesen sein, als sie von uns dargestellt wurde.

Andere Infektionen fanden sich in unserer Studie mit einer Rate von 31 Prozent. Auch diese Werte liegen in ähnlichen Bereichen wie in anderen Studien. Sie schwanken in anderen Studien zwischen 24 und 31 Prozent [32, 44, 80]. Damit lagen unsere Werte in dem zu erwartenden Bereich.

Ein Prozent aller Patienten erlitt in der Phase des akuten Schlaganfalls einen Herzinfarkt. Damit befanden sich unsere Ergebnisse etwas unter den Werten anderer Studien, hier wurde von einer Myokardinfarktinzidenz von 2,3 - 6 Prozent berichtet [4, 37, 47, 51]. Diese leichten Abweichungen waren sicherlich noch in den unterschiedlichen Populationsgrößen zu sehen. Je seltener eine Komplikation ist, desto größer ist natürlich die benötigte Fallzahl, um adäquate Ergebnisse zu erreichen.

Es schien so zu sein, dass mehr Herzinfarkte in der vierten Cystatin-C-Quartile auftraten. Allerdings war dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant. Aufgrund der geringen Fallzahl war hier allenfalls eine Tendenz zu erkennen. Passen würde dieses Ergebnis zu diversen anderen Studien, die ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei erhöhten Cystatin-C-Werten zeigen konnten [68], exemplarisch sei hier die Übersichtsarbeit von Taglieri et al. aus dem Jahr 2009 erwähnt [74]. Es konnten in der Studie keine weiteren Zusammenhänge zwischen medizinischen oder neurologischen Komplikationen und erhöhten Cystatin-C-Werten beschrieben werden.

4.1.7 Komplikationen und Interventionen

Bei der Untersuchung der Grenzwertverletzungen zeigte sich, dass die Patienten in der Gruppe mit den höchsten Cystatin-C-Werten signifikant häufiger unter Abweichungen im Bereich des Blutdrucks litten, als die Patienten in anderen Gruppen ($p < 0,03$). Der Zusammenhang zwischen einem erhöhten Cystatin C, auch bei normaler glomerulärer Filtrationsrate, erhöhten Blutdruckwerten und einem arteriellen Hypertonus wurde in der Vergangenheit in mehreren Studien belegt [35, 59]. Exemplarisch sei hier die Studie von Mena et al. erwähnt, in der Patienten ohne vorbekannte Störung der Nierenfunktion auf Schwankungen der Blutdruckwerte in Abhängigkeit von Cystatin-C-Werten in einem ambulanten Setting untersucht wurden. Hier konnte der Zusammenhang zwischen erhöhten Cystatin-C-Werten und erhöhten Blutdrücken dargestellt werden [50]. Dass Patienten mit vorbekanntem Hypertonus in der akuten Phase eines Schlaganfalls häufiger unter interventionspflichtigen Blutdruckkomplikationen litten, zeigten Ritter et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2009 [60]. Die vorgenannten Zusammenhänge könnten das vermehrte Auftreten von interventionspflichtigen Komplikationen in der höchsten Cystatin-C-Quartile erklären. Patienten mit bekanntem Hypertonus litten häufiger unter interventionspflichtigen Komplikationen, ebenso hatten Patienten mit höheren Cystatin-C-Werten häufiger einen arteriellen Hypertonus in der Vorgeschichte.

4.1.8 Outcome nach drei Monaten

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit aber war, ob Cystatin C ein unabhängiger Prädiktor für das 3-Monats-Outcome nach einem ischämischen Schlaganfall ist.

Hierzu machte es Sinn, zuerst das allgemeine Outcome der Patienten nach drei Monaten mit Ergebnissen anderer Studien zu vergleichen. Als Maßstab für das Outcome haben wir, wie in vielen Follow-Up-Untersuchungen üblich, die modifizierte Rankin-Skala gewählt. Diese konnte ihre Zuverlässigkeit bereits in vielen Studien belegen [7, 72, 78]. Als guter Maßstab für die Plausibilität der Daten waren die Ergebnisse des Qualitätssicherungsprojektes Schlaganfall Nordwestdeutschland zu sehen, welches dem Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Münster angegliedert ist. Das von diesem Institut erhobene Follow-Up nach drei Monaten wurde auch für diese Studie verwendet. Vergleich man nun die Daten aller Patienten der Jahre 2003 bis 2007 mit unseren Patienten konnte man gewisse Ähnlichkeiten feststellen. In unserer Studie verstarben innerhalb von drei Monaten sieben Prozent aller Patienten, die Mortalität wurde von Schneider et al. im Qualitätssicherungsprojekt mit fünf Prozent angegeben. Eine schwere Behinderung (mRS 5) hatten bei uns 55 Prozent aller Patienten, genauso viele wie im Qualitätssicherungsprojekt. Bei der mittelschweren Behinderung (mRS 4) waren es bei uns 16 Prozent der Patienten, beim Qualitätssicherungsprojekt zwölf Prozent. Bei einer modifizierten Rankin-Skala von drei waren es 22 Prozent in unserer Studienpopulation gegenüber 16 Prozent im Qualitätssicherungsprojekt. Einen Wert von zwei auf der modifizierten Rankin-Skala hatten bei unseren Patienten zwölf Prozent, beim Qualitätssicherungsprojekt waren es 17 Prozent, eine modifizierte Rankin-Skala von eins lag bei unseren Patienten in 15 Prozent der Fälle vor, beim Qualitätssicherungsprojekt waren es 20 Prozent. Patienten ohne Symptome in der Nachuntersuchung nach drei Monaten gab es bei uns in 23 Prozent der Fälle, beim Qualitätssicherungsprojekt in 30 Prozent der Fälle. Die Mortalität in beiden Populationen war nahezu identisch, die Patienten unserer Studie waren insgesamt auch nach drei Monaten etwas stärker betroffen, als

die Patienten im Qualitätssicherungsprojekt Schlaganfall Nordwestdeutschland [64]. Die Gründe hierfür könnten darin liegen, dass im Qualitätssicherungsprojekt Schlaganfall Nordwestdeutschland verschiedene Krankenhäuser unterschiedlicher Größe vertreten waren. Unsere Studienpopulation beschränkte sich aber nur auf Patienten des Universitätsklinikums Münster. Als Zentrum der Maximalversorgung ist das Universitätsklinikum Münster sicherlich mit einer insgesamt etwas schwerer betroffenen Patientenklientel versehen, so dass hiermit sicherlich die leichten Unterschiede im Outcome der Patienten zu erklären waren.

Verglich man nun das Outcome der Patienten nach drei Monaten mit ihrem Cystatin-C-Wert bei der Aufnahme, so zeigte sich, dass Patienten in der dritten und vierten Cystatin-C-Quartile eine statistisch signifikant erhöhte Mortalität hatten, 72 Prozent aller Todesfälle betrafen Patienten der dritten und vierten Cystatin-C-Quartile. Ein solcher Zusammenhang konnte beim Vergleich der auf Hilfe angewiesenen Patienten (mRS 3 - 5) gegenüber den nicht auf Hilfe angewiesenen (mRS 0 - 2) nicht gefunden werden. In einer abschließenden Regressionsanalyse, in die alle bekannten Prädiktoren für das Outcome nach einem akuten Schlaganfall eingeschlossen wurden, konnten wir erstmals Cystatin C als unabhängigen Prädiktor für das Outcome nach einem akuten ischämischen Schlaganfall beschreiben ($p = 0,03$).

Schon mehrere Studien konnten einen Zusammenhang von erhöhten Cystatin-C-Werten und der Mortalität nach einem Herzinfarkt und bei akuter Herzinsuffizienz zeigen [33, 35, 68]. Bereits 2007 konnten Ni et al. eine erhöhte Mortalität nach einem Schlaganfall bei erhöhten Cystatin-C-Werten nach fünf Jahren für eine asiatische Population aufzeigen [53]. Limitiert wurden die Ergebnisse von Ni et al. allerdings dadurch, dass kein Unterschied zwischen Patienten mit hämorrhagischem Insult und Patienten mit ischämischem Insult gemacht wurde, obwohl bekannt ist, dass die Mortalität von Patienten mit hämorrhagischem Insult erhöht ist [30]. Eine weitere Einschränkung dieser Studie war, dass die initiale Schwere des Schlaganfalls nicht in die Berechnungen miteingeflossen ist. Die Schwere des Schlaganfalls ist als

starker Prädiktor für ein schlechtes Outcome bekannt, in unserer Studie zeigte sich ein statistisch hochsignifikanter Zusammenhang ($p = 0,004$).

Diese Studie ist also die erste, die Cystatin C als unabhängigen Prädiktor für eine erhöhte Mortalität nach einem akuten ischämischen Schlaganfall etabliert. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass Cystatin C neben seiner Funktion als Marker der glomerulären Filtrationsrate auch ein Marker der Schädigung aller kleinen Gefäße ist. Wada et al. konnten zeigen, dass Cystatin C auch ein Marker der subklinischen zerebralen Mikroangiopathie ist [79]. Mikroangiopathie ist eine besonders die Niere, das Herz und das Gehirn, aber auch alle Organe betreffende, fortschreitende Erkrankung, die zu einer Schwächung des Körpers und zu einer schlechteren Rehabilitationsfähigkeit des Körpers führen kann [52]. Eine Erklärung für die erhöhte Mortalität nach Schlaganfall und Herzinfarkt könnte also die schlechte Rehabilitationsfähigkeit der Organe sein.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit erhöhten Cystatin-C-Werten nicht unter mehr Komplikationen, wie Infektionen, Pneumonien oder neurologischen Komplikationen litten als die übrigen Patienten. Auch bestanden nicht häufiger interventionspflichtige Komplikationen, außer Blutdruckabweichungen, diese haben aber nach Ritter et al. keinen Einfluss auf das Outcome [60]. Interventionspflichtige Komplikationen schienen also kein Grund für die erhöhte Mortalität zu sein. Die Annahme, dass durch die bestehende Mikroangiopathie eine Schwächung der Organe vorlag, würde vermuten lassen, dass auch in der Akutphase eines Schlaganfalls vermehrt Komplikationen auftraten, warum das in unserer Studie nicht der Fall war, kann man aufgrund der heutigen Datenlage nicht endgültig beantworten. Eventuell war die Studienpopulation zu klein, um seltene Komplikationen wie zum Beispiel einen Herzinfarkt mit ausreichender Sicherheit darstellen zu können. Hier sind weitere Untersuchungen mit einer größeren Studienpopulation erforderlich.

Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Cystatin C das Outcome besser vorhersagen kann als Kreatinin. Diese Erfahrung machten auch Ni et al. [53].

Carter et al. konnten zeigen, dass auch Kreatinin ein Prädiktor, aber kein unabhängiger, für das Outcome nach einem akuten Schlaganfall sein kann, allerdings ohne Patienten mit Niereninsuffizienz auszuschließen [14]. Es konnte

aber bereits durch Shlipak et al. gezeigt werden, dass Cystatin C Kreatinin in der Vorhersage von kardiovaskulären Komplikationen und der Überlebenswahrscheinlichkeit überlegen ist, besonders bei Patienten ohne offensichtlich eingeschränkte Nierenfunktion [67].

All diese Studien unterstreichen aber die Wichtigkeit der Nierenfunktion auf das Überleben.

4.1.9 Studiendesign

Unsere Studie hatte sicherlich auch einige Schwächen: Es handelte sich um eine Beobachtungsstudie, ein Confounding kann nicht ausgeschlossen werden, aber wir haben nach bestem Wissen alle bekannten Prädiktoren für ein schlechtes Outcome nach einem Schlaganfall erhoben und möglichst viele für Cystatin-C-Werte relevante Daten eingeschlossen. Aufgrund des großen zu erhebenden Datenpools haben insgesamt sieben Doktoranden die Daten erhoben, dabei hat nicht jeder seine eigenen Daten erhoben, sondern alle haben die Daten themenübergreifend gesammelt. Der Datensatz eines jeden Patienten wurde in den meisten Fällen von mehr als einer Person bearbeitet. Dadurch wurde eine höhere Qualität der Daten erreicht. Insgesamt lässt sich also sagen, dass wir trotz der Schwächen denken, plausible und glaubhafte Ergebnisse präsentieren zu können.

Auffallend war, dass lakunäre Schlaganfälle in dieser Studienpopulation in den Quartilen mit höheren Cystatin-C-Werten nicht erhöht vorkamen. Das war insofern verwunderlich, da lakunäre Schlaganfälle per Definition mikroangiopathischer Ursache sind [79]. Wenn man also davon ausgeht, dass Cystatin C ein Marker für Mikroangiopathie ist, wäre zu erwarten gewesen, dass lakunäre Schlaganfälle in den höheren Cystatin-C-Quartilen häufiger vorkamen als in den Quartilen mit niedrigen Cystatin-C-Werten. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass diese Studie nicht speziell darauf ausgerichtet war, mikroangiopathische Veränderungen zu untersuchen, es erfolgte lediglich eine Einteilung der Schlaganfälle mit Hilfe der TOAST-Kriterien. Es lag die Vermutung nahe, dass Patienten zusätzlich zu ihrer von uns beschriebenen

Schlaganfallätiologie auch noch zusätzlich mikroangiopathische Veränderungen hatten. Wir haben uns aber bei der Bewertung der radiologischen Bilder eher auf die größte Läsion beschränkt. Es könnte also sein, dass, wenn man in einer Nachuntersuchung die radiologischen Befunde noch einmal zusätzlich auf mikroangiopathische Veränderungen untersuchen würde, sich die Anzahl der Patienten mit auch mikroangiopathischen Veränderungen erhöhen würde. Hier sollten zukünftige Untersuchungen, eventuell mit einer größeren Patientenzahl, versuchen Antworten zu finden.

Es existieren bislang keine Daten zu den Verläufen von Cystatin-C-Spiegeln bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall. Es war also nicht abschließend zu beurteilen, ob unsere kurz nach Aufnahme erhobenen Werte dem präapoplektischen Wert entsprachen, oder ob sie Ausdruck einer Erhöhung oder Absenkung im Rahmen des akuten Schlaganfalls waren. Beim Herzinfarkt konnten Noto et al. zeigen, dass dort erniedrigte Cystatin-C-Werte im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe auftraten. Hier wurde die Möglichkeit einer negativen Akute-Phase-Reaktion in Betracht gezogen [54]. Ob solche Mechanismen auch für den Schlaganfall in Betracht kommen, sollte Gegenstand zukünftiger Forschungen werden. Wir denken aber, dass unsere erhobenen Cystatin-C-Werte größtenteils die Organfunktion vor dem akuten Schlaganfall wiedergeben.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die bekannten Prädiktoren für das mittlere und langfristige Outcome nach einem akuten ischämischen Schlaganfall, nämlich das Alter und die Schwere des Schlaganfalls, nach wie vor die stärksten Prädiktoren für das Outcome sind. Cystatin C könnte aber zukünftig als Biomarker des Outcomes eine zusätzliche Bedeutung zu kommen. Hier sollten weitere Studien versuchen, die Vorteile aber auch die Einschränkungen näher zu untersuchen.

4.2 Troponin I

4.2.1 Schlaganfall

Erhöhte Troponin-I-Werte sind schon mehrfach im Rahmen von Studien bei Patienten mit Schlaganfällen untersucht worden, teilweise auch mit sehr unterschiedlichen Befunden. So schwankte schon alleine die Zahl der Patienten mit erhöhten Troponin-Werten in den einzelnen Studien zwischen acht Prozent und 20 Prozent [23, 36, 63]. In einem großen Review von Kerr et al. aus dem Jahre 2009 lag der Anteil von Patienten mit erhöhten Troponin-I-Werten bei 18 Prozent [40]. In unserer Studie hatten 19 Prozent der Patienten erhöhte Troponin-I-Werte, allerdings ist zu bedenken, dass in unserem Studiendesign schon Patienten mit Troponin-I-Werten über 0,05 µg/l als positiv gewertet wurden, in den meisten anderen Studien die Grenze hingegen bei 0,1 µg/l lag. So sind die Zahlen dieser Studie mit anderen Studien sicherlich nur bedingt vergleichbar, zumindest muss man berücksichtigen, dass sich nach anderen Studiendesigns deutlich weniger Patienten in der Gruppe der Troponin-Positiven befunden hätten. Somit war die Zahl der Patienten mit erhöhten Troponin-I-Werten als eher niedrig im Vergleich zu anderen Studien anzusehen.

4.2.2 Risikofaktoren

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit erhöhten Troponin-I-Werten häufiger eine koronare Herzkrankheit und Vorhofflimmern in der Vorgeschichte hatten. Diese Erkenntnis überraschte nicht, da Patienten mit einer vorbekannten koronaren Herzkrankheit im Rahmen eines akuten Stressereignisses, wozu sicherlich auch ein akuter Schlaganfall zu zählen ist, zu vermehrten kardialen Ereignissen neigten und generell natürlich das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit mit vermehrten kardialen Ereignissen verbunden war. Dieses Ergebnis deckte sich mit der Studie von Scheitz et. al, der ebenfalls erhöhte Troponin-Werte bei Patienten mit akutem Schlaganfall

untersuchte [63]. Interessant war sicherlich, dass Raucher eher in der Gruppe der Patienten ohne erhöhte Troponin-I-Werte zu finden waren. Zu diesem Thema waren in der Literatur keine klaren Aussagen zu finden. Fisher et al. konnten zeigen, dass bei Patienten mit Hüftfrakturen Raucher vermehrt erhöhte Troponin-I-Werte vorwiesen [25]. Um hier eine abschließende Erklärung finden zu können, sollte das Patientenkollektiv noch einmal deutlich vergrößert werden, um noch genauere Aussagen treffen zu können.

Es konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass Patienten mit Vorhofflimmern in der Vorgeschichte vermehrt erhöhte Troponin-I-Werte hatten. In einer aktuellen Arbeit von Beaulieu-Boire konnte zusätzlich gezeigt werden, dass Schlaganfallpatienten mit erhöhten Troponin-I-Werten bei Aufnahme im Rahmen ihres Krankenhausaufenthaltes häufiger Vorhofflimmern entwickelten, und dass diese Patienten zusätzlich ein schlechteres Outcome hatten [8]. Vorhofflimmern als Marker für eine koronare Herzkrankheit konnten Nucifora et al. in einer im Jahr 2009 publizierten Studie zeigen [55]. Somit deckte sich das Ergebnis unserer Studie mit den Ergebnissen anderer publizierter Studien, dass Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall und erhöhten Troponin-Werten bei Aufnahme häufiger unter einer vorbekannten koronaren Herzkrankheit und unter Vorhofflimmern litten.

4.2.3 TOAST-Klassifikation, NIHSS, Größe der Läsion

Desweiteren konnte durch unsere Studie gezeigt werden, dass Patienten mit erhöhten Troponin-I-Werten vermehrt Schlaganfälle kardioembolischer Genese hatten. Bedachte man, dass ein Hauptgrund für kardioembolische Schlaganfälle Vorhofflimmern war, und dass zuvor gezeigt wurde, dass Patienten mit erhöhten Troponin-I-Werten vermehrt unter Vorhofflimmern litten, dann erschien dieses Ergebnis als logisch und zutreffend [34].

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Patienten mit erhöhten Troponin-Werten signifikant höhere NIHSS-Werte aufwiesen, das heißt also bei Aufnahme ins Krankenhaus ein schwereres neurologisches Defizit hatten.

Dieses Ergebnis deckte sich mit der Studie von Chalela et al., sowie mit der Arbeit von Ay et al. [6, 15].

In der Literatur ist bereits durch mehrere Autoren ein Zusammenhang zwischen bestimmten Bereichen des Inselcortex mit erhöhten Troponin-I-Werten und vermehrten kardialen Ereignissen beschrieben worden. Teilweise waren der rechte und teilweise der linke Inselcortex betroffen [6, 18, 45]. Aufgrund unseres Studiendesigns wurde keine genaue Lokalisation des Schlaganfalls erfasst, so dass zu diesem Thema keine Aussagen getroffen werden konnten. Was aber bestätigt werden konnte, war, dass auch in dieser Arbeit Patienten mit erhöhten Troponin-Werten neurologisch stärker betroffen waren, als Patienten ohne Erhöhung des Troponins.

In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Größe der Läsion und erhöhten Troponin-I-Werten festgestellt werden. Das unterstützte die These, dass nicht die Größe der Läsion, sondern der Ort des Schlaganfalls eine Rolle im Hinblick auf die Häufigkeit von erhöhten Troponin-I-Werten spielte [18].

4.2.4 Sekundäre Endpunkte

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Patienten mit erhöhten Troponin-I-Werten vermehrt sekundäre Endpunkte aufwiesen, das heißt an Pneumonien, Infektionen, Herzinfarkten erkrankten. Bei der Betrachtung aller sekundären Endpunkte konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Troponin-I-Werten und vermehrten sekundären Endpunkten nachgewiesen werden. Bei der Einzelprüfung der verschiedenen sekundären Endpunkte fiel auf, dass ausgerechnet bei den Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten, kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden konnte. Dieses schien aber der zu geringen Größe des Patientenkollektivs für seltene Komplikationen geschuldet zu sein. Zumal eine Tendenz zu vermehrten Myokardinfarkten in der Gruppe der Patienten mit erhöhten Troponin-I-Werten zu erkennen war. Aufgrund der geringen Fallzahl war dieser Unterschied aber nicht signifikant. Hier sollte zukünftig an einem größeren Kollektiv weitere Forschung betrieben werden, um definitive Aussagen treffen zu können. In

einem großen Review von Kerr et al. konnte gezeigt werden, dass in den meisten Untersuchungen bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall erhöhte Troponin-I-Werte auch mit einer vermehrten Rate von Myokardinfarkten einhergingen [40].

4.2.5 Outcome nach drei Monaten

Diese Arbeit konnte zeigen, dass Patienten mit erhöhten Troponin-I-Werten ein schlechteres Outcome nach drei Monaten hatten, sowie dass bei diesen Patienten das Risiko zu versterben fast verdoppelt war. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Studie von Scheitz et al., in der dieselbe Beobachtung gemacht wurde [63]. Di Angelantonio et al. konnten sogar nachweisen, dass erhöhte Troponin-I-Werte ein unabhängiger Prädiktor für das Outcome nach einem akuten Schlaganfall sind [21]. Im Gegensatz dazu konnte Etgen et al. keinen Zusammenhang feststellen [23]. In dem bereits zuvor erwähnten Review von Kerr et al. konnte bei Durchsicht aller bis dahin erschienen Studien zu diesem Thema keine abschließende Beurteilung abgegeben werden. Allerdings gingen die Autoren schon von der Tendenz aus, dass erhöhte Troponin-I-Werte mit einem schlechteren Outcome und einer erhöhten Mortalität verbunden seien [40].

Mit den Erkenntnissen dieser Studie glauben wir, die These weiter untermauern zu können, dass erhöhte Troponin-I-Werte ein Prädiktor für ein schlechteres Outcome und eine erhöhte Mortalität von Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall sind. Allerdings schien nach dieser Untersuchung Troponin I kein unabhängiger Prädiktor zu sein.

Troponin I war nach diesen Ergebnissen ein geeigneter Parameter, um Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall zu identifizieren, welche ein höheres Risiko haben, Komplikationen in der Akutphase des Schlaganfalls zu erleiden. Dieses galt allerdings nur für nicht-neurologische Komplikationen. Auch benötigten diese Patienten häufiger eine Intervention im Rahmen ihres Krankenhausaufenthaltes. Auch das Outcome war bei diesen Patienten

schlechter, allerdings war Troponin I kein unabhängiger Prädiktor für das Outcome nach einem akuten Schlaganfall.

Die Limitationen dieser Studie sind bereits bei der Diskussion der Ergebnisse bezüglich des Cystatin C hinlänglich erläutert worden, so dass hier keine erneute Darstellung erfolgen wird.

5 Zusammenfassung

Durch diese Studie konnte erstmalig Cystatin C als unabhängiger Prädiktor für das Outcome nach drei Monaten vorgestellt werden. Auch wenn es nicht der stärkste vorhandene Prädiktor ist, so ist es doch ein einfach zu erhebender Laborparameter, mit dem zusätzlich zu den bisher bekannten Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome nach einem akuten ischämischen Schlaganfall schon zum Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten ins Krankenhaus eine Prognose über den weiteren Verlauf möglich erscheint. Hier sollten weitere Studien durchgeführt werden, um noch besser die Stärken und Schwächen von Cystatin C herauszuarbeiten.

Troponin I hat ebenfalls einen wichtigen Stellenwert, es kann Patienten identifizieren, die zu vermehrten Komplikationen neigen. Ebenfalls erlaubt auch Troponin I eine Aussagekraft über das Outcome nach drei Monaten, es ist aber kein unabhängiger Prädiktor.

6 Literaturverzeichnis

1. Adams, H.P., Jr., et al., 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*, 1993. 24(1): p. 35-41.
2. Adams, H.P., Jr., et al., Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology.*, 1999. 53(1): p. 126-31.
3. Albers, G.W., et al., Transient Ischemic Attack — Proposal for a New Definition. *New England Journal of Medicine*, 2002. 347(21): p. 1713-1716.
4. Alberti, A., et al., Non-neurological complications of acute stroke: frequency and influence on clinical outcome. *Intern Emerg Med*, 2011. 6 Suppl 1: p. 119-23.
5. Alzamora, M.T., et al., Ischemic stroke incidence in Santa Coloma de Gramenet (ISISCOG), Spain. A community-based study. *BMC Neurol*, 2008. 8: p. 5.
6. Ay, H., et al., Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology*, 2006. 66(9): p. 1325-9.
7. Banks, J.L. and C.A. Marotta, Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke.*, 2007. 38(3): p. 1091-6. Epub 2007 Feb 1.
8. Beaulieu-Boire, I., et al., Troponin Elevation Predicts Atrial Fibrillation in Patients with Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012.
9. Berger, K., et al., Incidence and risk factors for stroke in an occupational cohort: the PROCAM Study. *Prospective Cardiovascular Muenster Study. Stroke*, 1998. 29(8): p. 1562-6.
10. Berger, K., et al., [The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales]. *Fortschr Neurol Psychiatr.*, 1999. 67(2): p. 81-93.
11. Broderick, J.P. and W. Hacke, Treatment of acute ischemic stroke: Part II: neuroprotection and medical management. *Circulation*, 2002. 106(13): p. 1736-40.

12. Campbell, C.Y., et al., Usefulness of cystatin C and prognosis following admission for acute heart failure. *Am J Cardiol*, 2009. 104(3): p. 389-92.
13. Candelise, L., et al., Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet*, 2007. 369(9558): p. 299-305.
14. Carter, A.M., et al., Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke*, 2007. 38(6): p. 1873-80.
15. Chalela, J.A., et al., Myocardial injury in acute stroke: a troponin I study. *Neurocrit Care*, 2004. 1(3): p. 343-6.
16. Chamorro, A., X. Urra, and A.M. Planas, Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke*, 2007. 38(3): p. 1097-103.
17. Chatzikonstantinou, A., M.E. Wolf, and M.G. Hennerici, Ischemic stroke in young adults: classification and risk factors. *J Neurol*, 2011.
18. Cheshire, W.P., Jr. and C.B. Saper, The insular cortex and cardiac response to stroke. *Neurology*, 2006. 66(9): p. 1296-7.
19. Davalos, A., et al., Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) I. *Stroke*, 1999. 30(12): p. 2631-6.
20. Dhamoon, M.S., et al., Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology*, 2006. 66(5): p. 641-6.
21. Di Angelantonio, E., et al., Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. 76(1): p. 76-81.
22. Dörner, K., *Klinische Chemie und Hämatologie*, 2003, Thieme.
23. Etgen, T., et al., Cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis. *Stroke*, 2005. 36(2): p. 270-5.
24. Finlayson, O., et al., Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke. *Neurology*, 2011. 77(14): p. 1338-45.
25. Fisher, A.A., et al., Elevated serum cardiac troponin I in older patients with hip fracture: incidence and prognostic significance. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2008. 128(10): p. 1073-9.

26. Grau, A.J., et al., Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*, 2001. 32(11): p. 2559-66.
27. Hacke, W., et al., [Recommendations of the European Stroke Initiative for the management and treatment of stroke]. *Nervenarzt*, 2001. 72(10): p. 807-19.
28. Hacke, W., et al., Acute treatment of ischemic stroke. European Stroke Initiative (EUSI). *Cerebrovasc Dis*, 2000. 10 Suppl 3: p. 22-33.
29. Hamm, C.W., et al., ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011. 32(23): p. 2999-3054.
30. Henriksson, K.M., et al., Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke*, 2011.
31. Heuschmann, P.U., et al., [Factors influencing duration of hospitalization after stroke in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2004. 129(7): p. 299-304.
32. Hong, K.S., et al., Impact of neurological and medical complications on 3-month outcomes in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*, 2008. 15(12): p. 1324-31.
33. Ichimoto, E., et al., Prognostic significance of cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ J*, 2009. 73(9): p. 1669-73.
34. Ihle-Hansen, H., et al., Risk factors for and incidence of subtypes of ischemic stroke. *Funct Neurol*, 2012. 27(1): p. 35-40.
35. Ix, J.H., et al., Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*, 2007. 115(2): p. 173-9.
36. Jensen, J.K., et al., Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke. *Am J Cardiol*, 2007. 99(1): p. 108-12.
37. Johnston, K.C., et al., Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke*, 1998. 29(2): p. 447-53.

38. Jorgensen, H.S., et al., Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*, 1996. 27(10): p. 1765-9.
39. Kasner, S.E., Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*, 2006. 5(7): p. 603-12.
40. Kerr, G., et al., Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*, 2009. 28(3): p. 220-6.
41. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke*, 2006. 37(5): p. 1179-83.
42. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*, 2001. 32(12): p. 2735-40.
43. Kulkens, S., P.A. Ringleb, and W. Hacke, [Recommendations of the European Stroke Initiative (EUSI) for treatment of ischemic stroke--update 2003. I. organization and acute therapy]. *Nervenarzt*, 2004. 75(4): p. 368-79.
44. Langhorne, P., et al., Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke*, 2000. 31(6): p. 1223-9.
45. Laowattana, S., et al., Left insular stroke is associated with adverse cardiac outcome. *Neurology*, 2006. 66(4): p. 477-83; discussion 463.
46. Laterza, O.F., C.P. Price, and M.G. Scott, Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*, 2002. 48(5): p. 699-707.
47. Liao, J., et al., In-hospital myocardial infarction following acute ischaemic stroke: an observational study. *Eur J Neurol*, 2009. 16(9): p. 1035-40.
48. Madero, M., et al., Cystatin C associates with arterial stiffness in older adults. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20(5): p. 1086-93.
49. Masuhr, K.F., Neumann, M., *Neurologie*. 4 ed1998, Stuttgart: Hippokrates Verlag. 355-388.
50. Mena, C., et al., Cystatin C and blood pressure: results of 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *Eur J Intern Med*, 2010. 21(3): p. 185-90.

51. Micheli, S., et al., Acute myocardial infarction and heart failure in acute stroke patients: frequency and influence on clinical outcome. *J Neurol*, 2011.
52. Mogi, M. and M. Horiuchi, Clinical Interaction between Brain and Kidney in Small Vessel Disease. *Cardiol Res Pract*, 2011. 2011: p. 306189.
53. Ni, L., et al., Cystatin C, associated with hemorrhagic and ischemic stroke, is a strong predictor of the risk of cardiovascular events and death in Chinese. *Stroke*, 2007. 38(12): p. 3287-8.
54. Noto, D., et al., Cystatin C levels are decreased in acute myocardial infarction: effect of cystatin C G73A gene polymorphism on plasma levels. *Int J Cardiol*, 2005. 101(2): p. 213-7.
55. Nucifora, G., et al., Prevalence of coronary artery disease assessed by multislice computed tomography coronary angiography in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009. 2(2): p. 100-6.
56. Odden, M.C., et al., Age and cystatin C in healthy adults: a collaborative study. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25(2): p. 463-9.
57. Palm, F., et al., Etiology, Risk Factors and Sex Differences in Ischemic Stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a Population-Based Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis*, 2011. 33(1): p. 69-75.
58. Parikh, N.I., et al., Clinical correlates and heritability of cystatin C (from the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol*, 2008. 102(9): p. 1194-8.
59. Peralta, C.A., et al., Kidney function and systolic blood pressure new insights from cystatin C: data from the Heart and Soul Study. *Am J Hypertens*, 2006. 19(9): p. 939-46.
60. Ritter, M.A., et al., Blood pressure threshold violations in the first 24 hours after admission for acute stroke: frequency, timing, predictors, and impact on clinical outcome. *Stroke*, 2009. 40(2): p. 462-8.
61. Rojas, J.I., et al., Acute ischemic stroke and transient ischemic attack in the very old--risk factor profile and stroke subtype between patients older than 80 years and patients aged less than 80 years. *Eur J Neurol*, 2007. 14(8): p. 895-9.
62. Rudd, A.G., et al., Stroke units: research and reality. Results from the National Sentinel Audit of Stroke. *Qual Saf Health Care*, 2005. 14(1): p. 7-12.

63. Scheitz, J.F., et al., Frequency, determinants and outcome of elevated troponin in acute ischemic stroke patients. *Int J Cardiol*, 2012. 157(2): p. 239-42.
64. Schneider, K., et al., Lebens- und Versorgungssituation von Schlaganfallpatienten. *Nervenheilkunde*, 2009. 28(3): p. 114- 118.
65. Seronie-Vivien, S., et al., Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med*, 2008. 46(12): p. 1664-86.
66. Shlipak, M.G., et al., Biomarkers to predict recurrent cardiovascular disease: the Heart and Soul Study. *Am J Med*, 2008. 121(1): p. 50-7.
67. Shlipak, M.G., M.L. Praught, and M.J. Sarnak, Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006. 15(3): p. 270-5.
68. Shlipak, M.G., et al., Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*, 2005. 352(20): p. 2049-60.
69. Speckmann, D., *Physiologie* 1999.
70. Statistisches Bundesamt, G., *Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland 2007*. 2007, Wiesbaden.
71. Statistisches Bundesamt, G., *Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland 2012*. 2012, Wiesbaden
72. Sulter, G., C. Steen, and J. De Keyser, Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke.*, 1999. 30(8): p. 1538-41.
73. Szabo, K., O. Lanczik, and M.G. Hennerici, Vascular diagnosis and acute stroke: what, when and why not? *Cerebrovasc Dis*, 2005. 20 Suppl 2: p. 11-8.
74. Taglieri, N., W. Koenig, and J.C. Kaski, Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem*, 2009. 55(11): p. 1932-43.
75. Toni, D., et al., Acute ischemic strokes improving during the first 48 hours of onset: predictability, outcome, and possible mechanisms. A comparison with early deteriorating strokes. *Stroke*, 1997. 28(1): p. 10-4.
76. Tsagalis, G., et al., Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. 24(1): p. 194-200.
77. Tsagalis, G., et al., Long-term prognosis of acute kidney injury after first acute stroke. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. 4(3): p. 616-22.

78. Uyttenboogaart, M., et al., Optimizing cutoff scores for the Barthel index and the modified Rankin scale for defining outcome in acute stroke trials. *Stroke.*, 2005. 36(9): p. 1984-7. Epub 2005 Aug 4.
79. Wada, M., et al., Cystatin C as an index of cerebral small vessel disease: results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *Eur J Neurol*, 2010. 17(3): p. 383-90.
80. Wartenberg, K.E., et al., Infection after acute ischemic stroke: risk factors, biomarkers, and outcome. *Stroke Res Treat*, 2011. 2011: p. 830614.
81. Weimar, C., et al., Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol*, 2002. 48(3): p. 133-40.
82. Williams, M., et al., Management of acute ischemic stroke: current status of pharmacological and mechanical endovascular methods. *Neurol Res*, 2009. 31(8): p. 807-15.
83. Yahalom, G., et al., Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke*, 2009. 40(4): p. 1296-303.
84. Young, F.B., C.J. Weir, and K.R. Lees, Comparison of the National Institutes of Health Stroke Scale with disability outcome measures in acute stroke trials. *Stroke.*, 2005. 36(10): p. 2187-92. Epub 2005 Sep 22.

7 Lebenslauf

8 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Martin Ritter für die Ermöglichung dieser Arbeit und die kompetente, freundliche und absolut vorbildliche Unterstützung. Gleichzeitig gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. D. G. Nabavi und dem Institut für Epidemiologie der Universität Münster für die freundliche Unterstützung.

Des Weiteren danke ich meinen Mitdoktoranden Bettina Heise, Peter Kimmeyer, Bjelka Kröger, Benjamin Brokinkel, Johanna Brüggemann und Anne Rohde für die akribische Datensammlung und Erfassung. Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Münster für die Unterstützung und freundliche Hilfe.

Ich danke meinen Eltern, die mir meinen bisherigen Werdegang ermöglicht haben.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Manuela für ihre Geduld, für das Korrekturlesen und für die vielfältige Unterstützung.

Abschließend möchte ich allen Freunden und Verwandten danken, die mich auf unterschiedlichste Weise immer wieder an die Fortführung dieser Arbeit erinnert haben und so einen nicht unerheblichen Anteil an der Fertigstellung dieser Arbeit tragen.

9 Anhang

9.1 Datenerhebungsbogen

Ausgefüllt am: . .

ID:

<p>1. Demographische Charakteristika</p> <p>1.1 Geschlecht <input type="checkbox"/> Männlich <input type="checkbox"/> Weiblich</p> <p>1.2 Geburtsdatum <input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>1.3 Beruflicher Status (zur Zeit der Klinikaufnahme entsprechend anamnestischen Angaben) <input type="checkbox"/> Vollzeit berufstätig <input type="checkbox"/> Teilzeit berufstätig <input type="checkbox"/> Ruhestand/Vorruhestand <input type="checkbox"/> Nicht erwerbstätig (arbeitslos, beurlaubt, Hausfrau/-mann) <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p>		<p>2.3 Aufnahme LANO (vgl. Aufkleber Akte Med D) <input type="checkbox"/> Unbekannt Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> Datum: <input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>2.4 Beginn Biolog. Monitoring auf der Station 10 A West <input type="checkbox"/> Unbekannt Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> Datum: <input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/></p>	
<p>2. Zeitlicher Verlauf</p> <p>2.1 Auftreten der ersten Symptome (subjektiv durch Patienten bemerkt oder durch andere Personen objektiviert, je nachdem was eher aufgetreten ist) <input type="checkbox"/> Unbekannt Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> Datum: <input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>2.2 Letzter gesunder Zeitpunkt (wenn nicht identisch mit 1.1) <input type="checkbox"/> Unbekannt Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> Datum: <input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/></p>		<p>2.5 Zeitpunkt des ersten bildgebenden Verfahrens <input type="checkbox"/> Unbekannt Uhrzeit: <input type="text"/> : <input type="text"/> Datum: <input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>2.6 Art des ersten bildgebenden Verfahrens <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> NMR <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>2.7 Zeitpunkt des aussagekräftigsten weiteren bildgebenden Verfahrens Datum: <input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>2.8 Art des aussagekräftigsten weiteren bildgebenden Verfahrens <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> NMR <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p>	

<p>3. Behinderung bei Aufnahme</p> <p>3.1 Rankin Scale <input type="checkbox"/> Keine Symptome <input type="checkbox"/> Keine wesentlichen Funktionseinschränkung trotz Symptome (kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten) <input type="checkbox"/> Geringgradige Funktionseinschränkung (unfähig alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen) <input type="checkbox"/> Mäßiggradige Funktionseinschränkung (bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen) <input type="checkbox"/> Mittelschwere Funktionseinschränkung (unfähig ohne Hilfe zu gehen und unfähig, ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen) <input type="checkbox"/> Schwere Funktionseinschränkung (bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit) <input type="checkbox"/> Tod</p>		<p>4.7.1 Motorik von Armen links: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 9 rechts: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 9</p> <p>4.7.2 Motorik von Beinen links: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 9 rechts: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 9</p> <p>4.8.1 Extremitäten Ataxie <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>4.8.2 Falls vorhanden, besteht die Ataxie in... Rechtem Arm: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 9 Linkem Arm: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 9 Rechtem Bein: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 9 Linkem Bein: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 9</p>	
<p>4.1 Bewusstseinszustand <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>4.2 Beantwortung von Fragen <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>4.3 Befolgen von Aufforderungen <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>4.4 Blickwendung <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>4.5 Gesichtsfeld <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>4.6 Facialispaparese <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p>		<p>4.9 Sensibilität <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>4.10 Sprache <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>4.11 Dysarthrie <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>4.12 Neglect <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> Weiß nicht</p> <p>4.13 Textfeld NIHSS: <input type="text"/></p>	

6.10 Rauchen (anamnestisch bekannt)

Aktueller Raucher (hat bis zum Ereignis geraucht)

Ex-/Nichtraucher (hat geraucht, aber weniger als 3 Monate vor dem Ereignis aufgehört)

Ex-/Nichtraucher (hat geraucht, aber mehr als 3 Monate vor dem Ereignis aufgehört)

Nie-Raucher (hat nie geraucht)

Weiß nicht

6.11 prähospital (NAW/RTW) 1. Werte

RR: / mmHg
 Nicht gemessen

SAO2: %
 Nicht gemessen

GCS:
 Nicht gemessen

BZ: mg/dl
 Nicht gemessen

HF: /min
 Nicht gemessen

6.12 intrahospitale-prähospital (LANO) 1. Werte

RR: / mmHg
 Nicht gemessen

SAO2: %
 Nicht gemessen

Temperatur: , Celsius
 Nicht gemessen

HF: /min
 Nicht gemessen

SR: Ja Nein

7. Diagnostik/Therapien mit Relevanz für weitere Behandlung

7.1 Akutbehandlung Lyse

Intravenös

Intra-arteriell

Keine

Weiß nicht

7.2 Stenose / Verschlüsse

Geringgradig (50-60%)

Mittlgradig (70-84%)

Hochgradig (>84%)

Subtotal (95%)

Dissektion

keine Anomalien

Weiß nicht

7.3 Stenose im klinisch betroffenen Stromgebiet?

Ja Nein

7.4 Dysphagie Diagnostik 1. Wert:

Dysphagie score:

5. Betroffenes Stromgebiet

Keine eindeutige Lokalisation

Lokalisation nur klinisch

Lokalisation durch Bildgebung gesichert

Weiß nicht

	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"/>

5.4 Klassifikation

TIA Hirninfarkt ICB Weiß nicht

5.5 Geschätzte Größe des Ereignisses im ersten bildgebenden Verfahren (wenn multiple Läsionen vorhanden, dann Größe der größten Läsion)

Keine Läsion - 1,5 cm - 1/3 MCA oder 1,5-5 cm

1/3-2/3 MCA oder >5 cm+RF >2/3 MCA oder >5 cm+RF

5.6 Multiple Läsionen (im ersten bildgebenden Verfahren)

Keine 2-4 >4

5.7 Geschätzte Größe des Ereignisses im aussagekräftigsten weiteren bildgebenden Verfahren (wenn multiple Läsionen vorhanden, dann Größe der größten Läsion)

Keine Läsion - 1,5 cm - 1/3 MCA oder 1,5-5 cm

1/3-2/3 MCA oder >5 cm+RF >2/3 MCA oder >5 cm+RF

5.8 Multiple Läsionen (im aussagekräftigsten weiteren bildgebenden Verfahren)

Keine 2-4 >4

6. Risikofaktoren/Anderer Parameter

6.1 Hypertonie (anamnestisch bekannt)

Ja Nein Weiß nicht

Medikamentös vorbehandelt?

Ja Nein

6.2 COPD

Ja Nein Weiß nicht

6.3 Diabetes mellitus (anamnestisch bekannt)

Ja Nein Weiß nicht

Medikamentös vorbehandelt?

Ja Nein

6.4 Hypelipidämie (anamnestisch bekannt)

Ja Nein Weiß nicht

6.5 Schlaganfall

Ja Nein Weiß nicht

6.6 Herzinfarkt

Ja Nein Weiß nicht

6.7 Herzinsuffizienz

Ja Nein Weiß nicht

6.8 KHK

Ja Nein Weiß nicht

6.9 Rhythmusstörung (anamnestisch bekannt)

Vorhofflimmern/-flattern

Ventrikuläre Extrasystolen

Sick-Sinus-Syndrom

Andere Rhythmusstörungen

ID: **10334**

<p>8. Laborparameter</p> <p>8.1 Gesamtcholesterinwerte (lt. 1. Lipidstatus)</p> <p>Gesamtcholesterin: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p> <p>LDL: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p> <p>8.2 HbA1c (erster während d. Klinikaufenthaltes bestimmter Wert)</p> <p>HbA1c-Wert: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> % <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p> <p>8.3 Blutzucker</p> <p>Blutzucker: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p> <p>8.4 Andere Parameter bei Aufnahme / 1. Werte</p> <p>Cystatin C: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p> <p>Troponin I: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p> <p>CRP: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p>		<p>Kreatinin: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p> <p>Albumin im Urin: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ug/ml <input type="checkbox"/> Nicht gemessen</p>
<p>9. Klassifikation ischämischer Hirninfarkt</p> <p>9.1 TOAST-Klassifikation des behandelnden Arztes/der behandelnden Klinik</p> <p><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</p> <p><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</p>		<p>10. Interventionen / 1. Intervention</p> <p>10.1 Interventionspflichtige Komplikationen</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Weils nicht</p> <p>10.2 Art der 1. Komplikation</p> <p><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)</p> <p>10.2.1 Blutdruckmanagement</p> <p><input type="checkbox"/> Hypertonie <input type="checkbox"/> Hypotonie</p> <p>10.2.2 Management von Herzrhythmusstörungen</p> <p><input type="checkbox"/> Kammer tachykardie die nicht spontan terminiert <input type="checkbox"/> Tachykardie oder Bradykardie die unabhängig von der Frequenz, hämodynamisch wirksam ist. <input type="checkbox"/> Tachykardes Vorhofflimmern oder Sinustachykardie. <input type="checkbox"/> Bachykardien mit Pausen >5 s</p> <p>10.2.3 Blutzuckermanagement</p> <p><input type="checkbox"/> < 60 mg% <input type="checkbox"/> > 180 mg%</p> <p>10.2.4 Temperaturmanagement</p> <p><input type="checkbox"/> > 37,5 Celsius <input type="checkbox"/> > 39 Celsius</p> <p>10.3 Zeitpunkt der 1. Intervention</p> <p><input type="checkbox"/> Unbekannt</p> <p>Uhrzeit: <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Datum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="text-align: center;">T T M M J J J J</p>

<p>10.4 Ort der 1. Intervention</p> <p><input type="checkbox"/> prähospital <input type="checkbox"/> intrahospital - prästationär <input type="checkbox"/> stationär</p> <p>10.5 Indiziert laut Protokoll?</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Weils nicht</p>	<p>11. Art der 1. Intervention</p> <p>11.1 Blutdruckmanagement</p> <p><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 →</p> <p>11.2 Blutzuckermanagement</p> <p><input type="checkbox"/> Glukoseabgabe <input type="checkbox"/> sc Insulin <input type="checkbox"/> iv Insulin</p> <p>11.3 Management von Herzrhythmusstörungen</p> <p><input type="checkbox"/> Beloc/Digitalis/Isoplin <input type="checkbox"/> Cordarex/Amalin/Lidocain <input type="checkbox"/> Elektr. Cardioversion <input type="checkbox"/> SM-Implantation (transvenös/permanent)</p> <p>11.4 Hypoxiemanagement</p> <p><input type="checkbox"/> Sauerstoff per Maske oder Brille <input type="checkbox"/> CPAP</p> <p>11.5 Temperaturmanagement</p> <p><input type="checkbox"/> Pharmaka (Perfloran/Novalgin) <input type="checkbox"/> Kühlung physikalisch</p>
--	---

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: [] . [] . [] T T M M J J J J</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: [] . [] . [] T T M M J J J J</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: [] . [] . [] T T M M J J J J</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: [] . [] . [] T T M M J J J J</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: [] . [] . [] T T M M J J J J</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>25. Ende Monitoring</p> <p>Uhrzeit: [] : [] Datum: [] . [] . [] T T M M J J J J</p>	<p>25.1 Patient von Stroke Unit entlassen/verstorben</p> <p>Uhrzeit: [] : [] Datum: [] . [] . [] T T M M J J J J</p>	<p>25.2 Patient aus Behandlung entlassen/verstorben</p> <p>Uhrzeit: [] : [] Datum: [] . [] . [] T T M M J J J J</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: [] . [] . [] T T M M J J J J</p>	<p>20.2 Ort des Endpunktes</p> <p><input type="checkbox"/> prähospital <input type="checkbox"/> intrahospital - prästationär <input type="checkbox"/> stationär</p>	<p>21.2 Zeitpunkt des Endpunktes</p> <p><input type="checkbox"/> Unbekannt</p> <p>Uhrzeit: [] : [] Datum: [] . [] . [] T T M M J J J J</p>