

Aus dem
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Prognostische Marker beim akuten Schlaganfall

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. Andrea Rocco

aus Rom, Italien

Eingereicht: Juli 2019

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Herr Prof. Dr. Tobias Neumann-Haefelin

2. Gutachter/in: Herr Prof. Dr. Holger Poppert

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| 1. Einleitung | 4 |
| 1.1 Epidemiologie und sozio- ökonomische Aspekte des Schlaganfalles | 4 |
| 1.2 Marker beim akuten ischämischen Schlaganfall | 7 |
| 1.3. Fragestellung der Habilitationsschrift | 8 |
| 2. Eigene Arbeiten | 10 |
| 2.1 Der C-reactive Protein-Verlaufswert bei Schlaganfallpatienten ist stärker mit dem funktionellen Ergebnis assoziiert, als der Aufnahme-CRP-Wert. | 10 |
| 2.2 Glykosyliertes Hämoglobin A1 prognostiziert das Risiko für symptomatische Blutungen nach Thrombolyse beim akutem Schlaganfall | 2€ |
| 2.3. Infektionen nach einem Schlaganfall sind ein unabhängiger Risikofaktor für ein schlechtes funktionelles Ergebnis nach drei Monaten bei thrombolysierten Patienten. | 29 |
| 2.4. Auswirkungen von Statinen und Lipid-Profil auf symptomatische intrazerebrale Blutungen, das funktionelle Ergebnis und die Mortalität nach intravenöser Thrombolyse bei akutem Schlaganfall. | 38 |
| 2.5. Mikroalbuminurie: ein potentieller prognostischer Marker für den akuten Schlaganfall. | 47 |
| 2.6. Weitere eigene Arbeiten zu diesem Thema | 54 |
| 3. Diskussion | 55 |
| 3.1. Studien zu vaskulären Risikofaktoren und erhöhtem Blutungsrisiko nach Thrombolyse | 57 |
| 3.2. Studien zu Komplikationen nach Schlaganfall | 60 |
| 4. Zusammenfassung | 63 |
| 5. Literaturangaben | 66 |
| 6. Danksagung | 74 |
| Erklärung | 76 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|---|
| CRP | C-reaktives Protein |
| DGN | Deutsche Gesellschaft der Neurologie |
| ECASS | European Cooperative Acute Stroke Study |
| EFTA | European Free Trade Association |
| ESO | European Stroke Organisation |
| HbA1c | Glykosyliertes Hämoglobin A1 |
| HDL | High-Density- Lipoprotein |
| LDL | Low – Density - Lipoprotein |
| MA | Mikroalbuminurie |
| mRS | modified Rankin Scale |
| NIHSS | National Institute of Health Stroke Scale |
| rtPA | recombinant tissue plasminogen activator |
| sICH | symptomatic Intracerebral Hemorrhage |
| STEMO | Stroke Einsatz Mobil |
| SU | Stroke Unit |
| WHO | World Health Organisation |

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie und sozioökonomische Aspekte des Schlaganfalles

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) erleiden jährlich 15 Millionen Menschen weltweit einen Schlaganfall. Davon sterben 5 Millionen und weitere 5.000.000 sind dauerhaft behindert, zu Lasten der Familie und der Gesellschaft ([/www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/](http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/)).

Die Risikofaktoren für einen Schlaganfall sind ähnlich wie die für koronare Herzkrankheiten. Bluthochdruck und Tabakkonsum sind die wichtigsten signifikanten Risikofaktoren, die modifizierbar sind. Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz und Herzinfarkt sind weitere wichtige Risikofaktoren. Die Häufigkeit von Schlaganfällen ist sinkend in vielen Industriestaaten, hauptsächlich als Folge der besseren Kontrolle des Bluthochdrucks und einer Reduktion des Tabakkonsums. Jedoch ist die absolute Schlaganfallzahl weiterhin erhöht, insbesondere aufgrund der alternden Bevölkerung (www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/).

In den westlichen Industrienationen, aber auch weltweit, zählt der Schlaganfall mittlerweile zu den Krankheitsbildern, die sowohl medizinisch als auch gesellschaftlich eine bedeutende Herausforderung darstellen.

Nach Angaben der WHO steht der akute Schlaganfall mit geschätzten 5,7 Millionen Todesfällen im Jahre 2004 an dritter Stelle der Todesursachenstatistik weltweit und folgt dabei den kardiovaskulären und malignen Erkrankungen. So kann die Bedeutung des Schlaganfalles, beispielsweise mit geschätzten 750.000 Neuerkrankungen und mehr als einer Million Krankenhausaufnahmen in den USA,

als eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität kaum genug betont werden (Thurman et Jauch 2002).

In den USA ist der Schlaganfall die zweithäufigste Ursache für Tod über dem Alter von 60 Jahren, und die fünfte führende Ursache bei 15 - bis 59 – Jährigen Patienten (World Heart Federation).

Basierend auf den aktuellen alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten des Erlanger Schlaganfallregisters ereignen sich zum Vergleich in Deutschland jährlich etwa 196.000 erstmalige Schlaganfälle und 66.000 wiederholte Schlaganfälle (Kolominsky-Rabas PL, 1998). Damit zählt der Schlaganfall zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland. Mit circa 63.000 Todesfällen im Jahr wird ihm als dritthäufigste Todesursache, auch in Deutschland, eine immer größer werdende Bedeutung zuteil (Heuschmann, 2009).

Der akute Schlaganfall stellt eine Erkrankung mit ansteigender sozioökonomischer Bedeutung, insbesondere der alternden Bevölkerung dar. Aufgrund der stetig zunehmenden Alterung der Bevölkerung wird, bei konstanter oder eventuell leicht sinkender Neuerkrankungsrate, die absolute Zahl der von einem Schlaganfall betroffenen Personen in den nächsten Jahrzehnten deutlich ansteigen (Heuschmann, 2010). So ergaben Hochrechnungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO), dass in der Europäischen Union und ausgewählten EFTA (European Free Trade Association) Ländern die Anzahl von Schlaganfallereignissen von 1,1 Millionen im Jahre 2000 auf 1,5 Millionen im Jahre 2025 zunehmen wird (Truelsen T, 2006).

Die durchschnittlichen Gesamtkosten der Versorgung pro Patient für das erste halbe Jahr nach einem Schlaganfall für das Jahr 2003 wurden mit 16, 000 Euro geschätzt. Nach Schätzungen in den Niederlanden im Jahr 1994 war der Schlaganfall für 3% der gesamten Gesundheitskosten und für 7% der Kosten für die Bevölkerung über

75 Jahre ursächlich. Der Schlaganfall erreichte die zweite Stelle auf der Liste der teuersten Krankheiten für ältere Menschen nach der Demenz.

Über die Hälfte aller Erstmanifestationen ereignen sich bei Personen im Alter von über 73 Jahren. Die altersspezifischen Inzidenzraten sind dabei bei Männern höher als bei Frauen. Betrachtet man jedoch die Absolutzahlen, so erleiden aufgrund der höheren Lebenserwartung mehr Frauen als Männer einen Schlaganfall.

Das Krankheitsbild Schlaganfall gilt mittlerweile als eine der Hauptursachen für Langzeitbehinderung und stellt eine enorme emotionale und sozioökonomische Herausforderung für Patienten, deren Angehörige und das Gesundheitssystem dar. So weisen ca. 25% der überlebenden Patienten nach erstmaligem Hirninfarkt schwere Einschränkungen in einzelnen Bereichen des täglichen Lebens auf und 17% haben mittelschwere bis schwere Funktionsstörungen.

In Deutschland existierten im Jahre 2015 277 regionale und überregionale Stroke Units (SU). Diese wurden nach dem neuen Zertifizierungsverfahren der Deutschen Schlaganfallgesellschaft sowie der Deutschen Schlaganfall-Hilfe zertifiziert. Schätzungen ergaben, dass mittlerweile 40 – 45% der Schlaganfallpatienten in Deutschland auf einer Stroke Unit behandelt werden (Heuschmann, 2010).

Aktuell werden in den westlichen Industrienationen ungefähr 2-5 % der gesamten Gesundheitskosten durch den akuten Schlaganfall verursacht (Saka O 2009). Dabei werden die direkten Kosten in Deutschland für die Versorgung von Schlaganfallpatienten, die einen erstmaligen ischämischen Hirninfarkt erlitten haben, in den nächsten Jahren auf 108 Milliarden Euro geschätzt (Kolominsky-Rabas PL, 2006).

Das rechtzeitige Erkennen von Symptomen, sowie die rasche Behandlung und Versorgung von solchen Patienten auf Schlaganfallstationen sind wissenschaftlich nachgewiesene Grundbedingungen für ein besseres funktionelles Ergebnis. Die

Behandlung von Risikofaktoren sowie die Einführung von frühen therapeutischen und sekundärprophylaktischen Maßnahmen haben sich sehr von Vorteil gezeigt. Schlaganfallpatienten zeigen deutlich erhöhte Mortalitätsraten, insbesondere in den ersten 3 Monaten nach dem akuten Ereignis. Dies ist teilweise dem Auftreten von Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes, wie zum Beispiel Lungenentzündungen und Harnwegsinfekten, aber auch Herzrhythmusstörungen geschuldet. Die Überwachung und damit das frühzeitige Erkennen von Symptomen, führen zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose dieser Patienten.

1.2. Marker bei akutem ischämischem Schlaganfall

Die rasche Symptomerkenkung und deren Behandlung sind die Basis der Medizin für die meisten Krankheitsbilder. Dies ist aber umso wichtiger bei vaskulären Erkrankungen, da die akute Unterversorgung des Gewebes zu einem Funktionsverlust führt, der auch irreversibel werden kann. Je rascher die Schlaganfall-Behandlung eingeleitet wird, desto besser sind die Überlebenschancen des Patienten und desto eher lassen sich bleibende Schäden verhindern.

Die meisten ischämischen Schlaganfälle entstehen durch ein Blutgerinnsel, das ein Hirngefäß verstopft. Die Schlaganfall-Behandlung besteht hier vor allem in einer Wiedereröffnung des Gefäßes, meistens durch die intravenöse Gabe eines sogenannten Lyse- Medikaments (recombinant tissue Plasminogen activator - rtPa). Dieses zielt darauf ab, den Gefäßverschluss schnellstens zu beheben, um möglichst viele Nervenzellen zu retten. Deshalb muss die systemische Thrombolyse innerhalb des 4,5 Stunden zugelassenen Zeitfensters erfolgen, wenn keine relevanten Kontraindikationen vorliegen. Laborparameter werden bei jedem

Schlaganfallpatienten vor einer Lysetherapie, aber auch im Verlauf bestimmt. Diese beinhalten wichtige Informationen, sowohl für eine Lyse-Kontraindikation (Thrombozytenzahl $<100.000/\mu\text{l}$; INR $>1,7$; Blutglukose niedriger als 50 mg/dl oder höher als 400 mg/dl), als auch für die Abklärung des Schlaganfalls (Cholesterin LDL-, Blutzucker- und HbA1c Werte) und dienen teilweise als prognostische Marker (Infektionsparameter). All diese Parameter dienen der akuten Behandlung und Überwachung nach Lyse-Therapie und haben demzufolge auch wissenschaftliche Bedeutung.

1.3. Fragestellung der Habilitationsschrift

Die in dieser Habilitationsanschrift zusammengefassten klinischen Studien sollen dazu beitragen, die Behandlung von akuten Schlaganfällen zu optimieren, um die assoziierten Komplikationen reduzieren zu können.

Die folgenden Fragestellungen wurden im Rahmen der Habilitation bearbeitet:

- Welchen prognostischen Wert hat das CRP im Verlauf auf das Ergebnis von Schlaganfallpatienten? (siehe 2.1.)
- Welchen prädiktiven Wert hat glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c) für die symptomatische Einblutung und auf die klinischen Ergebnisse bei Patienten die in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls mit rtPA behandelt worden sind? (siehe 2.2.)
- Wie ist die Häufigkeit der mit einem Schlaganfall assoziierten Infektionen und welche Auswirkung haben diese auf die klinischen Ergebnisse nach drei Monaten? (siehe 2.3.)
- Welche Rolle haben das Lipidprofil und eine Behandlung mit Statinen vor der intravenösen thrombolytischen Therapie beim akuten ischämischen

Schlaganfall für das Auftreten von symptomatischen Einblutungen und welche Auswirkungen haben diese auf die Ergebnisse und Mortalität?

(siehe 2.4.)

- Welchen prognostischen Wert hat die Bestimmung einer Mikroalbuminurie bei Schlaganfallpatienten? (siehe 2.5.)

2. Eigene Arbeiten

2.1. Der Verlaufs-CRP-Wert bei Schlaganfallpatienten ist stärker mit dem funktionellen Ergebnis assoziiert als der CRP-Wert bei Aufnahme.-

Rocco A, Ringleb PA, Grittner U, Nolte CH, Schneider A, Nagel S. (2015) Follow-up C-reactive protein level is more strongly associated with outcome in stroke patients than admission levels. *Neurological Sciences*, 2015; 36(12):2235-41.

Die Entzündungsreaktion wird in der Pathogenese von Atherosklerose und zerebraler Ischämie (Tousolis 2011; Lakhan 2009) miteinbezogen. Daher wurden verschiedene Entzündungsmarker als Prädiktoren für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse und die daraus resultierenden funktionellen Ergebnisse (Hasan, 2012; Whiteley 2011; Canoui-Poitrine 2011) untersucht. C-reaktives Protein (CRP) ist ein sehr häufig untersuchter Biomarker, der sowohl beim Myokardinfarkt als auch beim ischämischen Schlaganfall erhöht sein kann. Jedoch sind CRP- Werte auch in der akuten Phase bei Infektion erhöht (Clyne 1999) und Infektionen treten häufig nach einem akuten Schlaganfall auf. Höhere CRP-Werte sind bei Schlaganfall-Patienten mit mittel- und langfristig ungünstigem funktionellen Ergebnis assoziiert. Dies wurde vor allem auch bei größerem Infarktvolumen oder bei Schlaganfällen mit neurologischer Verschlechterung (Whiteley 2011) nachgewiesen. (Text teilweise aus der oben genannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor.) Die Ergebnisse von zuvor durchgeführten Studien sind uneinheitlich. Einige Studien zeigten keinen prognostischen Wert für CRP in Bezug auf das klinische Ergebnis, demgegenüber zeigten andere einen hohen prognostischen Wert. Dennoch ist die Überprüfung des CRP als robustes prognostisches Werkzeug beim

Schlaganfall von klinischer Relevanz, da es sich um einen einfach und schnell messbaren Marker handelt.

Ziel unserer Studie war es, die prognostische Bedeutung der CRP-Werte zu unterschiedlichen Zeitpunkten in einer Kohorte von thrombolysierten Schlaganfallpatienten zu untersuchen.

Alle Patienten, die in unserem Krankenhaus mit einer intravenösen Thrombolyse bei akutem ischämischen Schlaganfall behandelt wurden, sind in einer offenen, prospektiven Datenbank erfasst worden. Der Schweregrad der Ischämie wurde mittels der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) bewertet. Demografische Daten, vaskuläre Risikofaktoren, Laborergebnisse, klinische Merkmale sowie die vorangegangene Medikation wurden ebenfalls erfasst. Bei allen Patienten wurde eine venöse Blutprobe für die CRP- Messung in der Notaufnahme abgenommen. Diese wurde innerhalb von 24 Stunden nach dem akuten Ereignis sowie in den folgenden Tagen entsprechend der klinischen Routine wiederholt. (Text teilweise aus der oben genannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor). Insgesamt wurden 1.242 Schlaganfallpatienten in unserer Datenbank registriert. Die Aufnahme CRP- Werte (<5 mg / l) waren bei 1.016 (78,6%) Patienten normal. Der Median (1) CRP- Wert bei Aufnahme betrug 0 mg/l, (2) innerhalb von 24 Stunden nach der Aufnahme 7,4 mg / l, und (3) im Verlauf 31,1 mg / l. 22 Prozent der Patienten entwickelten eine Infektion während des Krankenhausaufenthalts und 25% hatten einen großen territorialen Infarkt. Eine symptomatische Blutung nach der thrombolytischen Behandlung trat in 6,8% aller Patienten auf und 7,1% verstarben innerhalb der ersten 24 Stunden nach Therapie. Nach 90 Tagen waren 43% unabhängig und 11% verstorben. Die Regressionsanalyse ergab, dass die Follow-up- CRP- Werte (im Vergleich zum

Aufnahme-CRP und zum CRP-Wert innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme) der beste Prädiktor für ein schlechtes funktionelles Ergebnis war.

Trotz der wichtigen Beziehung zwischen Infektion, Infarktgröße, Schlaganfallergebnis und CRP-Wert fanden wir, dass das Follow-up CRP, und nicht der CRP Wert bei Aufnahme ein unabhängiger Prädiktor für das funktionelle Ergebnis und die Mortalität nach 90 Tagen in thrombolysierten Patienten ist.

Andrea Rocco, Peter A. Ringleb, Ulrike Grittner, Christian H. Nolte, Alice Schneider, Simon Nagel. Follow-up C-reactive protein is more with outcome in stroke patients than admission levels. *Neurological Sciences* 2015;35:2235-2241. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2342-7>

2.2. Glykosyliertes Hämoglobin A1 prognostiziert das Risiko für symptomatische Blutungen nach Thrombolyse beim akuten Schlaganfall.

Rocco A, Heuschmann PU, Schellinger PD, Köhrmann M, Diedler J, Sykora M, NolteCH, Ringleb P, Hacke W, Jüttler E. (2013) Glycosylated hemoglobin A1 predicts risk for symptomatic hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke*. 2013; 44(8):2134-8

Symptomatische intrazerebrale Blutungen nach intravenöser Behandlung mit rtPA sind ein potenziell verheerendes Ereignis mit einer hohen Mortalitätsrate (Lindsberg 2003; Demchuk 1999). Als Konsequenz empfehlen internationale Richtlinien, Patienten mit einem übermäßigen Blutungsrisiko von der Behandlung mit rtPA (Adams 2007) auszuschließen. Neben verschiedenen anderen Faktoren werden akute und chronische mikrovaskuläre Schäden als Ursache für ein erhöhtes Blutungsrisiko nach rtPa-Gabe (del Zoppo 1998) in Erwägung gezogen. Die wichtigsten Risikofaktoren für eine chronische mikrovaskuläre Schädigung sind eine arterielle Hypertonie und chronisch erhöhte Blutzuckerspiegel bei Diabetes mellitus. Glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c) ist ein gut etablierter Marker für langfristig erhöhte Glukosewerte und wird zur Überwachung diabetischer Folgeschäden insbesondere der Entwicklung von Atherosklerose und mikroangiopathischen Veränderungen wie Retinopathie, Nephropathie und zerebraler Angiopathie kleiner Gefäße verwendet (Alex 1962; Stratton 2000; Danne 1996). In dieser Studie untersuchten wir den prädiktiven Wert von HbA1c für symptomatische Blutungen

(sICH) und klinische Ergebnisse bei Patienten, die bei akutem ischämischen Schlaganfall mit rt-PA behandelt wurden.

Wir untersuchten insgesamt 1.112 Patienten davon 583 (52,4%) Männer und 529 (47,5%) Frauen. Die Blutzuckerwerte standen bei 1.110 Patienten und die HbA1c-Werte bei 1.095 Patienten zur Verfügung. Jegliche Art von Blutung trat bei 222 Patienten (19,9%) auf, wovon 43 als symptomatisch (sICH 3,9%) eingeschätzt wurden. In der univariaten Analyse, waren höhere NIHSS Werte signifikant häufiger mit Blutungen (OR 4,972, CI 2,414 - 10,240, $p < 0,001$) und sICH (OR 8,627, CI 2,054 - 36,197, $p = 0,003$) assoziiert. Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus, erhöhter Blutzuckerspiegel bei Aufnahme und eines erhöhten HbA1c-Werts war signifikant häufiger mit sICH assoziiert (Diabetes OR 1,876, CI 1,207-2,916, $p = 0,005$; Blutzucker OR 2,102, CI 1,005-4,397, $p = 0,048$; HbA1c OR 23,887, CI 9,088 - 62,783, $p < 0,001$). Blutzuckerwerte bei Aufnahme und HbA1c waren signifikant mit jeder Blutung assoziiert (Blutzucker OR 2,059, CI 1,236-3,430, $p = 0,006$; HbA1c OR 20,512, CI 11,277 - 37,310, $p < 0,001$). Nur der HbA1c war deutlich signifikant mit dem Auftreten von sICH assoziiert (OR 60,06, CI 7,976-452,285, $p < 0,001$).

In der multivariaten Analyse bestätigte sich, dass der HbA1c unabhängig mit jeder Blutung und einer sICH assoziiert war. Zusätzlich zeigte sich, dass der HbA1c (OR 1.309, CI 1.145 - 1.459, $p < 0,001$) der einzige unabhängige Prädiktor für ein schlechtes klinisches Ergebnis, eine andauernde Abhängigkeit und eine Mortalität nach 90 Tagen (OR 1.454, CI 1.253 – 1.687, $p < 0,001$) war.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für die Sicherheit der Thrombolyse-Behandlung bei akutem Schlaganfall die Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko ein zentrales Thema ist. Beide Marker, HbA1c und Blutzuckerspiegel, können heutzutage schnell in der Akutphase durch Point-of-care-Tests bestimmt werden. Der Vorhersagewert vom HbA1c für das klinische Ergebnis und das

Einblutungsrisiko können als Instrumente für die Auswahl der Patienten, die eine intensivere Überwachung benötigen, verwendet werden.

Andrea Rocco, Peter U. Heuschmann, Peter D. Schellinger, Martin Köhrmann, Jennifer Diedler, Marek Sykora, Christian H. Nolte, Peter Ringleb, Werner Hacke, Eric Jüttler. Glycosylated Hemoglobin A1 predicts risk for symptomatic hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke* 2013;44:2134-2138.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.675918>

2.3. Infektionen nach einem Schlaganfall sind drei Monate nach Thrombolyse ein unabhängiger Risikofaktor für ein schlechtes funktionelles Ergebnis.

Rocco A, Fam G, Sykora M, Diedler J, Nagel S, Ringleb P. (2013) Poststroke infections are an independent risk factor for poor functional outcome after three-months in thrombolysed stroke patients. *International Journal of Stroke*. 2013; 8(8):639-44

Die intravenöse-Thrombolyse hat das funktionelle Ergebnis akuter Schlaganfallpatienten deutlich verbessert (Lees 2010). Das erweiterte Zeitfenster auf 4,5 Stunden hat die Zahl der behandelten Patienten deutlich erhöht und die Behandlung auf einen größeren Teil der Bevölkerung erweitert (Ahmed 2010) .

Es hat sich gezeigt, dass das funktionelle Ergebnis bei Schlaganfallpatienten von verschiedenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Schweregrad des Schlaganfalles und Komorbiditäten abhängig ist.

Es wird allgemein angenommen, dass vor allem Infektionen der Lunge und der Harnwege (Aslanyan 2004) bei der Bestimmung des funktionellen Ergebnisses (Kwan 2007) der Patienten eine wichtige Rolle spielen. Vargas et al. beschrieb einen Zusammenhang zwischen Schlaganfall, Infektionen und dem funktionellen Ergebnis (Vargas 2006). Aslanyan et al. zeigte, dass eine Lungenentzündung oder ein Harnwegsinfekt ein unabhängiger Prädiktor für die Ergebnisse auch nach 3 Monaten sind. Mögliche pathophysiologische Mechanismen der Infektionen, durch die das Ergebnis beeinflusst werden kann, sind das Vorhandensein von Fieber, die verlängerte Immobilisierung, die Freisetzung von Zytokinen, die auf Leukozyten und Thrombozyten wirken und das neu entwickelte Konzept einer Gehirn-induzierten Immunodepression beim Schlaganfall (Chamorro 2007)

Die Häufigkeit von Infektionen ist der Schwerpunkt zahlreicher Studien jedoch variiert diese sehr stark in Abhängigkeit von der untersuchten Patientenpopulation, der Art der Einrichtung in der die Patienten behandelt werden - wie zum Beispiel Stroke Units, Intensivstationen oder Rehabilitationsstationen-, der Dauer des Follow-ups und der Definition von Infektionen im Allgemeinen (Emsley 2008). Daher haben die Angaben für Atemwegs- und Harnwegsinfektionen einen breiten Spielraum (5-65%). Obwohl sich gezeigt hat, dass eine erhöhte Mortalität und ein längerer Krankenhausaufenthalt mit post stroke Infektionen assoziiert sind, bleibt unklar, ob diese auch auf das gesamte langfristige funktionelle Ergebnis eine Auswirkung haben. Außerdem gibt es nur wenige Studien mit kleinen Populationen, die über die Häufigkeit von Infektionen und ihre Rolle auf das Ergebnis bei thrombolysierten Schlaganfallpatienten berichten. Wenn die Aussage, dass nach einem Schlaganfall Infektionen ein unabhängiger Prädiktor für das Ergebnis sind zutreffend ist, dann sollte die Verhinderung von diesen ein klinisch relevantes Ziel sein. Verschiedene Studien, leider mit diskordanten Ergebnissen, haben versucht zu zeigen, dass die prophylaktische Anwendung von Antibiotika das Ergebnis positiv beeinflussen kann. Bis heute wird die prophylaktische Antibiotikagabe bei Patienten mit akutem Schlaganfall nicht empfohlen. Das Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit von Infektionen nach einem Schlaganfall in einer großen homogenen Population von rtPA behandelten Patienten zu untersuchen und ihre Auswirkungen auf das Ergebnis nach 3 Monaten darzustellen (Text teilweise aus der oben genannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor).

Insgesamt wurden 1.292 Patienten in unserer lokalen Thrombolyse-Datenbank erfasst. Um statistische Verzerrungen zu vermeiden, wurden 276

Patienten aufgrund eines erhöhten CRP's bei Aufnahme oder dem Vorhandensein von chronisch-entzündlichen Erkrankungen oder bösartigen Tumoren ausgeschlossen. 1.016 Patienten (78,6%) hatten einen normalen CRP-Wert bei Krankenhausaufnahme und wurden in die Analyse aufgenommen. Die Gesamtrate von Infektionen betrug 36,3% (369/1016). Lungenentzündungen wurden bei 98 Patienten (9,6%), Infektionen der Harnwege in 54 (5,4%) diagnostiziert, eine Thrombophlebitis oder Wundinfektion in 4 (0,4%) und ein SIRS oder eine Sepsis in 3 Patienten (0,3%). Bei 35 Patienten (3,4%) blieb der Fokus der Infektion unklar. Sechzehn Patienten (1,2%) entwickelten mehrere Infektionen während des Krankenhausaufenthalts und 170 Patienten (16,7%) erhielten Antibiotika innerhalb der ersten 7 Tage nach dem Akutereignis. (Text teilweise aus der oben genannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor).

Unsere Studie zeigt, dass Infektionen nach einem Schlaganfall sehr häufig sind. Schlaganfallpatienten mit kardioembolischer Genese, einem großen Infarkt und einem längeren Krankenhausaufenthalt haben ein höheres Risiko für Infektionen und ein schlechteres funktionelles Ergebnis nach 3 Monaten.

Andrea Rocco, Geralinde Fam, Marek Sykora, Jennifer Diedler, Simon Nagel, Peter Ringleb. Poststroke infections are an independent risk factor for poor functional outcome after three months in thrombolysed stroke patients.

International Journal of Stroke 2013;8:639-644.

<https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00822.x>

2.4. Auswirkungen von Statinen und dem Lipid-Profil auf symptomatische intrazerebrale Blutungen, dem funktionellen Ergebnis und die Mortalität nach intravenöser Thrombolyse bei akutem Schlaganfall.

Rocco A, Sykora M, Ringleb P, Diedler J. (2012) Impact of statin use and lipid profile on symptomatic intracerebral haemorrhage, outcome and mortality after intravenous thrombolysis in acute stroke. *Cerebrovascular Disease*. 2012; 33(4):362-8

Es ist unklar, ob ein bestimmtes Lipidprofil oder die Medikation mit Statinen nach einer intravenöse-Thrombolyse zu symptomatischen intrazerebralen Blutungen führen kann und ob es einen Zusammenhang mit einem schlechten funktionellen Ergebnis und der Mortalität gibt. Während die Anwendung von Statinen zur Prävention von ischämischen Schlaganfällen eindeutig als wirksam nachgewiesen ist, berichten einige Autoren auch, dass eine vorherige Statineinnahme mit einem günstigen funktionellen Ergebnis nach Thrombolyse assoziiert ist (Alvarez-Sabin 2007). Andererseits gibt es Daten, die die vor dem Schlaganfall erfolgte Statinbehandlung und niedrige Low-Density-Lipoprotein (LDL) Werte als Risikofaktoren für intrazerebrale Blutungen darlegen (Meier 2009; Bang 2007). Jedoch bleiben die Ergebnisse umstritten, da einige Autoren erhöhte Triglyceridspiegel bei Aufnahme, aber nicht LDL-Spiegel oder eine Statintherapie (Uytenboogaart 2008) als Risikofaktor für intrazerebrale Blutungen nach einer Lyse identifizierten. Schließlich berichten andere Autoren, dass die Verwendung von Statinen oder eine Hypercholesterinämie vor dem akuten Ereignis mit einem besseren Ergebnis assoziiert sei, jedoch die Statintherapie auch mit einem erhöhten

Risiko für Thrombolyse-assoziierte Blutungen verbunden wäre.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Rolle des Lipidprofils und einer Statineinnahme vor der intravenösen thrombolytischen Therapie bei akutem ischämischen Schlaganfall für das Auftreten von symptomatischen Blutungen zu untersuchen und darüber hinaus die Auswirkungen auf das funktionelles Ergebnis und die Mortalität zu beurteilen. Insgesamt wurden 1.066 Patienten in unserer lokalen Thrombolyse-Datenbank aufgenommen.

Symptomatische Blutungen (sICH) nach ECASS II Kriterien traten bei 57 Patienten (5,3%) auf, während jegliche Art von Blutung bei 186 Patienten (17,4%) gefunden wurde. Die 3 Monats-Mortalität betrug 17,6% (188 Patienten). Ein positives Ergebnis (mRS 0-1) nach 3 Monaten wurde von 379 Patienten erreicht (35,6%) Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der medianen LDL-, HDL- und Triglycerid-Werte bei Patienten mit oder ohne Blutungen. Das Vorhandensein einer Statintherapie vor dem akuten Ereignis war nicht signifikant mit einem erhöhten Blutungsrisiko (OR 1.05; 95% CI 0.55 - 02.04, $p = 0.864$), einer erhöhten Mortalität (OR 1.32, 95% CI 0.90-1.93, $p = 0.152$) oder einem besseren Ergebnis (OR 0.89, 95% CI 0.65-1.24, $p = 0.507$) assoziiert (Text teilweise aus der oben genannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor).

Zusammengefasst konnten durch unsere Analyse, im Gegensatz zu früheren Studien, weder die Therapie mit Statinen noch das Lipidprofil in einen Zusammenhang zum Auftreten symptomatischer Blutungen oder anderen Outcome-Parametern gebracht werden und haben somit keinen negativen Einfluss auf eine Thrombolysetherapie.

Andrea Rocco, Marek Sykora, Peter Ringel, Jennifer Diedler. Impact of statin use and lipid profile on symptomatic intracerebral hemorrhage, outcome and mortality after intravenous thrombolysis after acute stroke. *Cerebrovascular Diseases* 2012;33:362-368. <https://doi.org/10.1159/000335840>

2.5 Mikroalbuminurie: ein potentieller prognostischer Marker für den akuten Schlaganfall.

Gumbinger C, Sykora M, Diedler J, Ringleb P, Rocco A. (2012) Microalbuminuria a potential prognostic marker for acute stroke. *Nervenarzt.* 2012; 83(10):1357-60

Durch eine Reduktion von Risikofaktoren sind Schlaganfälle zu einem großen Teil vermeidbar. Der Begriff "Mikroalbuminurie" (MA) bezeichnet einen Anstieg der Albuminausscheidung, die in diagnostischen Routineverfahren unterhalb der unteren Grenze der Empfindlichkeit bleibt (Viberti 1982). MA wurde ursprünglich als Marker für die beginnende diabetische Nephropathie in die klinische Praxis eingeführt. In den letzten zehn Jahren hat die Bedeutung einer MA bei akuten Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall (Rocco 2010) immer mehr zugenommen.

MA tritt häufiger bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für vaskuläre Ereignisse (beispielsweise Diabetiker und Patienten mit Hypertonie) auf (Lee 2010). Eine Mikroalbuminurie hat sich als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und eine erhöhte Mortalität in der allgemeinen Bevölkerung gezeigt und ist ein plausibler Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall (Lee 2010). Obwohl die MA eindeutig mit klinischen Risikofaktoren für einen Schlaganfall verbunden ist, gibt es wenige Informationen über die mögliche Rolle als unabhängiger Risikofaktor für einen Schlaganfall oder als Prädiktor für das funktionelle Ergebnis nach einem Schlaganfall.

Slowik et al. 2002 waren die ersten, die eine signifikante Korrelation zwischen einer MA und der Schwere des Schlaganfalls beschrieben haben. Beamer et al. 1999 beschrieben die MA als unabhängigen Prädiktor für vaskuläre Ereignisse.

Derzeit ist die Relevanz der MA jedoch als Risikofaktor und prognostischer Marker für einen Schlaganfall in der akuten Phase unklar. Ziel dieser Studie war es, den prognostischen Wert der MA bei akuten Schlaganfall-Patienten zu bestimmen. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben zitierten und auf den folgenden Seiten in diese Habilitationsschrift eingebundenen Arbeit (Gumbinger et al 2012): "Durch eine Reduktion von Risikofaktoren sind Schlaganfälle prinzipiell vermeidbar. In den letzten Jahren hat eine Mikroalbuminurie (MA) eine zunehmende Bedeutung als Risikofaktor für chronische Erkrankungen erlangt. Ziel dieser Untersuchung ist, die Bedeutung einer Mikroalbuminurie als prognostischen Marker bei Patienten mit akuten ischämischen Schlaganfällen zu untersuchen. Einhundertachtunddreißig auf unsere Stroke-Unit aufgenommene Patienten mit ischämischen Schlaganfällen wurden prospektiv in die Studie eingeschlossen. Vorerkrankungen und vaskuläre Risikofaktoren wurden erhoben. Schlaganfallsschwere und Outcome wurden mittels der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) und mittels der modifizierten Rankin-Skala (mRS) bei Aufnahme und Entlassung bestimmt. Die Albuminausscheidung wurde in einem 24-Stunden-Sammelurin bestimmt. Es erfolgten multivariante Analysen zur Untersuchung der Prädiktoren für ein schlechtes Outcome. Bei 43% der 138 Schlaganfallpatienten wurde eine MA festgestellt. MA war mit erhöhten Werten für das C-reaktive Protein (CRP), Blutglukose bei Aufnahme, HbA1c, mit Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, arterielle Hypertonie, höherem Lebensalter, höherem prä-morbiden mRS, höherem NIHSS bei Aufnahme und Entlassung und höherem mRS bei Entlassung assoziiert. In einer multivarianten Analyse waren MA (OR 5.07, 95%KI 2.18–11.77, p=0.004), prä-morbider mRS (OR 2.030, 95%KI 1.369–3.011, p=0.0001) und NIHSS bei

Aufnahme (OR 1.116, 95%KI 1.044-1.193, $p=0.001$) unabhängige Prädiktoren für ein schlechtes Outcome bei Entlassung. Eine MA wurde in unserer Studie häufig bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall festgestellt und war mit einem höheren NIHSS bei Aufnahme und einem schlechteren funktionellen Outcome bei Entlassung assoziiert. Eine MA ist unserer Studie zufolge ein unabhängiger starker Prädiktor für ein schlechtes Outcome in der Akutphase des Schlaganfalls. Weiterhin deutet eine Assoziation zwischen einer MA und erhöhten CRP-Werten auf eine potenzielle Verflechtung zwischen einer MA und der Immunantwort in der Schlaganfallakutphase hin. Auch aufgrund der potenziellen Therapierbarkeit sollte dieser Marker bei Schlaganfallpatienten weiter untersucht werden."

Christoph Gumbinger, Marek Sykora, Jennifer Diedler, Peter Ringleb, Andrea Rocco. Microalbuminuria: a potential prognostic marker for acute stroke. *Nervenarzt* 2012;83:1357-1360. <https://doi.org/10.1007/s00115-012-3678-3>

2.6. Weitere eigene Arbeiten zu diesem Thema:

- Rocco A, Afra J, Toscano M, Sirimarco G, Di Clemente L, Altieri M, Lenzi GL, Di Piero V. Acute subcortical stroke and early serotonergic modification: a IDAP study. European Journal of Neurology. 2007; 14(12):1378-82.
- Rocco A, Pasquini M, Cecconi E, Sirimarco G, Ricciardi MC, Vicenzini E, Altieri M, Di Piero V, Lenzi GL. Monitoring after the acute stage of stroke: a prospective study. Stroke. 2007; 38(4):1225-8.
- Schurig J., Hausler KG., Grittner U., Nolte Ch., Fiebach J.B., Audebert H.J., Endres M., Rocco A. Do we need to do follow-up imaging after acute ischemic stroke treatment to make therapeutic decisions? Front. Neurol. doi: 10.3389/fneur.2019.00368
- Erdur H, Polymeris A, Grittner U, Scheitz JF, Tütüncü S, Seiffge DJ, Audebert HJ, Nolte CH, Engelter ST, Rocco A. A Score for Risk of Thrombolysis-Associated Hemorrhage Including Pretreatment with Statins. Front Neurol. 2018 Feb 16;9:74.
- van Ginneken V, Engel P, Fiebach JB, Audebert HJ, Nolte CH, Rocco A. Prior antiplatelet therapy is not associated with larger hematoma volume or hematoma growth in intracerebral hemorrhage. Neurol Sci. 2018 Apr;39(4):745-748.

3. Diskussion

Trotz enormer Anstrengungen und Fortschritte in der Neurologie ist die Thrombolyse sowie die mechanische Rekanalisation die einzigen Therapien in der Behandlung des akuten Schlaganfalls, die sich als wirksam erwiesen haben. Seit November 2011 ist die systemische intravenöse Thrombolyse mit rtPA im erweiterten Zeitfenster bis 4,5 Stunden in Deutschland zugelassen. Durchgeführt wurde die Lyse jedoch nur bei etwa 10 Prozent der Schlaganfallpatienten in Deutschland. Dies liegt vor allem daran, dass nur etwa 30 bis 40 Prozent der Schlaganfallpatienten rechtzeitig die Klinik erreichen (DGN Pressemitteilung 2015). In einigen europäischen Ländern, nicht jedoch in Deutschland, wird zudem bei leichten oder aber besonders schweren Schlaganfällen sowie bei Menschen über 80 Jahren von der Behandlung abgeraten.

In einer neu erschienenen Metaanalyse wurden die Erfahrungen aus mehreren Einzelstudien bestätigt: je früher die Lysetherapie begonnen wird, umso erfolgreicher ist sie. Die Chancen eines Patienten, den Schlaganfall ohne schwere Behinderungen zu überleben, waren in den ersten drei Stunden um 75 Prozent höher als in der Vergleichsgruppe, die keine Lysetherapie erhielt. Wurde die Lyse drei bis 4,5 Stunden nach dem Schlaganfall begonnen, betrug der Vorteil noch 26 Prozent (Emberson 2014).

Zeit ist bei dem Erfolg der Lyse-Therapie der entscheidende Faktor. Obwohl die Lyse auch in einem erweiterten Zeitfenster hilft, bleibt dennoch wichtig, dass der Patient so schnell wie möglich in einem Krankenhaus behandelt wird. Je früher die Therapie begonnen werden kann, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit auf eine Besserung. Da das Zeitfenster für eine thrombolytische Therapie seine Grenzen erreicht hat, ist lediglich eine Optimierung der prähospitalen

Schlaganfallbehandlung indiziert.

Dies wurde zum Beispiel erfolgreich durch das STEMO (Stroke-Einsatz-Mobil) wissenschaftlich nachgewiesen (Wendt 2015).

Trotz großer Bemühungen die Zeit bis zum Ankommen im Krankenhaus zu reduzieren und schnellstmöglich mit der Behandlung zu beginnen, wird es immer noch Kontraindikationen für eine Lysetherapie (Gerinnungsstörungen, Medikamente, Krebserkrankungen, Blutungen, Gefäßmalformationen, Infektionen usw.) geben. Für alle Schlaganfallpatienten ist eine Behandlung auf einer Stroke Unit unabhängig von einer Lysetherapie die beste und wissenschaftlich etablierte Therapie (Govan 2007).

Die Optimierung und das frühe Erkennen von möglichen Komplikationen ist ein zusätzliches Ziel der Behandlung.

Es ist von großem Interesse und dringend notwendig, metrische Parameter oder messbare Marker zur Überwachung und Früherkennung potentieller Risiken oder Komplikationen einzusetzen.

Unter dem Motto „Vorbeugen ist besser als heilen“ hat sich das wissenschaftliche Interesse an unterschiedlichen Markern, vor allem bei Parametern oder Markern, die zur Standardroutine gehören, orientiert. Der Vorteil dieses Vorgehens ist das Vermeiden zusätzlicher Kosten sowie die gute Anwendbarkeit in täglichen und unterschiedlichen klinischen Situationen.

Das Ziel der in dieser kumulativen Habilitationsschrift zugrundeliegenden Studien ist es, dazu beizutragen, durch standardisiertes diagnostisches Vorgehen einschließlich der Bestimmung von Routinemarkern die Versorgung und Behandlung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall zu verbessern. Verschiedene Parameter während der Akutversorgung bei thrombolysierten

Schlaganfallpatienten wurden dabei näher analysiert. Wir führten prospektive sowie retrospektive Studien durch, um verschiedene Aspekte und Komplikationen des Schlaganfalles zu beschreiben. Die Bestimmung von Laborparametern ist eine *conditio sine qua non*, um die Lysetherapie durchführen zu können. Dadurch werden mehrere Parameter erfasst. Das Interesse an vaskulären Risikofaktoren wie Diabetes, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, aber auch der Nierenfunktion sowie Infektionen hat sich in den vergangenen Jahren verstärkt. All diese Faktoren spielen nicht nur in der Akutphase sondern auch im Verlauf bei Schlaganfallpatienten eine wichtige Rolle und haben langzeitige Auswirkungen auf das Outcome von Schlaganfallpatienten.

3.1. Studien zu vaskulären Risikofaktoren und erhöhtem Blutungsrisiko nach Thrombolyse

Die verheerendste und lebensbedrohlichste Komplikation der Thrombolyse ist die Hirnblutung. Mehrere Studien haben gezeigt, dass entgleiste Blutdruckwerte über 185 mmHg sowie Blutzuckerwerte oberhalb von 400 mg/dl in der akuten Phase des Schlaganfalls eine Gegenanzeige für eine solche Therapie darstellen, da sie mit einem hohen Blutungsrisiko assoziiert ist (Simoons 1993; Ahmed 2010).

Als Folge wird in internationalen Richtlinien, Patienten mit einem übermäßigen Blutungsrisiko von der Behandlung mit rtPA (de Keyser 2007) abgeraten. Verschiedene Faktoren die das Risiko von Blutungen nach rtPA erhöhen, sind für die akute und chronische Schädigung der kleineren Gefäße in Betracht gezogen. Die wichtigsten Risikofaktoren für chronische mikrovaskuläre Verletzungen sind die chronische arterielle Hypertonie und langfristig erhöhte Blutzuckerwerte bei Diabetes mellitus.

Glykosyliertes Hämoglobin A1 (HbA1c) ist ein gut etablierter Marker für langfristig erhöhte Blutzuckerspiegel und ist zur Überwachung von diabetischer Gefäßschäden weit verbreitet. In einer von uns durchgeführten Studie untersuchten wir den prädiktiven Wert von HbA1c für intrazerebrale Blutungen und die klinischen Ergebnisse bei Patienten, die mit rtPA bei akutem ischämischem Schlaganfall behandelt wurden. Wir haben erstmals beschrieben, dass HbA1c ein starker unabhängiger Prädiktor für intrazerebrale Blutungen nach rtPA-Gabe ist (Rocco 2013). Frühere Studien konzentrierten sich auf die Hyperglykämie in der akuten Phase und die Wirkung einer Hyperglykämie und Diabetes mellitus auf die Ergebnisse von mit Thrombolyse behandelten Patienten, aber nicht auf das Blutungsrisiko. Eine kürzlich veröffentlichte große retrospektive Studie zeigte, dass Patienten mit Schlaganfall mit persistierender Hyperglykämie innerhalb von 48 h ein höheres Risiko für symptomatische Blutungen und ein schlechteres Ergebnis im Vergleich zu normoglykämischen Patienten hatten. Dies zeigt, dass die anhaltend erhöhten Blutzuckerwerte auch eine Rolle in der Pathologie der hämorrhagischen Transformation spielen könnten (Putala 2011).

Es ist auch erwiesen, dass während der Lysetherapie die Blutdrücke engmaschig überwacht werden müssen, da große Fluktuationen mit einem erhöhten Blutungsrisiko und erheblich schlechterem Outcome verbunden sind (Brott 1998). In einer von uns durchgeführten Studie fanden wir keinen Unterschied im Blutdruckniveau zwischen Patienten mit und ohne intrazerebrale Blutung nach Lyse. Das könnte indirekt zeigen, dass unser Blutdruck-Management bei Thrombolyse ausreichend ist, um dauerhaft erhöhte Blutdrücke zu verhindern. Daraus wurde geschlossen, dass eine engmaschige Kontrolle und rechtzeitige Behandlung von erhöhten Blutdruckwerten während der Lyse-Therapie eine gute Strategie ist (Kellert 2011).

Ein dritter und wichtiger Risikofaktor für den Schlaganfall sind die Lipidparameter insbesondere die Cholesterinwerte. Die Hypercholesterinämie steht seit Jahren im Mittelpunkt des Interesses, nicht nur als Risikofaktor für Arteriosklerose sondern für alle Gefäßerkrankungen. Obwohl die Statin-Therapie seit langer Zeit etabliert ist, sind die Interaktionen und Auswirkungen von Lipidprofilen und Statinen bei Schlaganfallpatienten, die eine Lysetherapie bekommen, wenig erforscht. Einige Arbeiten berichten, dass Statine mit einem günstigen funktionellen Ergebnis nach Thrombolyse assoziiert sind. Andere kamen zu einem gegenteiligen Ergebnis: Für sie steht eine Statin-Medikation und ein niedriges Low-Density-Lipoprotein (LDL) als Risikofaktor für nach Thrombolyse entstandene Blutungen (Goldstein 2008).

In einer von uns durchgeführten großen retrospektiven Analyse mit über 1000 Patienten fanden wir, dass weder die vorherige Statin-Therapie, noch das Lipidprofil mit dem Auftreten von Thrombolyse bezogenen Blutungen assoziiert zu sein scheint (Rocco 2012). Diese Ergebnisse konnten auch in einer größeren multizentrischen retrospektiven Studie, an der wir uns auch aktiv beteiligten, bestätigt werden. Statine waren nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko bei Schlaganfallpatienten assoziiert. Somit besteht keine Kontraindikation für eine Lysetherapie, wenn Patienten mit diesen Präparaten vorbehandelt sind (Engelter 2011).

Auf der Suche nach weiteren, messbaren Indikatoren für Risikofaktoren und erhöhtem Blutungsrisiko haben wir uns mit der Mikroalbuminurie (MA) beschäftigt. Mit Mikroalbuminurie bezeichnet man die Ausscheidung von geringen Mengen Albumin (20 bis 200 mg/l oder 30 bis 300 mg pro Tag) mit dem Urin. Bei Patienten die einen Diabetes oder Bluthochdruck haben, wird eine Mikroalbuminurie bei etwa 10 bis 40 % gefunden. In der Normalbevölkerung liegt die Häufigkeit der Mikroalbuminurie bei ca. 5 bis 7 %. Die Höhe der Albuminausscheidung ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine Nierenerkrankung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen

oder Durchblutungsstörungen und eine erhöhte Mortalität (Rocco 2010).

Die Messung erfolgte im 24- Stunden Sammelurin. Die Mikroalbuminurie scheint den Zustand der endothelialen Gefäßschäden wiederzugeben. Derzeit ist die prognostische Bedeutung und therapeutische Konsequenz einer MA bei zerebrovaskulären Erkrankungen nicht geklärt. Eine kleine, prospektive von uns durchgeführte Studie konnte eine Mikroalbuminurie häufig bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall feststellen. Diese war mit einem höheren neurologischen Schweregrad und einem schlechteren funktionellen Outcome bei Entlassung assoziiert. Eine MA war, unserer Studie zufolge, ein unabhängiger starker Prädiktor für einen schlechten Outcome (Gumbinger 2012).

3.2. Studien zur Komplikationen nach einem Schlaganfall

Entzündungsprozesse wurden in verschiedensten Pathomechanismen von akuten und chronischen Erkrankungen wie auch beim Myokardinfarkt oder dem Schlaganfall beschrieben. Einer der am häufigsten untersuchten Biomarker ist das C-reaktive Protein (CRP). Dies spielt bei vielen Erkrankungen eine Rolle, die bis heute nicht vollständig geklärt ist.

CRP-Werte sind auch während der akuten Phase von Infektionen, die oft einem akuten Schlaganfall folgen, erhöht. Höhere CRP-Werte bei Schlaganfall-Patienten sind mittel- und langfristig mit einem ungünstigen funktionellen Ergebnis, einem größeren Infarkt volumen und einer frühen neurologischen Verschlechterung assoziiert (Whiteley 2011).

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass nicht nur der initiale CRP-Wert bei Aufnahme sondern vor allem der Verlaufswert eine unabhängige Rolle für das Outcome spielt. Zusätzlich konnten wir nachweisen, dass dies unabhängig

vom Vorhandensein einer Infektion war, so dass sich weiterhin die Hypothese einer Entzündungskaskade durch Aktivierung von Zytokinen und Akut-Phase-Proteinen bestätigte (Rocco 2015).

Dieser Zustand führt zu einem von verschiedenen Autoren als Immunodepression beschriebenen Phänomen, das den Schlaganfallpatienten anfälliger für Infektionen macht. In einer weiteren Studie haben wir die nach einem Schlaganfall am häufigsten auftretenden Infektionen untersucht. Wir bestätigten die zum Teil schon vorbeschriebene Häufung von Lungen- und Harnwegsinfekten, die kurz nach einem Schlaganfall auftreten. Diese Häufung von Lungen- und Harnwegsinfekten konnten wir auch mit dem langfristigen Outcome assoziieren, sodass wir als Erste den Einfluss von Infektionen auf das langfristige Ergebnis nachwiesen (Rocco 2013).

In einer weiteren Studie bei Patienten mit einer intrazerebralen Blutung und Infektion konnten wir die wichtige Rolle von CRP als Outcome Prädiktor nachweisen (Diedler 2009).

Eine weitere Komplikation, die bis zu 30% der Schlaganfallpatienten betrifft, sind depressive Symptome. Diese werden leider oft nicht rechtzeitig erkannt. Eine Depression nach einem Schlaganfall hat einen ungünstigen Einfluss auf die Prognose, verlängert den Krankenhausaufenthalt und ist mit einer erhöhten Mortalität und einem schlechteren Outcome assoziiert (Ebmeier 2006). Da die Häufigkeit depressiver Symptome sehr hoch ist, sie aber erst nach unterschiedlicher Latenz diagnostiziert werden, erfolgt eine Behandlung oft zu spät. Prophylaktische Maßnahmen sowie eine medikamentöse Behandlung haben in verschiedenen Trials umstrittene Ergebnisse erbracht.

Frühzeichen einer Depression oder depressive Symptome werden oft falsch interpretiert. Engmaschige Kontrollen, neuropsychologische Testungen und Marker, die diese rechtzeitig und richtig erkennen können, sind dringend notwendig. Das

Serotonin-System spielt eine modulierende Rolle bei der sensorisch-kortikalen Verarbeitung und ist einer der wichtigsten Neurotransmitter bei Depressionen. Elektrophysiologische Messungen von kortikal-evozierten Potenzialen im Zusammenhang mit depressiven Symptomen wurden in den letzten Jahren untersucht. Wir untersuchten und bestätigten die direkte Beteiligung des Serotonin-Systems bei Schlaganfallpatienten mit depressiven Symptomen und Schlaganfallpatienten die keine depressiven Symptome zeigten, unabhängig vom Grad der Behinderung und dem Ort der Läsion mittels Messung auditiv-evozierter Potentiale (Rocco 2007). Diese Messung könnte in der Zukunft ein nicht-invasives, praktisches Instrument für eine frühzeitige Diagnose von Depressionen sein.

Zusammenfassung

Der ischämische Schlaganfall stellt weltweit ein gesundheitsökonomisches Problem dar. Als die dritthäufigste Todesursache und als häufigste behindernde Krankheit weltweit sind die Optimierung der Akutversorgung und die Prävention von Komplikationen eine zwingende Notwendigkeit. Um diese Ziele erreichen zu können, ist es notwendig, unsere diagnostischen Mittel zu erweitern, um Komplikationen rechtzeitig zu erkennen und behandeln zu können. Dies soll anhand dieser, der kumulativen Habilitationsschrift zugrundeliegenden Studien belegt werden.

So konnten wir anhand unserer Analysen nachweisen, dass Parameter die beim Schlaganfall routinemäßig untersucht werden, zur Identifikation von Patienten mit hohem Komplikationsrisiko oder zur Prognoseeinschätzung herangezogen werden können.

Der HbA1c-Wert zeigte sich nicht nur als geeigneter diabetischer Marker, sondern auch als prädiktiver Wert für das klinische Outcome nach einem Schlaganfall und als Prädiktor für die Einblutungsgefahr nach einer Lysebehandlung (Rocco 2013).

Des Weiteren zeigten wir, dass erhöhte LDL-Werte, die Grundlage für die sekundärprophylaktische Behandlung von Arteriosklerose mit Statinen, kein Risiko bezüglich einer Blutungsgefahr nach Lysetherapie darstellt (Rocco 2012). Auch eine Vormedikation mit Statinen, die zur Reduktion der Cholesterinwerte führt, ist keine Kontraindikation für eine Lyse, da sie nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist (Engelter 2011).

Als zusätzlicher diagnostischer Marker für das klinische Outcome haben wir gezeigt, dass die Mikroalbuminurie, die in mehreren Fachrichtungen zur Überwachung der

Bluthochdruck-Therapie und als Marker der endothelialen Schädigung verwendet wird, auch als prognostischer Marker beim ischämischen Schlaganfall angewendet werden kann (Gumbinger 2012).

Die Erkennung und rechtzeitige Behandlung von Komplikationen kann die Prognose eines Schlaganfalls deutlich verbessern. Das CRP als Akut-Phase-Protein ist einer der am meisten verwendeten Biomarker bei chronischen Erkrankungen und Infektionen. Anhand unserer Untersuchungen konnten wir zeigen, dass dies auch ein wichtiger prädiktiver Wert für das langfristige Outcome, unabhängig von einer Infektion, ist (Rocco 2015; Diedler 2009). Wir konnten zusätzlich die drastische Auswirkung von Infektionen bei Schlaganfallpatienten zeigen, die nicht nur den akuten Zustand verschlechtern können, sondern auch mit schlechteren langfristigen Ergebnissen assoziiert ist. Präventive Maßnahmen sollten deshalb bei diesen Patienten rechtzeitig eingeleitet werden (Rocco 2013).

In einer unserer ersten Studien haben wir uns mit dem Auftreten von Komplikationen nach einem Schlaganfall in der subakuten Phase befasst und uns die Frage gestellt, ob diese Patienten von einem verlängerten Monitoring profitieren würden. Wir fanden, dass ein hoher Prozentsatz der Patienten während der subakuten Phase des Schlaganfalles Komplikationen entwickelte und deshalb ein verlängertes Monitoring sinnvoll und notwendig ist (Rocco 2007).

In der akuten Versorgung von Schlaganfällen haben sich viele prophylaktische Maßnahmen als nicht erfolgreich erwiesen. Eine prophylaktische Behandlung mit Antibiotika konnte zum Beispiel die Infektionshäufigkeit reduzieren, hatte jedoch keinen Einfluss auf das klinische Ergebnis (Chamorro 2005) und wird deswegen in den Leitlinien der Europäischen (ESO) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) nicht empfohlen.

Zusätzlich konnten wir mit Hilfe von nicht-invasiven, elektrophysiologischen

Verfahren das Serotonin-System bei depressiven Patienten nach einem Schlaganfall untersuchen und wichtige Zusammenhänge nachweisen (Rocco 2007).

Unser kurzer Überblick von ausgewählten Parametern und Markern des ischämischen Schlaganfalls, die wir näher untersucht haben, unterstreicht die verschiedenen Aspekte und die vielfältigen Möglichkeiten für eine bessere Nutzung unserer Ressourcen und die Anwendbarkeit einiger Parameter als pragmatische Werkzeuge für die Therapie, Diagnostik und Prävention des ischämischen Schlaganfalls.

5. Literaturangaben

- Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38:1655–1711.
- Ahmed N, Dávalos A, Eriksson N, Ford GA, Glahn J, Hennerici M, Mikulik R, Kaste M, Lees KR, Lindsberg PJ, Toni D; SITS Investigators. Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Arch Neurol*. 2010; 67(9):1123-30
- Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, Parsons M, Roine RO, Toni D, Ringleb P; SITS investigators. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):866-74.
- Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumenthal HT. An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation*. 1962;25:663–673.
- Alvarez-Sabin J, Huertas R, Quintana M, Rubiera M, Delgado P, Ribo M, Molina CA, Montaner J: Prior Statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator. *Stroke* 2007; 38: 1076–1078.
- Aslanyan S, Weir CJ, Diener HC, Kaste M, Lees KR; GAIN International Steering Committee and Investigators. Pneumonia and urinary tract infection after acute

- ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial. *Eur J Neurol*. 2004; 11 (1):49-53.
- Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Starkman S, Villablanca P, Salamon N, Buck B, Ali L, Restrepo L, Vinuela F, Duckwiler G, Jahan R, Razinia T, Ovbiagele B: Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology* 2007; 68: 737–742.
 - Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Wynn M. Microalbuminuria in ischemic stroke. *Arch Neurol* 1999; 56:699–702.
 - Brott T, Lu M, Kothari R, Fagan SC, Frankel M, Grotta JC, Broderick J, Kwiatkowski T, Lewandowski C, Haley EC, Marler JR, Tilley BC. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke*. 1998; 29(8):1504-9.
 - Canoui-Poitrine F, Luc G, Mallat Z et al. Systemic chemokine levels, coronary heart disease, and ischemic stroke events: the prime study. *Neurology* 2011; 77:1165–1173
 - Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J. The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke*. 2005; 36(7):1495-500.
 - Chamorro A, Urra X, Planas AM. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke*. 2007; 38 (3):1097-103.
 - Clyne B, Olshaker JS. The c-reactive protein. *J Emerg Med* 1999;17:1019–1025
 - Danne T, Weber B, Dinesen B, Mortensen HB. Threshold of HbA1c for the effect of hyperglycemia on the risk of diabetic microangiopathy. *Diabetes Care*. 1996;19:183.
 - De Keyser J1, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Luijckx GJ. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke*. 2007; 38(9):2612-8.
 - del Zoppo GJ, von Kummer R, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg*

Psychiatry. 1998;65:1–9.

- Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Linda Chi T, Hu W, Wein TH, et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30:34–39.
- Diedler J, Sykora M, Hahn P, Rupp A, Rocco A, Herweh C, Steiner T. C-reactive-protein levels associated with infection predict short- and long-term outcome after supratentorial intracerebral hemorrhage. *Cerebrovascular Disease*. 2009; 27(3):272-9.
- Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006; 14: 153–167.
- Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, Del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929-35
- Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol*. 2008; 7(4):341-53.
- Engelter ST, Soenne L, Ringleb P, Sarikaya H, Bordet R, Berrouschot J, Odier C, Arnold M, Ford GA, Pezzini A, Zini A, Rantanen K, Rocco A, Bonati LH, Kellert L, Strbian D, Stoll A, Meier N, Michel P, Baumgartner RW, Leys D, Tatlisumak T, Lyrer PA. IV thrombolysis and statins. *Neurology*. 2011 30; 77(9):888-95
- Gemeinsame Presseinformation der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Metaanalyse zur

Schlaganfallbehandlung: 4,5-Stunden-Zeitfenster für Lysetherapie bestätigt. 12 Januar 2015.

- Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008; 70:2364 –2370.
- Goldstein LB, Amarenco P, Zivin J, et al. Statin treatment and stroke outcome in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2009; 40:3526 –3531.
- Govan L, Langhorne P, Weir CJ; Stroke Unit Trialists Collaboration. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care? further analysis of a systematic review. *Stroke*. 2007; 38(9):2536-40
- Gumbinger C, Sykora M, Diedler J, Ringleb P, Rocco A. Microalbuminuria: a potential prognostic marker for acute stroke. *Nervenarzt*. 2012; 83(10):1357-60
- Hasan N, McColgan P, Bentley P et al. Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans: a comprehensive systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74:230–240
- Heuschmann P, Hermanek P, Elsner S et al. Methods and results of the combined data analyses of the German Stroke Registers Study Group (ADSR) between 2000 and 2005. *Nervenheilkunde* 2009; 28: 108–113
- Heuschmann P. et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. Frequency and Care of Stroke in Germany *Akt Neurol* 2010; 37: 334
- Kellert L, Rocco A, Sykora M, Hacke W, Ringleb PA. Frequency of increased blood pressure levels during systemic thrombolysis and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2011; 42(6):1702-6.
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D 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: 1179–1183

- Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU et al. A prospective community-based study of stroke in Germany – The Erlangen Stroke Project (ESPro) incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 1998; 29: 2501–2506
- Kwan J1, Hand P. Infection after acute stroke is associated with poor short-term outcome. *Acta Neurol Scand.* 2007; 115 (5):331-8.
- Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Trans Med* 2009; 7:97
- Lee M, Saver JL, Chang KH, Ovbiagele B. Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30:464–469
- Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R et al. for the ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET rt-PA Study Group Investigators. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375:1695-703.
- Lindsberg PJ, Kaste M. Thrombolysis for ischemic stroke. *Curr Opin Neurol.* 2003;16:73–80.
- Meier N, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Galimanis A, Fischer U, Findling O, Remonda L, Schroth G, Mattle HP, Arnold M: Prior statin use, intracranial hemorrhage, and outcome after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40: 1729–1737.
- Putaala J, Sairanen T, Meretoja A, Lindsberg PJ, Tiainen M, Liebkind R, et al. Post-thrombolytic hyperglycemia and 3-month outcome in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31:83–92.
- Rocco A, Afra J, Toscano M, Sirimarco G, Di Clemente L, Altieri M, Lenzi GL, Di Piero V. Acute subcortical stroke and early serotonergic modification: a IDAP study.

European Journal of Neurology. 2007; 14(12):1378-82.

- Rocco A, Fam G, Sykora M, Diedler J, Nagel S, Ringleb P. Poststroke infections are an independent risk factor for poor functional outcome after three-months in thrombolysed stroke patients. *International Journal of Stroke*. 2013; 8(8):639-44.
- Rocco A, Heerlein K, Diedler J et al. Microalbuminuria in cerebrovascular disease: a modifiable risk factor? *Int J Stroke* 2010; 5:30–34
- Rocco A, Heerlein K, Diedler J, Sykora M, Barrows R, Hacke W, Steiner T. Microalbuminuria in cerebrovascular disease: a modifiable risk factor? *International Journal of Stroke*. 2010; 5(1):30-4.
- Rocco A, Heuschmann PU, Schellinger PD, Köhrmann M, Diedler J, Sykora M, Nolte CH, Ringleb P, Hacke W, Jüttler E. Glykosyliertes Hämoglobin A1 prognostiziert Risiko für symptomatischer Blutungen nach Thrombolyse bei akutem Schlaganfall. Glycosylated hemoglobin A1 predicts risk for symptomatic hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke*. 2013; 44(8):2134-8
- Rocco A, Pasquini M, Cecconi E, Sirimarco G, Ricciardi MC, Vicenzini E, Altieri M, Di Piero V, Lenzi GL. Monitoring after the acute stage of stroke: a prospective study. *Stroke*. 2007; 38(4):1225-8.
- Rocco A, Ringleb PA, Grittner U, Nolte CH, Schneider A, Nagel S. Follow-up C-reactive protein level is more strongly associated with outcome in stroke patients than admission levels. *Neurological Sciences*, 2015; 36(12):2235-41
- Rocco A, Sykora M, Ringleb P, Diedler J. Impact of statin use and lipid profile on symptomatic intracerebral haemorrhage, outcome and mortality after intravenous thrombolysis in acute stroke. *Cerebrovascular Disease*. 2012; 33(4):362-8.
- Saka O, McGuire A, Wolfe C. Cost of stroke in the United Kingdom. *Age Ageing* 2009; 38: 27–32
- Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, Leimberger JD, de Jaegere P, van Domburg

- R, Boersma E, Franzosi MG, Califf R, Schröder R, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet*. 1993 ; 342(8886-8887):1523-8.
- Slowik A, Turaj W, Iskra T et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with acute ischemic stroke: prevalence, clinical correlates, and prognostic significance. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14:15–21
 - Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405–412.
 - Thurman RJ1, Jauch EC. Acute ischemic stroke: emergent evaluation and management. *Emerg Med Clin North Am*. 2002 Aug;20(3):609-30.
 - Tousoulis D, Kampoli AM, Papageorgiou N et al. Pathophysiology of atherosclerosis: the role of inflammation. *Curr Pharm Des* 2011; 7:4089–4110
 - Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006;13: 581–598
 - Uyttenboogaart M, Koch MW, Koopman K, Vroomen PC, Luijckx GJ, De Keyser J: Lipid profile, statin use, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Neurol* 2008; 255: 75–880.
 - Vargas M, Horcajada JP, Obach V, Revilla M, Cervera A, Torres F, Planas AM, Mensa J, Chamorro A. Clinical consequences of infection in patients with acute stroke: is it prime time for further antibiotic trials? *Stroke*. 2006; 37 (2):461-5.
 - Viberti GC, Jarrett RJ, Keen H. Microalbuminuria as prediction of nephropathy in diabetics. *Lancet* 1982; 11:611
 - Wendt M, Ebinger M, Kunz A, Rozanski M, Waldschmidt C, Weber JE, Winter B, Koch PM, Freitag E, Reich J, Schremmer D, Audebert HJ; STEMO Consortium. Improved prehospital triage of patients with stroke in a specialized stroke ambulance: results of

the pre-hospital acute neurological therapy and optimization of medical care in stroke study. Stroke. 2015; 46(3):740-5.

- Whiteley W, Jackson C, Lewis S et al. Association of circulating inflammatory markers with recurrent vascular events after stroke: a prospective cohort study. Stroke 2011 42:10–16
- Whiteley W, Jackson C, Lewis S et al. Association of circulating inflammatory markers with recurrent vascular events after stroke: a prospective cohort study. Stroke 2011; 42:10–16
- www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/
- www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/

6. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner verstorbenen Mutter Cynthia und meinem Vater Alessandro.

Sie haben meinen Werdegang entscheidend geprägt, mich in schwierigen Momenten ermutigt und bei Erfolgen mit mir gefeiert.

Vita brevis, ars longa

„Das Leben ist kurz, die Kunst ist lang“ ist die lateinische Übersetzung eines Aphorismus des griechischen Arztes Hippokrates (Aph. 1,1). Im Original lautet er: Ὁ μὲν βίος βραχύς, ἡ δὲ τέχνη μακρά.

Ich widme diese Arbeit meinen Mentoren, die mich auf diesem langen Weg begleitet und mich Vieles gelehrt haben.

Ich danke dem verstorbenen Prof. A. Torsoli, der mir mit seiner revolutionären und visionären Lehre ein "klinisches Auge" gegeben hat.

Prof. G. L. Lenzi und Prof. V. di Piero, die in mir das Interesse für das Fach Neurologie erweckten. Sie gaben mir die Möglichkeiten, meine ersten klinischen und wissenschaftlichen Erfahrungen im Bereich der Schlaganfall - Medizin zu sammeln.

Mir wurde die Ehre zuteil, bei Prof. W. Hacke in einem universitären Umfeld der Exzellenz zu arbeiten. Für die Vermittlung seines umfassenden Wissens über die neurologische Akut- und Intensivmedizin bin ich besonders dankbar. Abschließend danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Centrums für Schlaganfallforschung Berlin am Campus Benjamin Franklin und dem gesamten Team der Schlaganfalleinheit, die mir die Möglichkeit gaben, meine wissenschaftlichen Ziele zu erreichen.

Erklärung § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Unterschrift