

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung des Einflusses des Hämoglobin - und
Hämatokritspiegels auf die Infarktgröße und das Outcome beim akuten
ischämischen Schlaganfall

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Gianna Weber,
geborene Bötzius
aus Arnsberg

Datum der Promotion: 18. Dezember 2020

Für Mama, Papa und Marc

Inhaltsverzeichnis

1	Tabellenverzeichnis	4
2	Abkürzungsverzeichnis	5
3	Abstract	8
3.1	Deutsch.....	8
3.2	Englisch	9
4	Einleitung	11
4.1	Das Krankheitsbild akuter Schlaganfall	11
4.1.1	Definition	11
4.1.2	Epidemiologie	11
4.1.3	Klassifikation des akuten Schlaganfalls.....	13
4.1.3.1	Klassifikation des ischämischen Schlaganfalls.....	13
4.1.3.2	Die TOAST Klassifikation	14
4.1.4	Ätiologie und Risikofaktoren	16
4.1.4.1	Nichtmodifizierbare Risikofaktoren	16
4.1.4.2	Modifizierbare Risikofaktoren	17
4.1.5	Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls.....	21
4.1.5.1	Das Penumbra Konzept.....	21
4.1.6	Klinische Symptome und neurologische Ausfälle	23
4.1.7	Diagnostik.....	24
4.1.7.1	Klinische Untersuchung und Anamneseerhebung.....	24
4.1.7.2	Apparative Diagnostik.....	25
4.1.8	Akute Therapiemaßnahmen	27
4.1.9	Prognose	32
4.2	Akuter Schlaganfall und Anämie.....	32
4.2.1	Definition Anämie.....	32
4.2.2	Aktueller Stand der Forschung	33
4.3	Ziel der Studie.....	35
5	Material und Methoden	36
5.1	Patientenkollektiv.....	36
5.1.1	Einschlusskriterien.....	37
5.1.2	Ausschlusskriterien.....	37

5.1.3	Studienaufbau.....	38
5.2	Das Schlaganfall MRT	40
5.3	Die National Institutes of Stroke Skala (NIHSS).....	40
5.4	Manuelle Delineation (Volumetrie) mit MRicro	41
5.5	Die modifizierte Rankin - Skala.....	42
5.6	Statistische Analyse.....	42
6	Ergebnisse	45
6.1	Allgemeine Charakteristika	45
6.2	Einfluss einer Anämie auf verschiedene Merkmale.....	49
6.3	Einfluss des Hämoglobinabfalls auf verschiedene Merkmale.....	52
6.4	Einfluss einzelner Faktoren auf die endgültige Infarktgröße inklusive Anämie und Hämoglobinabfall.....	56
6.5	Ordinale Regressionsanalyse des Einflusses einzelner Faktoren auf die endgültige Infarktgröße	60
6.6	Einfluss einzelner Merkmale auf das funktionelle Outcome nach akutem Schlaganfall	60
6.7	Receiver operating characteristic (ROC – Analyse)	64
6.8	Analyse des Hämoglobinabfalls mit und ohne Follow-up Werte in Bezug auf Baseline- und Outcome Parameter	65
7	Diskussion	68
7.1	Limitationen der Arbeit.....	78
8	Literaturverzeichnis	81
9	Anhang	99
9.1	Eidesstattliche Versicherung	99
9.2	Lebenslauf	100
9.3	Danksagung.....	101

1. Tabellenverzeichnis

Grafik 1	Flowchart zum Studienaufbau.....	39
Tabelle 1	Allgemeine Charakteristika I	47
Tabelle 2	Allgemeine Charakteristika II	48
Tabelle 3	Univariate Analyse Anämie.....	51

Tabelle 4	Univariate Analyse Hämoglobinabfall	55
Tabelle 5	Endgültige Infarktgröße	59
Tabelle 6	Ordinale Regressionsanalyse des Einflusses einzelner Faktoren auf die endgültige Infarktgröße	60
Tabelle 7	Univariate Analyse einzelner Merkmale auf das funktionelle Outcome nach 90 Tagen I	63
Tabelle 8	Univariate Analyse einzelner Merkmale auf das funktionelle Outcome nach 90 Tagen II	64
Tabelle 9	Receiver operating characteristic (ROC – Analyse)	65
Tabelle 10	Analyse Hämoglobinabfall mit und ohne Follow - up - Werte in Bezug auf Baseline - und Outcomeparameter I	66
Tabelle 11	Analyse Hämoglobinabfall mit und ohne Follow - up - Werte in Bezug auf Baseline - und Outcomeparameter II	67

2. Abkürzungsverzeichnis

ACI	Arteria carotis interna
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	Area under curve
CBF	Campus Benjamin Franklin
cCT	Kraniale Computertomographie
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Congestive heart failure, Hypertension, Age = 75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category
cm	Zentimeter
cMRT	Kraniale Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
DECIMAL	Decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction
DESTINY	Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery
dl	Deziliter
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study

et al.	und andere
EXTEND I A Studie	Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra – arterial trial
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DWI	Diffusion - weighted imaging
EFTA	European Free Trade Association
EKG	Elektrokardiogramm
FLAIR	Fluid - attenuated inversion recovery
g	Gramm
h	hour
HAMLET	hemispherectomy after middle cerebral artery infarction
Hb	Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
IQR	Interquartile Range
K ⁺	Kalium
LSD	Lysergsäurediethylamid
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter – Quecksilbersäule
MRA	Magnetresonanzangiographie
MR CLEAN Study	A multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular treatment for Acute Ischemic stroke in the Netherlands
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
Na ⁺	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NPW	Negativ prädiktiver Wert
PFO	Offenes Foramen ovale
p-Wert	Signifikanzwert
PWI	Perfusion - weighted Imaging
PPW	Positiv prädiktiver Wert

ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of interest
SD	Standard Deviation
SU	Stroke Units
SWIFT PRIME Study	Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
USA	United States of America
rt-PA	Recombinant tissue plasminogen activator
WHO	World Health Organization

3. Abstract

3.1 Deutsch

Eine Anämie ist bei Schlaganfallpatienten weit verbreitet. Mittlerweile sind viele Risikofaktoren für die Entstehung eines ischämischen Schlaganfalls bekannt. Die Anämie wurde dabei meist als potentieller, unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines akuten Schlaganfalls aber auch für das funktionelle Outcome nach einem Schlaganfall beschrieben. Die aktuelle Studienlage bezüglich des Zusammenhangs zwischen einer Anämie und dem funktionellen Outcome nach Schlaganfall ist kontrovers. Insbesondere ist noch nicht geklärt, welchen Einfluss eine Anämie, beziehungsweise ein erniedrigter Hämoglobinspiegel auf die Infarktgröße bei Schlaganfallpatienten haben.

Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang von Hämoglobinwerten, insbesondere einer vorhandenen Anämie, mit dem Infarktvolumen und funktionellen Outcome bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall zu analysieren.

Insgesamt wurden Daten von 678 Patienten, die aufgrund eines akuten Schlaganfalls am Campus Benjamin Franklin (CBF) der Charité Berlin aufgenommen wurden, in einer retrospektiven Studie der „1000plus“ Datenbank des Zentrums für Schlaganfallforschung Berlin erfasst und untersucht. Dabei wurden demographische Daten wie das Patientenalter, das Geschlecht aber auch prädisponierende Risikofaktoren, der initiale Schweregrad des Schlaganfalls (gemessen anhand der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)), sowie das funktionelle Outcome (gemessen anhand der modifizierten Rankin Skala (mRS)) betrachtet. Der Hämoglobinwert wurde am Tag der stationären Aufnahme sowie an den Tagen 3 und 5 nach Akutereignis bestimmt. MRT Befunde mit den Sequenzen DWI (diffusion - weighted imaging), PWI (perfusion - weighted imaging) und FLAIR (fluid - attenuated inversion recovery) wurden zusammengetragen und die Infarktvolumina am Aufnahmetag sowie den Tagen 2 und 6 mittels manueller Delineation mit dem Softwareprogramm MRICro miteinander verglichen. Der Verlust gesunden Hirngewebes wurde dabei als „tissue lost“ (Differenz der Infarktvolumina an den Tagen 6 (FLAIR) und

1 (DWI)) definiert. Es wurden unterschiedliche statistische Regressionsmodelle angewandt um die Rolle einer Anämie beziehungsweise des Hämoglobinspiegels in Bezug auf das funktionelle Outcome und die Infarktgröße zu untersuchen. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS, Version 19.0.

Insgesamt wurden 678 Patienten untersucht. Dabei lag der mittlere Hämoglobinwert bei Aufnahme bei 14,2 g/dl (\pm SD 1,7). Eine Anämie wurde bei 85 Patienten (12,5%) nachgewiesen. Bei 258 Patienten (38,05%) konnte eine Veränderung des Hämoglobinwertes im Sinne eines Abfalls dokumentiert werden.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Anämie mit einem höheren Lebensalter der Patienten ($p < 0,001$) sowie mit dem Schweregrad des Schlaganfalls ($p = 0,031$). Zudem ließ sich ein Zusammenhang zwischen einem, während des Klinikaufenthaltes aufgetretenem, Hämoglobinabfalls und einer zuvor erfolgten Thrombolysetherapie ($p = 0,011$), dem Schweregrad des Schlaganfalls ($p < 0,001$) sowie einem bestehenden Vorhofflimmern ($p = 0,05$) aufzeigen.

Der Einfluss einer Anämie beziehungsweise eines Hämoglobinabfalls auf das funktionelle Outcome oder die endgültige Infarktgröße konnte nicht nachgewiesen werden.

3.2 Englisch

Anemia is frequently detected in stroke patients. Besides, some authors consider anemia to be an independent risk factor for both, stroke as such and also worse outcome after stroke. Current studies into the role of anemia in stroke patients are controversial. It is not yet clear which role anemia plays on infarct volume and the outcome of stroke patients.

The aim of this study was to analyze the possible association of drop of hemoglobin and anemia in stroke patients on infarct volume and functional outcome.

678 Patients with acute ischemic stroke were enrolled in a retrospective study of the "1000plus" database. We analyzed demographic factors such as age and gender, predisposing risk factors, the initial stroke severity and the functional outcome of stroke patients. Hemoglobin (hb) was measured on admission and the following days (day 3

and 5). The initial and follow - up infarct volumes were derived by MRI data (DWI, PWI und FLAIR). Infarct volume was quantified by manual delineation using MRicro software program. The difference between the two volumes (FLAIR day 6 – DWI day 1) was defined as “tissue lost”. Several regression models were used to investigate the impact of hemoglobin on infarct volume and functional outcome. Statistical analysis was performed using the statistical software program SPSS, version 19.0. Six hundred seventy-eight patients were enrolled in our study. The mean hemoglobin (hb) value on admission was 14.2 g/dl (\pm 1.7 SD). In 12.5% of all patients, anemia was present on admission. During the hospital stay a drop of hemoglobin was detected in 258 patients (38.05%).

Anemia was associated with older age ($p < 0.001$) and more severe stroke ($p < 0.031$). A drop of hemoglobin was associated with rt-PA treatment ($p = 0.011$), higher severity of stroke ($p < 0,001$) and atrial fibrillation ($p = 0.05$).

Anemia and a drop of hemoglobin were not independently associated with infarct volume nor functional outcome after ischemic stroke.

4 Einleitung

4.1 Das Krankheitsbild akuter Schlaganfall

4.1.1 Definition

Als Schlaganfall wird ein, in der Regel akut auftretendes, fokalneurologisches Defizit mit zerebrovaskulärer Ursache bezeichnet (1). Die Weltgesundheitsorganisation (*WHO*) definiert den Schlaganfall dabei als ein Krankheitsbild, bei dem sich die klinischen Zeichen einer fokalen oder globalen zerebralen Störung sehr rasch bemerkbar machen, dies mindestens über eine Zeitdauer von 24 Stunden anhält oder zum Tode führt, und offensichtlich vaskulär bedingt ist. Vorübergehende Episoden zerebraler Ischämien (transitorische ischämische Attacken) sind dabei von dieser Definition abzugrenzen (2, 3). Als Synonym für den ischämischen Schlaganfall wird der Begriff ischämischer Hirninsult (engl. ischemic stroke) verwendet. Das morphologische Korrelat der Hirnparenchymnekrose wird als Hirninfarkt bezeichnet, welches erst durch bildgebende Verfahren, wie beispielsweise der Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie, zur Darstellung kommt (4).

Ungefähr 85% der Schlaganfälle sind ischämischer Genese. Sie werden durch den Verschluss einer hirnversorgenden Arterie hervorgerufen. Nur etwa 15% der Infarkte werden durch Blutungen, beispielsweise nach Ruptur einer Hirnarterie verursacht (5)

4.1.2 Epidemiologie

In den westlichen Industrienationen, aber auch weltweit, zählt der Schlaganfall mittlerweile zu den Krankheitsbildern, die sowohl medizinisch als auch gesellschaftlich eine bedeutende Herausforderung darstellen. Der Schlaganfall zählt mit geschätzten 5,5 Millionen Todesfällen im Jahre 2016 zur zweithäufigsten Todesursache weltweit und folgt dabei den kardiovaskulären Erkrankungen (6). So kann die Bedeutung des Schlaganfalls, beispielsweise mit geschätzten 795.000 Neuerkrankungen pro Jahr und mehr als 1 Millionen Krankenhausaufnahmen in den USA, als eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität, kaum genug betont werden (7). Dort stellt der Schlaganfall

zum aktuellen Zeitpunkt die fünfthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für Langzeitbehinderungen dar (8). Basierend auf den aktuellen alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten des Erlanger Schlaganfallregisters (Stand 2015) wird dem Schlaganfall auch in Deutschland, als dritthäufigste Todesursache mit etwa 59.000 Todesfällen im Jahr, eine immer größer werdende Bedeutung zuteil (9). Weltweit stellt der Schlaganfall eine Erkrankung mit zunehmender 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. So ergaben Hochrechnungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO), dass in der Europäischen Union und in 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 (10). Über die Hälfte aller Erstmanifestationen ereignen sich bei Personen im Alter von über 73 Jahren (11). Die altersspezifischen Inzidenzraten sind dabei bei Männern höher als bei Frauen (12). Betrachtet man jedoch die Absolutzahlen, so erleiden aufgrund der höheren Lebenserwartung mehr Frauen als Männer einen Schlaganfall (13). Das Krankheitsbild Schlaganfall gilt mittlerweile als eine der Hauptursachen für Langzeitbehinderungen und stellt eine enorme emotionale und sozioökonomische Herausforderung für Patienten, deren Angehörige und das Gesundheitssystem dar (14, 15). So weisen etwa 25% der überlebenden Patienten nach erstmaligem Hirninfarkt schwere Einschränkungen in einzelnen Bereichen des täglichen Lebens auf und 17% leiden unter mittelschweren bis schweren Funktionsstörungen, wie beispielsweise plötzlich einsetzenden Schwächen, Taubheitsgefühlen, Einschränkungen der Sprache, visuellen Beeinträchtigungen, Benommenheit, Bewusstseins Einschränkungen oder plötzlich eintretenden sowie zunehmenden Kopfschmerzen (16). In Deutschland existieren aktuell 333 regionale und überregionale Stroke Units (SU) (Stand 2020). Diese wurden nach dem neuen Zertifizierungsverfahren der Deutschen Schlaganfallgesellschaft sowie der Deutschen Schlaganfall-Hilfe zertifiziert (17). Aktuell werden in den westlichen Industrienationen ungefähr 2 - 5% der gesamten Gesundheitskosten durch den akuten Schlaganfall erzeugt. Dabei werden die direkten Kosten für die Versorgung von Schlaganfallpatienten, die einen erstmaligen ischämischen Hirninfarkt erlitten haben, in Deutschland in den nächsten Jahren auf 108 Milliarden Euro geschätzt (18).

4.1.3 Klassifikation des akuten Schlaganfalls

Beim Schlaganfall unterscheidet man zwischen einer ischämischen und hämorrhagischen Form des Infarktes wobei die ischämische Form, wie bereits in Abschnitt 4.1.1 erwähnt, mit 85% aller Fälle die häufigere Infarktform darstellt. Bei der hämorrhagischen Form werden 15% der Fälle durch intrazerebrale Blutungen oder Subarachnoidalblutungen hervorgerufen (5). Da sich das therapeutische Vorgehen in der Akutphase je nach Subtyp des Schlaganfalls deutlich unterscheidet ist eine klinische Unterscheidung dieser beiden Formen enorm wichtig. Insbesondere durch den Einsatz bildgebender Verfahren wie z.B. der Magnetresonanz- und Computertomographie wurde die Klassifikation des Schlaganfalls deutlich vereinfacht (19). In der vorliegenden Arbeit soll vor allem auf den akuten ischämischen Infarkt eingegangen werden.

4.1.3.1 Klassifikation des ischämischen Schlaganfalls

Die Einteilung des Schlaganfalls kann auf vielerlei Ebenen erfolgen. Bisher ist es immer noch nicht ganz gelungen eine einheitliche Definition zu formulieren und auch die klinische Anwendung der verschiedenen Klassifikationen ist häufig problematisch (20, 21). Dabei ist die Klassifikation des Schlaganfalls bereits zum Zeitpunkt der Vorstellung des Patienten in der Notaufnahme, in Bezug auf die therapeutischen Konsequenzen, enorm wichtig. In der Vergangenheit basierten die Klassifikationen häufig auf der Einteilung des Schlaganfalls nach Risikofaktoren, Ätiologie, Pathogenese, zeitlichem Verlauf, der Klinik des Patienten und morphologischen Resultaten der funktionellen Bildgebung. Mittlerweile wird eine Klassifikation bevorzugt, die sich an ätiopathogenetischen Gesichtspunkten orientiert. Dabei unterscheidet man zwischen lakunären Infarkten, makroangiopathisch oder kardial-embolisch verursachten Ischämien (21, 22). In der klinischen Praxis hat sich mittlerweile die TOAST-Klassifikation durchgesetzt, welche die relevanten ätiopathogenetischen Ursachen des ischämischen Schlaganfalls erfasst. Sie ist leicht zu handhaben und ermöglicht in der Akutphase des Schlaganfalls eine schnelle Zuordnung (23). Dabei stützt sie sich auf die zur weiteren Diagnostik durchgeführte Bildgebung sowie auf angiologische Zusatzbefunde. Sowohl die Pathogenese als auch die Ätiologie des Schlaganfalls werden hierbei berücksichtigt (4, 24). Als Schwäche dieser, in der klinischen Praxis

sehr beliebten, Klassifikation wird häufig die mäßige Interrater-Reliabilität angegeben (25).

4.1.3.2 Die TOAST Klassifikation

Nach der von Adams et al. entwickelten TOAST Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), die seit 1993 am häufigsten in klinischen Studien Anwendung findet (22, 24), kann der ischämische Schlaganfall in fünf Subtypen eingeteilt werden. Sie orientiert sich vor allem an klinischen Symptomen, Ätiologie, Pathogenese, zeitlichem Verlauf, Lokalisation, Schweregrad und der Morphologie des Infarktes (21, 26).

TOAST Klassifikation:

1. **Makroangiopathie**
2. **Kardiale Embolien**
3. **Mikroangiopathie**
4. **Hirninfarkte anderer Ätiologie**
5. **Hirninfarkte unklarer Ätiologie**

Zur Diagnostik werden dabei die klinische Untersuchung, eine funktionelle Bildgebung (CT/MRT), die Echokardiographie, sowie eine Farbduplexsonographie der hirnversorgenden extrakraniellen Gefäße und Laborwerte herangezogen.

1. **Arteriosklerose der großen Hirngefäße** (Makroangiopathie). Hierzu zählen höhergradige Stenosen (> 50%) oder der Verschluss hirnversorgender Arterien mit klinischen Zeichen einer geminderten Gehirnfunktion. In der Bildgebung zeigt sich meist ein kortikaler, zerebellärer, Hirnstamm- oder subkortikaler Infarkt. In der Regel ist dieser größer als 1,5 cm in der Darstellung mittels zerebraler Computertomographie bzw. größer als 2 cm in der DWI-Sequenz der zerebralen Magnetresonanztomographie.
2. **Kardiale Embolie** als Ursache für einen ischämischen Infarkt. Die Grundlage für die Zuordnung in diese Kategorie ist der Nachweis einer relevanten kardialen

Emboliequelle. Hierbei unterscheidet man zwischen Emboliequellen hohen und niedrigen Risikos. In der Bildgebung imponieren ähnliche Läsionen wie unter 1. beschrieben. Berücksichtigt werden Infarkte in verschiedenen Stammgebieten.

3. **Mikroangiopathie** als Ursache für einen ischämischen Infarkt. Diese wird durch Verschlüsse kleiner Hirnarteriolen aufgrund einer Lipohyalinose verursacht. Häufig zeigen sich in der Anamnese Risikofaktoren, wie ein langjähriger Diabetes mellitus oder auch eine arterielle Hypertonie. In der Bildgebung zeigt sich entweder kein Infarktnachweis oder es erfolgt der Nachweis lakunärer Läsionen kleiner 1,5 cm in der Darstellung mittels zerebraler Computertomographie bzw. kleiner als 2 cm in der DWI-Sequenz der zerebralen Magnetresonanztomographie. Eine Makroangiopathie oder arterielle Hypertonie sollten ausgeschlossen werden.
4. **Hirninfarkte anderer Ätiologie.** In seltenen Fällen liegen einem Hirninfarkt andere Ursachen zugrunde, zum Beispiel eine nicht-arteriosklerotische Vaskulopathie, Hyperkoagulabilität, eine Gefäßdissektion oder andere hämatologische Erkrankungen. Patienten dieser Gruppe sollten deutliche klinische Zeichen oder in der Bildgebung eindeutige Hinweise auf einen akuten ischämischen Infarkt zeigen. Dabei ist die Lokalisation oder Größe des Infarkts völlig unerheblich.
5. **Hirninfarkte unklarer Ätiologie.** Hierbei werden nach den TOAST Kriterien noch einmal zwischen a) gleichzeitig konkurrierenden Ursachen für einen ischämischen Hirninfarkt, wie zum Beispiel eine ipsilaterale ACI-Stenose und kardiale Emboliequellen oder b) Infarkte, trotz negativer Untersuchungsbefunde und somit unklarer Ätiologie oder c) einer unzureichenden Diagnostik des Infarktes, so dass eine Einteilung nicht erfolgen kann, unterschieden.

4.1.4 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für einen akuten ischämischen Schlaganfall lassen sich allgemein in modifizierbare und nichtmodifizierbare Risikofaktoren einteilen (27, 28). Die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus als Risikofaktoren für Arteriosklerose sowie kardiale Emboliequellen sind dabei als die bedeutendsten prädisponierenden Faktoren für einen Hirninfarkt zu erwähnen (29). Dabei führt eine Kombination aus mehreren Risikofaktoren, ähnlich wie bei den kardiovaskulären Erkrankungen, zu einer Erhöhung des Erkrankungsrisikos für einen akuten Schlaganfall (30, 31).

4.1.4.1 Nichtmodifizierbare Risikofaktoren

Hierzu zählen, neben dem Alter und Geschlecht der Patienten, auch die genetische Prädisposition zu kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen. Obwohl diese Faktoren nicht beeinflusst werden können helfen sie, Hochrisikopatienten zu erkennen und präventive Maßnahmen möglichst rasch zu ergreifen (27, 32).

Lebensalter

Das Lebensalter ist einer der wichtigsten nicht-modifizierbaren Risikofaktoren für die Entstehung eines akuten Schlaganfalles. So nimmt die Häufigkeit an Schlaganfällen mit höherem Lebensalter zu. Es ist beispielsweise belegt, dass sich ab dem 50. Lebensjahr die Schlaganfallrate, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, alle 10 Lebensjahre verdoppelt (33, 34).

Geschlecht

Die aktuelle Datenlage zeigt, dass Frauen in jungen Jahren im Vergleich zu Männern ein in etwa gleich hohes bzw. gering erhöhtes Risiko haben einen Schlaganfall zu erleiden. Erst im höheren Lebensalter ist das relative Risiko einen Schlaganfall zu erleiden bei Männern größer als bei Frauen (35). Insgesamt erleiden jedoch, aufgrund der höheren Lebenserwartung, mehr Frauen als Männer einen Schlaganfall (13, 33). So sind die Inzidenzraten von Schlaganfällen bei Männern und Frauen bis zu einem

Lebensalter von 75 Jahren in etwa gleich. Erst ab einem Alter von 75 Jahren erleiden mehr Frauen als Männer einen akuten Schlaganfall wie das Erlanger Schlaganfall Projekt 2008 veröffentlichte (10). Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass Frauen tendenziell eine höhere Lebenserwartung als Männer haben (12, 13).

Genetische Prädisposition

Eine genetische Prädisposition kann bei gleichzeitig bestehendem Risikoprofil für einen akuten Schlaganfall zu einem höheren Erkrankungsrisiko führen. Eine Veröffentlichung der Framingham - Studie konnte einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Erkrankungswahrscheinlichkeit und einer positiven Familienanamnese für Schlaganfälle nachweisen (36).

4.1.4.2 Modifizierbare Risikofaktoren

Zu den wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren für einen akuten Schlaganfall gehören die arterielle Hypertonie, kardiale Vorerkrankungen, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Nikotin- und Alkoholabusus, Konsum illegaler Drogen, sowie sogenannte „Lifestyle Faktoren“ wie beispielsweise Adipositas, Bewegungsmangel und emotionale Stressbelastung (37). Dabei zeigt die arterielle Hypertonie den signifikantesten Einfluss auf das Risiko für das Erleiden eines akuten Schlaganfalls (38).

Arterielle Hypertonie

Betrachtet man die Prävalenz von arterieller Hypertonie (definiert als ein systolischer Blutdruckwert > 140 mmHg und ein diastolischer Blutdruckwert > 90 mmHg (39)) in der heutigen Bevölkerung, stellt diese den bedeutendsten und am besten zu beeinflussenden Risikofaktor für einen akuten Schlaganfall dar (31, 38, 40). Für Patienten mit einem systolischen Blutdruck > 160 mmHg und/oder einem diastolischen Wert > 95 mmHg erhöht sich beispielsweise das relative Risiko einen akuten Schlaganfall zu erleiden um das 4 – 5 fache (41). In klinischen Studien konnte eine deutliche Reduktion des Schlaganfallrisikos durch eine optimale medikamentöse Blutdruckeinstellung nachgewiesen werden (42-44). So konnte beispielweise in einer

Studie von Girerd und Giral aufgezeigt werden, dass eine Senkung des systolischen Blutdrucks um jeweils 2 mmHg zu einer Verminderung der Schlaganfallhäufigkeit von etwa 25% führt (45).

Hyperlipidämie

Die Hypercholesterinämie ist einer der Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Studienlage bezüglich erhöhter Cholesterinspiegel und der Erhöhung des Schlaganfallrisikos ist jedoch kontrovers (46). Epidemiologische Studien konnten bisher keinen eindeutigen Einfluss erhöhter Cholesterinspiegel auf das individuelle Schlaganfallrisiko nachweisen (47) und dennoch konnte ein positiver Effekt hoher HDL Werte (high density lipoprotein) auf die Risikoreduktion des akuten Schlaganfalls, eine Erhöhung des Schlaganfallrisikos bei niedrigen HDL Werten aufgezeigt werden (48, 49). In einer anderen Arbeit von Collins et al., der sogenannten „Heart Protection Study“, wurde ein positiver Effekt niedriger Cholesterinwerte auf das individuelle Schlaganfallrisiko beschrieben. So konnte das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden bei Risikopatienten durch die tägliche Einnahme von 40 mg Simvastatin um etwa 25% gesenkt werden (46, 50). Auch Amarenco et al. konnten diesen Effekt in einer bereits 2006 veröffentlichten Arbeit darstellen. Hier konnte durch die tägliche Einnahme von 80 mg Atorvastatin eine deutliche Risikoreduktion, einen Schlaganfall oder ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, erzielt werden (51). Eine aktuelle Arbeit von Amarenco et al. zeigt deutlich, dass die Senkung des LDL-Cholesterinwertes unter 70 mg/dl bei Schlaganfallpatienten mit Atherosklerose das Risiko für weitere Hirninfarkte effektiv reduzieren kann (52). Die Statintherapie spielt daher neben der antihypertensiven Therapie und der Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) eine wichtige Rolle bei der Risikoreduktion für einen Schlaganfall (48).

Kardiale Risikofaktoren

Vorhofflimmern, chronische Herzinsuffizienz und Erkrankungen der Herzklappen stellen insbesondere beim ischämischen Schlaganfall bedeutende Risikofaktoren dar. Ein Viertel aller ischämischen Schlaganfälle lassen sich auf eine kardiale Embolie als Ursache zurückführen (53, 54).

Das Vorhofflimmern spielt hierbei die wichtigste Rolle und ist einer der am besten zu beeinflussenden Faktoren in Bezug auf die Risikoreduktion beim akuten Schlaganfall (55). Die Inzidenz und Prävalenz von Vorhofflimmern nehmen im höheren Lebensalter zu (56). So konnte in der Framingham - Studie beispielsweise aufgezeigt werden, dass sich einer von vier Schlaganfällen bei Patienten mit einem Lebensalter von 90 Jahren oder älter durch ein vorbestehendes Vorhofflimmern begründen lässt. Bei Patienten mit Vorhofflimmern wird das Infarktrisiko auf das 5 - fache erhöht (57, 58). Dabei ist es für das Schlaganfallrisiko wohl unbedeutend ob das Vorhofflimmern gelegentlich auftritt oder dauerhaft besteht. Es stellt allerdings, aufgrund seiner geringeren Prävalenz als die des arteriellen Hypertonus, volkswirtschaftlich betrachtet ein geringeres modifizierbares Risiko für einen akuten Hirninfarkt dar. Besonders häufig führt Vorhofflimmern zu zerebralen Embolien, wenn zusätzliche Risikofaktoren wie eine koronare Herzerkrankung, eine chronische Herzinsuffizienz mit Vorhofdilatation, eine linksventrikuläre Dysfunktion oder ein bestehender Diabetes mellitus hinzukommen. Ein wichtiger Score zur Risikoabschätzung ist hierbei der CHA₂DS₂-VASc Score. Dieser ist ein prognostischer Score um Risikopatienten mit idiopathischem Vorhofflimmern zu detektieren. Dabei werden die Faktoren einer bestehenden Herzinsuffizienz, das Lebensalter des Patienten, arterieller Hypertonus, ein Diabetes mellitus sowie das Ereignis eines früheren Schlaganfalls berücksichtigt (59). Bei einem CHA₂DS₂-VASc Score von 2 oder mehr steigt das jährliche Risiko einen Schlaganfall zu erleiden auf mehr als 5%, so dass die Indikation einer oralen Antikoagulation des Patienten besteht.

Als letzter kardialer Risikofaktor ist das offene Foramen ovale (PFO) zu nennen, welches insbesondere bei jungen Patienten häufig mit dem Auftreten eines akuten Schlaganfalls vergesellschaftet ist. Bei bis zu 40% aller Patienten mit einem embolischen Schlaganfallereignis kann ein PFO nachgewiesen werden (53, 60). Hierbei kommt es zu einer paradoxen Embolie aus dem venösen System. Insbesondere bei Patienten mit einem PFO, die jünger als 55 Jahre sind, ist das Risiko für einen kryptogenen ischämischen Schlaganfall deutlich erhöht (60). So empfiehlt die entsprechende aktuelle Leitlinie bei Patienten zwischen 16 und 60 Jahren mit kryptogenem ischämischen Schlaganfallereignis sowie moderatem oder ausgeprägtem Rechts - Links Shunt einen interventionellen PFO-Verschluss (61). Aktuelle Studien belegen eine deutliche Risikoreduktion für Schlaganfallrezidive durch einen interventionellen PFO - Verschluss (62-64). Mit einer Inzidenz von 25% ist das offene

Foramen ovale auch bei Gesunden relativ häufig (53, 65). Vieles spricht jedoch dafür, dass ein PFO nur mit anderen kardialen Vorerkrankungen, wie zum Beispiel einem Vorhofseptumaneurysma, ein erhöhtes Risiko für embolische Infarkte bedeutet. Auch ist das Rezidivrisiko für einen Schlaganfall bei einem PFO sehr gering (66-68).

Diabetes mellitus

Beim Diabetes mellitus besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Diabetes und der Häufigkeit von Schlaganfällen (27, 69, 70). Patienten mit Diabetes mellitus haben ein zweifach erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden. Dabei ist das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden insbesondere bei jungen Patienten mit Diabetes mellitus erhöht (71). Schlaganfälle sind für etwa 20% der Todesfälle bei Diabetikern verantwortlich. (27). Zusätzlich sind Diabetiker häufig an Arteriosklerose, Hyperlipidämie, Übergewicht und arterieller Hypertonie erkrankt, welche ebenfalls Risikofaktoren für einen Schlaganfall darstellen (72). Eine optimale Blutzuckereinstellung bei Diabetikern ist daher von großer Bedeutung um das Risiko für einen Schlaganfall zu minimieren. Dabei scheint vor allem die Kombination aus einer Verbesserung von Lifestyle-Faktoren (Gewichtsreduktion, Stressreduktion, Bewegung) und einer medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus das Risiko für Schlaganfälle zu senken (73).

Nikotin- und Alkoholabusus

Nikotinabusus verdoppelt das Risiko eines akuten Schlaganfalls. Schätzungen haben ergeben, dass etwa 15% aller Schlaganfälle im Jahr durch Nikotinkonsum verursacht werden (74). Eine signifikante Risikoreduktion durch Verzicht auf Nikotinkonsum konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (75, 76). Interessanterweise haben geringere Mengen an Alkohol (2 alkoholische Getränke pro Tag bei Männern und ein alkoholisches Getränk pro Tag bei Frauen) eher einen protektiven Effekt auf das Auftreten von Schlaganfällen. Erhöhter und exzessiver Alkoholkonsum erhöht jedoch das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden (27). Da beispielsweise größere Mengen an Alkohol im Zusammenhang mit dem Auftreten erhöhter Blutdruckwerte stehen, sollte die Bedeutung des Einflusses von regelmäßigem, erhöhten Alkoholkonsum auf die Schlaganfallhäufigkeit nicht vernachlässigt werden (77). Zudem besteht ein deutlicher

Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hirnblutungen und regelmäßig erhöhtem Alkoholkonsum (27, 78).

Konsum illegaler Drogen

Hierbei lässt sich insbesondere die Erhöhung des Schlaganfallrisikos durch Kokainkonsum nennen (79, 80). Auch andere Drogen (Crack, Heroin, LSD und Marihuana) erhöhen das Risiko für ischämische Insulte (81). Ähnlich wie beim Alkohol erhöht der Konsum illegaler Drogen das Risiko für Hirnblutungen.

Lifestyle-Faktoren

Zu den das Schlaganfallrisiko erhöhenden Lifestyle-Faktoren gehören Übergewicht, Bewegungsmangel und die Belastung durch Stress. Insbesondere Übergewicht und Bewegungsmangel sind in Bezug auf das Schlaganfallrisiko ein häufig unterschätzter Risikofaktor. So konnte ein positiver Einfluss auf die Risikoreduktion für Schlaganfälle durch eine moderate sportliche Aktivität nachgewiesen werden (82). Übergewicht beeinflusst das Risiko an arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus zu erkranken, welche unabhängige Risikofaktoren für Schlaganfälle darstellen (27, 83).

4.1.5 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

4.1.5.1 Das Penumbra Konzept

Im Gegensatz zu anderen Organen hat das Gehirn einen hohen Verbrauch an Sauerstoff und Glukose. Durchschnittlich verbraucht das Gehirn bei einem Erwachsenen circa 75 Liter molekularen Sauerstoffs und circa 120 g Glukose pro Tag. Bei Unterbrechung der Blutzufuhr kommt es im Gehirn zum Abfall des Sauerstoffpartialdrucks und einer Beeinflussung des Zell- und Energiestoffwechsels. Je nach Dauer der unterbrochenen Energiezufuhr entstehen hieraus reversible und irreversible Schäden. Dem ischämischen Schlaganfall liegt ein solches plötzliches Sistieren der Blutversorgung im Gehirn zugrunde. Die Versorgung des Hirngewebes mit Sauerstoff und Glukose wird unterbrochen, was letztlich eine komplexe Abfolge zellulärer Konsequenzen bedingt, die zu einem irreversiblen Gewebsuntergang und zu

klinischen Zeichen neurologischer Einschränkungen führt (84). Das Hirngewebe kann dabei eine Hypoperfusion mit verminderter Sauerstoffausschöpfung bis zu einem ungefähren Grenzwert von 20 mL/100g Hirngewebe/min tolerieren (16). Dieser Bereich des zerebralen Blutflusses wird auch als zerebrovaskuläre Reserve bezeichnet. Ist dies nicht mehr gewährleistet und die Perfusion des Hirngewebes sinkt unter die Schwelle von 20 mL/100g Hirngewebe/min (sogenannte *Ischämieschwelle*) kommt es zu einer Beeinträchtigung neuronaler Funktionen. Dies ist bei einer Verminderung des zerebralen Blutflusses auf einen kritischen Wert von circa 12 mL/100g Hirngewebe/min zu erwarten. Wird der zerebrale Blutfluss in diesem Bereich durch therapeutische Interventionen wieder ausreichend hergestellt, kann sich die Funktion der neuronalen Zellen vollständig erholen. Kommt es allerdings zu einem Abfall der Perfusion unter den kritischen Schwellenwert von 12 mL/100g Hirngewebe/min (*Infarktschwelle*) kann die Funktion der neuronalen Zelle nicht mehr aufrechterhalten werden. Eine Kaskade neurochemischer Vorgänge wird angestoßen. Nach vollständiger Energieausschöpfung kommt es zum Versagen von Ionenpumpen, insbesondere der Na^+/K^+ Ionenkanäle (Membranversagen) und zum intrazellulären Einstrom von extrazellulärer Flüssigkeit, NaCl und Kalzium. Die Folge sind ein zytotoxisches Ödem, die übermäßige Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter sowie die irreversible Zerstörung der betroffenen Zellen (85). Neben der Höhe der Restdurchblutung sowie der Sauerstoff- und Glukoseversorgung des Gewebes, ist auch die Dauer der Perfusionsminderung von entscheidender Bedeutung. Diese entscheidet über das Auftreten einer Funktionsstörung (Ischämie) oder einer irreversiblen Zerstörung des Hirngewebes (Infarkt). So kann auch eine Durchblutung des Gewebes, die noch knapp über der kritischen Schwelle für ein Infarktgeschehen liegt, nach einer Weile nicht mehr ausreichen. Es kommt zum Schlaganfall (29). Bei diesen Vorgängen kann man zwei Areale unterscheiden. Zum einen den zentralen Bereich irreversibel geschädigten Hirnparenchyms (dem sogenannten Infarktkern) und ein den Infarktkern umgebendes Gewebe, welches ebenfalls durch die akute Ischämie funktionell beeinträchtigt, jedoch strukturell noch intakt ist (86). Dabei kommt es im Infarktbereich, abhängig von der Blutversorgung durch Kollateralgefäße, zur Ausbildung eines zu den Randzonen ansteigenden Durchblutungsgradienten. Während es im Infarktkern zu einem Gewebeuntergang kommt, ist die Randzone nur in ihrer Funktion gestört und kann sich nach Verbesserung der Durchblutungssituation noch nach Stunden wieder erholen. Dieses den Infarktkern umgebende, nicht irreversibel geschädigte Gewebe wird als

Penumbra („Halbschatten“) bezeichnet. Zum ersten Mal wurde das Penumbra Konzept 1981 von Astrup et al. definiert und publiziert (87). Der zerebrale Blutfluss der Penumbra liegt dabei zwischen der Ischämie- und Infarktschwelle. Das Gewebe ist zwar ischämisch, aber noch vor dem irreversiblen Untergang des Gewebes zu retten („*tissue at risk of infarction*“). Dabei wird die Ausdehnung der Penumbra insbesondere durch den verminderten regionalen, zerebralen Blutfluss, der Lokalisation des Gefäßverschlusses und der Ausbildung von Kollateralgefäßen, sowie der Dauer des Perfusionsdefizits bestimmt (88). Je länger eine kritische Minderperfusion besteht umso größer ist die Gefahr, dass potentiell zu erhaltendes Gewebe doch infarziert wird. Der plötzliche Verlust der Sauerstoffversorgung des Hirngewebes ist, neben dem Mangel an Glukose, der erste und entscheidende Faktor in der Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls. Nachdem das Gewebe des Infarktkerns rasch und irreversibel durch die Minderversorgung des Gewebes zerstört wurde, versucht die Penumbra und das umliegende Gewebe die Ischämie durch eine erhöhte Sauerstoffaufnahme zu kompensieren. Dabei ist das Ausmaß der Gewebeschädigung zeitlich abhängig von seiner Reperfusion und der Perfusion seiner Kollateralen, die einen entscheidenden Faktor für die Sauerstoffversorgung des Gewebes darstellen (89). Die Rekanalisation und Sicherstellung der Reperfusion verschlossener, hirnversorgender Arterien stellt somit das Hauptziel der Therapiemaßnahmen beim akuten ischämischen Schlaganfall dar (90). Die Penumbra stellt ein bedeutendes Ziel jeglicher therapeutischer Intervention beim akuten Schlaganfall dar, insbesondere seitdem bekannt ist, dass ihr Erhalt einen wesentlichen Einfluss auf das positive Outcome nach einem akuten Schlaganfall hat (16, 29).

4.1.6 Klinische Symptome und neurologische Ausfälle

Ein Schlaganfall stellt sich mit seiner Klinik meist akut, innerhalb von Stunden oder Minuten, in seiner vollen Ausprägung ein oder entwickelt sich (häufig durch Ausbildung eines Ödems mit Druck auf das umliegende Gewebe) als progredienter Hirninfarkt („*progressive stroke*“) meist über mehrere Stunden bis Tage. Zum Teil kann es dabei zu einer vorübergehenden klinischen Besserung des Patienten kommen. Embolische Infarkte manifestieren sich immer plötzlich. Die Klinik ist dabei immer abhängig von der Lokalisation des arteriellen Verschlusses, beziehungsweise der betroffenen Gehirnregion. Dabei ist das Hauptsymptom des Schlaganfalls meist eine plötzlich

einsetzende Schwäche oder Taubheitsgefühle im Gesicht, an Armen oder Beinen. Andere Symptome reichen von Einschränkungen der Sprache, visuellen Beeinträchtigungen, Benommenheit, Bewusstseins Einschränkungen oder plötzlich eintretenden sowie zunehmenden Kopfschmerzen (16).

4.1.7 Diagnostik

4.1.7.1 Klinische Untersuchung und Anamneseerhebung

Bei Verdacht auf ein akutes Schlaganfallereignis steht während der Hospitalphase zunächst die Sicherung der Vitalparameter mit Überwachung von Herzfrequenz, Blutdruck und kapillärer Sauerstoffsättigung, das Legen eines sicheren peripheren Zugangs sowie eine Blutentnahme mit Bestimmung wesentlicher Laborparameter, insbesondere die Bestimmung von Blutbild, Elektrolyten, Kreatinkinase, kardialen Enzymen, Gerinnungsparameter, Leber- und Nierenwerte und die Bestimmung des Blutzuckerspiegels im Vordergrund. Idealerweise wurden bereits in der Prähospitalversorgung und während des Patiententransports wichtige Informationen über den Patienten eingeholt (91). Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist zudem der Ausschluss einer Schwangerschaft wünschenswert. Die Ableitung eines 12 - Kanal Elektrokardiogramms (EKG) dient zudem als erster Hinweis auf kardiale Begleiterkrankungen wie beispielsweise eine absolute Arrhythmie, Extrasystolen, Blockbilder oder ein Myokardinfarkt (91). Vor der ausführlichen neurologischen Stuserhebung sollte zunächst noch eine orientierende körperliche Untersuchung und Inspektion erfolgen um beispielsweise Anhaltspunkte für eine akute Infektion, Fieber oder eine maligne Erkrankung zu erhalten und um Kontraindikationen für eine etwaige Lysetherapie festzustellen. Die neurologische Untersuchung sollte insgesamt maximal 10 Minuten erfordern und mittels NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) dokumentiert werden. Ist eine Eigenanamnese des Patienten nicht möglich, so sollten fremdanamnestisch insbesondere etwaige Kontraindikationen für eine MRT - Untersuchung oder eine Thrombolyse (vorangegangene Traumata, Operationen, Tumorerkrankungen oder eine bestehende Antikoagulation) erhoben werden. Zusätzlich sind eigen- oder fremdanamnestisch der Zeitpunkt des Symptombeginns, prädisponierende Risikofaktoren, neurologische Vorerkrankungen sowie die aktuelle bestehende Hausmedikation zu erfragen.

4.1.7.2 Apparative Diagnostik

Bildgebende Verfahren stellen den grundlegenden apparativen diagnostischen Baustein bei der Diagnostik eines Schlaganfalls dar. Nur durch sie kann zwischen einer intrazerebralen Blutung und einer zerebralen Ischämie unterschieden werden.

Computertomographie

Die native cerebrale Computertomographie ist in der Diagnostik des akuten Schlaganfalls aktuell noch immer die Methode der Wahl. Während sich ein hämorrhagischer Schlaganfall mit hoher Sicherheit mit einer nativen cranialen Computertomographie (cCT) diagnostizieren lässt, kann das cCT häufig in der Frühphase des ischämischen Schlaganfalls ohne eindeutigen Hinweis auf ein akutes Infarktgeschehen sein. Lediglich Infarktfrühzeichen können einen Hinweis auf eine eventuelle akute Durchblutungsstörung des Hirngewebes geben. Diese sind bereits zu einem Zeitpunkt sichtbar an dem sich noch kein Infarkt deutlich demarkiert hat. Zu diesen Infarktfrühzeichen zählt man beispielsweise das hyperdense Mediazzeichen, nicht deutlich abgrenzbare Stammganglien und eine verwaschene Mark-Rinden-Grenze mit nicht eindeutiger Abgrenzung des Kortex. Diese schlechte Abgrenzbarkeit wird durch ein lokales Ödem des ischämischen Hirngewebes erzeugt. Aufgrund der weiten Verbreitung ist die Computertomographie, trotz mittlerweile umfassenderen und sensitiveren Untersuchungsmöglichkeiten, aufgrund der flächendeckenden Verfügbarkeit im Klinikalltag, der schnellen Durchführungsmöglichkeit, geringeren Störanfälligkeit für Bewegungsartefakte und dem geringeren Kostenaufwand, die meist angewandte apparative, diagnostische Maßnahme beim akuten Schlaganfall (92).

Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist der Computertomographie in der Schlaganfalldiagnostik häufig überlegen, steht jedoch noch nicht allen Kliniken an 7 Tagen die Woche, rund um die Uhr, zur Verfügung. Mittels diffusionsgewichteter Sequenz können ischämische Areale sehr früh nach Okklusion des entsprechenden Hirngefäßes nachgewiesen werden. Die MRT Untersuchung ist dabei zeitaufwändiger und teurer als die Schnittbildgebung mittels Computertomographie. Vergleicht man

beide Methoden der zerebralen Schnittbildgebung miteinander, zeigen sowohl die Computertomographie als auch die Magnetresonanztomographie eine hohe Sensitivität für intrazerebrale Blutungen. In Bezug auf zerebrale Ischämien ist die Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie der Computertomographie jedoch, insbesondere in den ersten Stunden nach einem Schlaganfallereignis, weit überlegen (93). Durch die, in den frühen 1990er Jahren entstandenen neuen Untersuchungsmethoden mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie (DWI, diffusion - weighted imaging) und Perfusions - Magnetresonanztomographie (PWI, perfusion - weighted imaging) ergaben sich völlig neue diagnostische Möglichkeiten in der Schlaganfalldiagnostik (16). Durch die frühzeitige Nachweismöglichkeit zerebraler Ischämien und anderer Differentialdiagnosen, wie beispielsweise intrazerebralen Blutungen oder Subduralhämatomen, ist die Magnetresonanztomographie eine verlässliche Methode mit hoher Sensitivität und Spezifität (94). Zusätzlich ist eine Unterscheidung zwischen infarziertem Gewebe und potentiell reversiblen Gewebeschäden möglich. Durch die dadurch mögliche Darstellung des Perfusions- und Diffusionsdefizits des Gewebes und der sich daraus ergebenden Differenz (sogenanntes Mismatch) lässt sich eine Penumbra darstellen (16).

Erweiterte Diagnostik beim Schlaganfall

Neben der Bildgebung beim akuten Schlaganfall zählt auch die komplexe Diagnostik mit Suche nach kardialen Emboliequellen oder Emboliequellen in der Aorta und in anderen arteriellen Gefäßen zur Schlaganfalldiagnostik. Zur Standarddiagnostik beim akuten Schlaganfall zählt darüber hinaus also auch die Untersuchung der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße mit der Frage nach atherosklerotischen Plaques, der Intima – Media – Komplex - Dicke oder anderen Strömungsbehinderungen durch hochgradige Gefäßstenosen. Hierbei sind verschiedene Methoden einsetzbar.

Durch die CT- oder MR- Angiographie können sehr genaue Darstellungen der extrakraniellen Gefäße erreicht und die Seite des Gefäßverschlusses festgelegt werden (92). Die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) hingegen wird vor allem bei speziellen Fragestellungen eingesetzt und hat, ebenso wie die Sonographie, den Vorteil dass auch hämodynamische Besonderheiten dargestellt und erfasst werden können. Durch diese erweiterten diagnostischen Maßnahmen lassen sich so beispielsweise

Patienten herausfiltern, die von einer Thrombendarteriektomie oder einer Angioplastie profitieren könnten.

4.1.8 Akute Therapiemaßnahmen

Mittlerweile gehören fünf Level 1 - evidenzbasierte Therapieoptionen zu den Akutmaßnahmen beim Schlaganfall. Dazu gehört zum einen die Behandlung der Schlaganfallpatienten auf einer sogenannten Stroke Unit (SU), die Thrombolyse mit rekombinantem tPA (rt-PA), die mechanische Rekanalisation bei Schlaganfällen mit Gefäßverschluss in einem großen Gefäß, die Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und die entlastende neurochirurgische Dekompression beim malignen Mediainfarkt. Zur Festlegung des weiteren therapeutischen Vorgehens ist die Sicherung der Diagnose und die Qualität der damit verbundenen Untersuchungen von entscheidender Bedeutung. Bei Unruhe des Patienten, insbesondere nach Akutereignis, muss nach Abschluss der klinischen Untersuchung eine Sedierung zur optimalen Durchführung einer zerebralen Bildgebung in Erwägung gezogen werden. Unter kontinuierlichem Monitoring und ständiger ärztlicher Überwachung wird eine Sedierung mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Propofol empfohlen. In bestimmten Situationen, insbesondere bei höhergradiger Bewusstseinsstrübung, erhöhtem Aspirationsrisiko und respiratorischer Insuffizienz des Patienten muss die Indikation zur Intubation gestellt werden.

Stroke Units (SU)

Die Versorgung von Schlaganfallpatienten auf einer geeigneten Überwachungsstation, der sogenannten Stroke Unit, zeigt eine deutliche Reduktion der Mortalitätsrate und verbessert das funktionelle Outcome nach Schlaganfall (95). In vielen wissenschaftlichen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Schlaganfallpatienten die eine intensive Versorgung auf einer Stroke Unit erhielten bessere Überlebenschancen hatten, schneller in ihre häusliche Umgebung zurückkehren konnten und sich schneller wieder selbstständig versorgen konnten (96). Stroke Units sind auf die Behandlung von Patienten mit Schlaganfall spezialisierte Stationen. In Deutschland werden sie nach den Empfehlungen der Deutschen Schlaganfall Gesellschaft (DSG) zertifiziert (97). Im Juni

des Jahres 2020 waren laut DSG 333 Stroke Units in Deutschland zertifiziert (17). Oftmals ist insbesondere in den ersten Stunden nach Auftreten des Akutereignisses eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten zu beobachten. Durch intensive medizinische Betreuung und Überwachung, Beeinflussung von potentiellen Risikofaktoren, wie beispielsweise der optimalen Blutdruckeinstellung und frühzeitige sowie intensive Mobilisation von Schlaganfallpatienten konnte eine Verbesserung des funktionellen Outcomes bei Patienten, welche auf einer Stroke Unit behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, welche auf einer allgemeinen neurologischen Station behandelt wurden, aufgezeigt werden (98). Patienten mit einem akuten Schlaganfall sollten daher zunächst auf eine Stroke Unit oder eine neurologische Intensivstation aufgenommen werden. Obligat ist die kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter über 24 h nach Akutereignis. Bei kritischem Anstieg des intrazerebralen Drucks, einer höhergradigen Bewusstseinsstörung oder einer respiratorischen Insuffizienz sollte der Patient auf eine neurologische Intensivstation aufgenommen werden.

Rekanalisierende Therapieverfahren

Bei Patienten mit akutem Schlaganfall unterscheidet man zwischen zwei Formen der rekanalisierenden Therapie: die systemische (medikamentöse) Thrombolyse und die mechanische Rekanalisation.

Lysetherapie mit rt-PA

Beim akuten Schlaganfall stellt die Lysetherapie mit rt-PA eine der effektivsten Behandlungsmethoden dar (99). Das Ziel der Thrombolysetherapie ist es, durch Rekanalisierung des betroffenen Gefäßes, eine Verbesserung der Durchblutung des bisher minderperfundierte Infarktareals und somit eine Reduktion der Infarktgröße zu erreichen. Der größte Nachteil ist dabei das Risiko einer symptomatischen, intrazerebralen Blutung in 3 - 10% aller Fälle nach systemischer Thrombolyse (19). Zur Thrombolyse werden Plasminogenaktivatoren verwendet. Dies sind Substanzen welche in die Fibrinolyse des Körpers eingreifen. Dabei wandeln sie das Proenzym Plasminogen in das proteolytische Plasmin um. Plasminogen befindet sich auch im wachsenden Thrombus. Durch Aktivierung ist das proteolytische Plasmin in der Lage quervernetztes Fibrin abzubauen. Durch Aktivierung des Plasminogens kommt es

jedoch nicht nur zu einer lokalen, sondern auch zu einer systemischen Fibrinolyse mit systemischen Wirkeffekten. Mittlerweile wurden 4 thrombolytische Substanzen in der Schlaganfalltherapie angewendet: Streptokinase, Urokinase, rt-PA und Prourokinase. Eine fünfte thrombolytische Substanz ist Tenecteplase, welche zwar eine höhere Fibrinspezifität und Wirkdauer als rt-PA aufweist (100), jedoch in Deutschland bisher nur in Phase – III- Studien Anwendung findet. Prourokinase und rt-PA sind zwei physiologische Aktivierungssysteme und werden bio- beziehungsweise gentechnisch gewonnen. Streptokinase und Urokinase sind exogene Plasminogenaktivatoren. Im Gegensatz zu rt-PA und Prourokinase weisen sie eine geringere Fibrinspezifität auf. Dadurch entstehen große Mengen an Fibrinolyseprodukten mit einer langwirksamen antikoagulatorischen Potenz. Urokinase und Prourokinase wurden in Untersuchungen lokal (arteriell) appliziert. Dies hat den Vorteil der zunächst angiographischen Dokumentation und Lokalisation des Gefäßverschlusses, bedeutet aber auch einen enormen zeitlichen, diagnostischen und personellen Aufwand. Viel verbreiteter ist daher die intravenöse Anwendung von rt-PA mit dem Nachteil der verstärkten systemischen Wirkweise. Zur Durchführung einer Thrombolyse ist eine eindeutige Indikationsstellung von enormer Bedeutung. Der Ausschluss einer intrazerebralen Blutung, eine vorangehende qualifizierte neurologische Untersuchung und der Ausschluss von Kontraindikationen ist hierbei die Grundvoraussetzung. rt-PA ist bisher nur für die Anwendung innerhalb von 4,5 h nach Symptombeginn zugelassen (101). Die Wirksamkeit von rt-PA wurde dabei durch eine multizentrische, randomisierte Studie nachgewiesen (ECASS 2008 European Cooperative Acute Stroke Study) (102, 103). Therapiert werden dürfen alle Patienten mit einem Lebensalter von über 18 Jahren nach Ausschluss von Kontraindikationen wie zum Beispiel dem Nachweis einer intrazerebralen Blutung, Antikoagulation mit Phenprocoumon, eine kurz zurückliegende Reanimation, eine kurz zurückliegende Punktion, Nachweis gastrointestinaler Ulzera in den vergangenen 3 Monaten, Neoplasien mit erhöhter Blutungsbereitschaft, schwere Lebererkrankungen, große Operationen oder Traumata in den vorangegangenen 3 Monaten, eine Thrombozytenzahl $<100.000/\text{mm}^3$, Hypo- oder Hyperglykämien. Aufgrund der fehlenden Plazentagängigkeit ist eine Schwangerschaft keine absolute Kontraindikation. Eine ausreichende Aufklärung des Patienten oder den bevollmächtigten Angehörigen über die Risiken und Nutzen der Lysetherapie sollte erfolgen.

Endovaskuläre mechanische Rekanalisation

Zudem kann therapeutisch versucht werden das beim ischämischen Schlaganfall betroffene verschlossene Gefäß des Gehirns vor Ort zu behandeln. Unter Zuhilfenahme von sogenannten Stent-Retrievern wird versucht den Thrombus, welcher den zerebralen Gefäßverschluss verursacht hat, mechanisch zu entfernen. Dieses Verfahren wird endovaskuläre, mechanische Rekanalisation oder auch kathetergestützte Rekanalisation genannt. Im Jahr 2008 wurden erstmals Thrombektomien unter Verwendung solcher Stent-Retriever durchgeführt. Verschiedene Studien wie beispielsweise die EXTEND I A Studie (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra – arterial trial), die SWIFT PRIME Studie (Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke) und die MR CLEAN Studie (A multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute Ischemic stroke in the Netherlands) konnten den positiven Effekt einer nach Thrombolyse zusätzlich erfolgten mechanischen Rekanalisation beim Schlaganfall aufzeigen. Hierbei erhielten Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall sowohl eine Thrombolyse mittels rt-PA als auch eine anschließende Thrombektomie. Es ergaben sich eine verbesserte Reperusionsrate, eine frühere neurologische Rehabilitation des Patienten sowie ein deutlich positiver Einfluss auf das funktionelle Outcome der Patienten (104-107). In einer 2015 veröffentlichten Aktualisierung der Gesamtleitlinie der „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalles“ wurde eine klare Therapieempfehlung für die mechanische Thrombektomie bei Patienten mit klinisch relevantem neurologischem Defizit und großem arteriellen Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf innerhalb eines Zeitfensters von 6 h nach erstmaligem Auftreten von Symptomen formuliert (108). Bei selektierten Patienten kann, nach neuesten Empfehlungen, die mechanische Thrombektomie auch später als 6 h nach Symptombeginn noch wirksam sein. So zeigten im Jahr 2018 zwei Studien (DAWN und DEFUSE 3) die Wirksamkeit einer mechanischen Thrombektomie, bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit großen Gefäßverschlüssen, auch noch in einem Zeitfenster von > 6 h bis < 24 h nach Symptombeginn auf (109, 110). Bei fehlenden Kontraindikationen sollten die Patienten innerhalb des 4,5 h Zeitfensters ergänzend eine Lysetherapie mit rt-PA erhalten (108).

Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure

Die Vorteile des therapeutischen Einsatzes von Acetylsalicylsäure (ASS) sind der geringe Kostenaufwand, die einfache Handhabung und Möglichkeit der oralen Darreichungsform sowie die geringe Anzahl an Nebenwirkungen. Es wird daher sehr häufig und weitverbreitet in der Schlaganfalltherapie angewendet (111, 112). In einer internationalen, randomisierten Studie (The International Stroke Trial) mit insgesamt 40.000 Patienten konnte durch die orale Gabe von ASS, innerhalb der ersten 48 h nach Symptombeginn, eine Reduktion der Morbidiäts- und Mortalitätsrate innerhalb der ersten 14 Tage nach Akutereignis erreicht werden (113). Der therapeutische und klinische Benefit gegenüber der systemischen Therapie ist jedoch gering (111).

Neurochirurgische Dekompression

Die dekompressive Kraniotomie bei raumfordernden supratentoriellen Infarkten kann die Mortalität nach Schlaganfall günstig beeinflussen. Die Entstehung eines raumfordernden Hirnödems nach akutem Schlaganfall tritt bei etwa 1% der Patienten mit supratentoriellen Infarkten innerhalb der ersten 2 - 5 Tage nach Akutereignis auf (114). Hofmeijer et al. konnten in einer 2009 veröffentlichten Studie eine Reduktion der Mortalität und Schwerbehinderung durch dekompressive Kraniotomie um 16% aufzeigen (115). Dabei war die dekompressive Therapie innerhalb von 48 h nach Symptombeginn erfolgt. Zu erwähnen ist jedoch, dass nur Patienten jünger als 60 Jahre in die Studie miteingeschlossen wurden. Nach Zusammenschluss der Daten von drei europäischen randomisierten Studien (HAMLET, hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction; DECIMAL, decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction; DESTINY, decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery) konnte ebenfalls der positive Einfluss einer frühzeitigen, neurochirurgischen Intervention nach akutem Schlaganfall auf das funktionelle Outcome und die Mortalitätsrate beschrieben werden (116).

4.1.9 Prognose

Die Hauptursache für die Mortalität innerhalb des ersten Jahres nach akutem Schlaganfallereignis ist eine neurologische Verschlechterung mit Beteiligung anderer Ursachen wie Sekundärinfektionen, beispielsweise als Folge von Aspiration. Spätere Todesfälle im Zusammenhang mit einem Schlaganfall erklären sich aufgrund von kardialen Ursachen oder Spätkomplikationen des Schlaganfalls (19, 117).

Die altersangepassten aktuellen Mortalitätsraten beim akuten Schlaganfall zeigen erfreulicherweise einen deutlichen Rückgang der Mortalität, sowohl bei Männern als auch bei Frauen (118). Etwa ein Viertel aller Patienten weisen 3 Monate nach Erstereignis schwere Einschränkungen im Alltag auf (Barthel Index < 60). 17 Prozent aller Patienten zeigen mittelschwere bis schwere Störungen (mRS 4 – 5) auf (10).

4.2 Akuter Schlaganfall und Anämie

4.2.1. Definition Anämie

Die Anämie ist nach WHO Kriterien durch einen Hämoglobinwert < 12 g/dl bei Frauen und < 13 g/dl bei Männern definiert (World Health Organisation 1968). Sie ist dabei ein entscheidender Faktor weltweiter Morbidität. Die Anämie ist dabei mit einer verminderten Sauerstofftransportkapazität und somit mit einer Leistungsminderung des Patienten und einer eingeschränkten Lebensqualität im höheren Lebensalter vergesellschaftet (119). Der negative Einfluss einer Anämie beziehungsweise erniedrigter Hämoglobinspiegel auf das funktionelle Outcome konnte mittlerweile in mehreren Studien, beispielsweise bei Patienten mit Herzerkrankungen, in der Viszeralchirurgie und in der älteren Bevölkerung nachgewiesen werden (120-123). In Bezug auf den Einfluss einer Anämie auf das funktionelle Outcome und die Mortalität nach einem Schlaganfall gibt es, im Vergleich dazu, bisher nur wenige Studien. Dabei liefern sie wichtiges Diskussionsmaterial zur Verbesserung der Therapiemaßnahmen beim akuten Schlaganfallereignis.

4.2.2 Aktueller Stand der Forschung

Die zerebrale Sauerstoffversorgung wird zum einen durch den zerebralen Blutfluss und zum anderen durch die arterielle Sauerstoffsättigung bestimmt (124). Letztere wird dabei primär durch das Sauerstofftransportprotein Hämoglobin bestimmt. Die Rolle des Hämoglobins als Sauerstofftransportprotein im Blut ist somit entscheidend für das Schicksal der Penumbra (4.1.5.1). Eine Anämie als Komorbidität bei Schlaganfallpatienten wurde dabei meist nur in einigen Fällen als Ursache für ein schlechtes Outcome nach akutem ischämischen Schlaganfall beschrieben (124, 125). Bestimmte Risikofaktoren, wie beispielsweise die arterielle Hypertonie oder auch der Einfluss des Blutzuckerspiegels auf das funktionelle Outcome, wurden bereits mehrfach untersucht. Entsprechende Therapiemaßnahmen in Bezug auf eine vorliegende arterielle Hypertonie oder den Blutzuckerspiegel zeigten jedoch oft keinen wesentlichen Einfluss auf das endgültige funktionelle neurologische Outcome (126). Daher ist es umso wichtiger andere potentielle Einflussfaktoren auf das funktionelle Outcome beim ischämischen Schlaganfall zu kennen und entsprechende Therapieoptionen zu testen.

Die bisherige Studienlage in Bezug auf die Anämie als Risikofaktor für ein schlechtes funktionelles Outcome nach Schlaganfall ist kontrovers. So konnte in mehreren Studien ein Einfluss sowohl erniedrigter als auch erhöhter Hämoglobin- und Hämatokritspiegel auf das funktionelle Outcome beim akuten Schlaganfall aufgezeigt werden (127, 128). Andere Studien sahen keinen Einfluss eines erniedrigten Hämoglobin- beziehungsweise eines erniedrigten Hämatokritspiegels auf das funktionelle Outcome und die Mortalität beim akuten Schlaganfall (129). Hierbei lag der Fokus bisher mehr auf dem Hämatokritwert, da dieser einen entscheidenden Einfluss auf die Blutviskosität hat. In jüngster Vergangenheit gewann jedoch die gegenteilige Meinung zunehmend an Gewicht. In einer wachsenden Anzahl klinischer Studien zur Korrelation einer Anämie mit dem funktionellen Outcome beim akuten Schlaganfall wird inzwischen die Hypothese vertreten, dass eine Anämie mit einer deutlich schlechteren Prognose hinsichtlich dem funktionellem Outcome und der Mortalität beim akuten Schlaganfall einhergeht (125, 130). In einer 2011 veröffentlichten Studie von Kimberley et al. konnte der Einfluss von Hämoglobin auf die Infarktgröße bei Schlaganfallpatienten nachgewiesen werden. Niedrige Hämoglobinwerte zeigten einen eindeutigen Einfluss

auf die Infarktgröße. Dabei ist der Mechanismus, in welcher Weise niedrige Hämoglobinwerte eine Zunahme der Infarktgröße bedingen, bisher noch völlig unklar.

Für eine vorbestehende Anämie prädisponierend erwiesen sich insbesondere die Faktoren höheres Lebensalter, renale Dysfunktion und hämorrhagische Schlaganfälle in der Vorgeschichte. Ein niedriger Hämoglobinwert oder eine Anämie kommen bei älteren Patienten sehr häufig vor, mit einer steigenden Inzidenz im höheren Lebensalter. In mehreren Studien konnte aufgezeigt werden, dass Schlaganfallpatienten häufig eine Anämie aufweisen. Schätzungsweise konnten bei jedem fünften Schlaganfallpatienten laborchemisch erniedrigte Hämoglobinwerte zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nachgewiesen werden (124, 131).

Dabei ist die Anämie häufig auch mit einer erhöhten Mortalitäts- und Hospitalisationsrate vergesellschaftet (131). Von besonderer Bedeutung scheint dabei der Verlauf der Blutbildparameter während des stationären Aufenthaltes zu sein. So konnte in einer Studie von Kellert et al. erstmalig aufgezeigt werden, dass sich eine, während des Klinikaufenthaltes bei thrombolysierten Patienten, entwickelnde Anämie oder sich verschlechternde Hämoglobin- und Hämatokritwerte, wesentlich auf die Infarktgröße auswirken und somit mit einem schlechteren Outcome und einer höheren Mortalität einhergehen (130). Eine mögliche Erklärung liegt in der Funktion des Hämoglobins als Energieversorger. Hämoglobin transportiert 98% des gesamten Sauerstoffs im Blut. Gesundes Hirngewebe ist in der Lage sehr niedrige Hämoglobinwerte, durch Kompensationsmechanismen wie die Erhöhung des zerebralen Blutflusses und eine folglich erhöhte Sauerstoffaufnahme, zu tolerieren. Bei ischämisch geschädigtem Hirngewebe scheinen diese Kompensationsmechanismen bereits bei höheren Hämoglobinspiegeln zu versagen (132). Dabei bleibt immer noch unklar, ob die Anämie eine Begleiterscheinung oder pathophysiologischer Ursprung eines schlechteren Outcomes und einer höheren Mortalität bei Schlaganfallpatienten ist. Es bleibt zunächst also noch weiterhin unklar ob die Anämie tatsächlich am Verlust der Penumbra und somit an der Infarktausdehnung involviert ist. Dabei wird die Anämie hier, wie auch in zahlreichen anderen Studien, immer als unabhängiger Prädiktor für eine höhere Mortalität gewertet.

4.3 Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es die Rolle von Hämoglobinwerten, insbesondere einer vorliegenden Anämie, bei Schlaganfallpatienten in Bezug auf das Infarktvolume und das funktionelle Outcome nach Schlaganfall zu analysieren.

In dieser Arbeit soll die Hypothese untersucht werden, ob niedrige, beziehungsweise fallende Hämoglobinwerte oder eine vorbestehende Anämie bei Schlaganfallpatienten einen Einfluss auf die Infarktgröße und das funktionelle Outcome nach Schlaganfall haben.

Hämoglobin ist das Schlüsselprotein des Körpers in Bezug auf Sauerstofftransport und Sauerstoffversorgung. Es kann somit einen wesentlichen Einfluss auf das Schicksal der Penumbra nach einem ischämischen Infarkt haben. Daher ist es wichtig die Bedeutung des Hämoglobins für das klinische Outcome von Schlaganfallpatienten zu verstehen. Dies könnte wichtige Hinweise für die Optimierung der Therapie von Schlaganfallpatienten liefern.

5 Material und Methoden

5.1 Patientenkollektiv

„1000plus“ ist eine seit dem Jahr 2009 bestehende prospektive Beobachtungsstudie, durchgeführt durch das Zentrum für Schlaganfallforschung der Charité Berlin am Campus Benjamin Franklin (CBF) (133). In Berlin erleiden etwa 36 Menschen pro Tag einen akuten Schlaganfall. Über den Zeitraum eines Jahres betrachtet ereignen sich allein im Raum Berlin insgesamt etwa 13.000 Schlaganfälle. Am CBF werden pro Tag etwa 3 und somit in einem Jahr etwa 1200 Patienten mit der Diagnose eines ischämischen Hirninfarktes oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) behandelt und etwa 200 Thrombolyse pro Jahr durchgeführt (Zahlen aus dem Jahr 2018, Berliner Schlaganfall Register (134)). Für die „1000plus“ Studie wurden Patienten rekrutiert, welche sich mit einem akuten zerebrovaskulären Ereignis innerhalb der ersten 24 h nach dem Auftreten erster Symptome, in der zentralen Notaufnahme vorgestellt haben. Der initiale Schweregrad beziehungsweise die initiale Ausprägung des Schlaganfalls wurden durch einen erfahrenen Neurologen mittels dem National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) festgelegt. Dies ist ein Scoresystem zur Beurteilung eines akuten Schlaganfalls und wird beispielsweise als Grundlage für die Indikationsstellung medikamentöser Therapieoptionen (zum Beispiel einer Thrombolysetherapie) herangezogen. Anschließend erfolgte bei jedem Schlaganfallpatienten die routinemäßige Durchführung einer Bildgebung mittels kranialer Magnetresonanztomographie (cMRT). Dabei wurde auch bei fehlender Einwilligungsfähigkeit des Patienten, entsprechend seines individuellen klinisch-therapeutischen Benefits, eine Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie durchgeführt um beispielsweise einen Selektionsbias bei aphasischen Patienten zu vermeiden. Die Studienteilnahme an „1000plus“ beziehungsweise die Datenerfassung erfolgte erst nach Zustimmung durch den Patienten oder durch eine zur Zustimmung rechtlich bevollmächtigte Person (133). Die Bildgebung mittels cMRT wurde an den Tagen 1, 2 sowie erneut einmalig im Zeitraum zwischen Tag 5 und 7 durchgeführt. Von zusätzlicher Bedeutung für die Studie waren die demographischen Daten der Patienten, kardiovaskuläre Risikofaktoren, eine etwaige Lysetherapie mit rtPA, die vollständige oder partielle Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes (Rekanalisation), die

Hausmedikation der Patienten sowie laborchemische Bestimmungen (Thrombozytenanzahl, Serumglukose und Serumkreatinin). Zusätzlich wurde bei jedem Patienten der initiale Hämoglobinwert und Hämatokritwert bei Vorstellung in der zentralen Notaufnahme, nach 24 h und auch in den folgenden Tagen durch den behandelnden Neurologen der Klinik, entsprechend des klinischen Verlaufes des Patienten, bestimmt. Eine Anämie wurde dabei nach WHO Kriterien definiert (Frauen Hb < 12 g/dl, Männer < 13 g/dl). Ein Abfall des Hämoglobinwertes wurde dabei als eine positive Differenz zwischen dem minimalen Hämoglobinwert während des stationären Aufenthaltes und dem Ausgangwert bei stationärer Aufnahme gewertet. Die Bestimmung des Hämatokritwertes war insofern von Bedeutung, als dass beispielsweise ein Verdünnungseffekt (durch Infusionen) als Ursache eines Hämoglobinabfalls, diesem zugeordnet werden konnte. In der hier vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 678 Patienten in einer retrospektiven Analyse der „1000plus“ Studie (133) untersucht, die aufgrund eines akuten Schlaganfalles am Campus Benjamin Franklin der Charité Berlin aufgenommen wurden und innerhalb des zugelassenen Zeitraumes eine systemische Thrombolysetherapie erhalten haben.

5.1.1 Einschlusskriterien

In die vorliegende Studie mit eingeschlossen wurden Patienten über 18 Jahre, welche sich über die Rettungsstelle mit einem in den vorangegangenen 24 h eingetretenen zerebrovaskulären Ereignis vorgestellt hatten, den MRT Eignungskriterien entsprachen und eine MRT – basierte Thrombolysetherapie erhalten hatten. Eine bildgebende Diagnostik erfolgte mittels der Sequenzen DWI (diffusion - weighted Imaging), PWI (perfusion - weighted Imaging) und FLAIR (Fluid - attenuated inversion recovery). Ein weiteres Einschlusskriterium stellte die vollständige Erhebung relevanter laborchemischer Parameter an Tag 0, 3 und 5 dar. Dazu gehörten die Bestimmungen von Hämoglobinwert, Hämatokritwert, Serumglukose, Thrombozytenanzahl und das Serumkreatinin als Nierenretentionsparameter.

5.1.2 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie gehörten Schwangerschaft bei weiblichen Patientinnen sowie die absoluten Kontraindikationen für eine Untersuchung

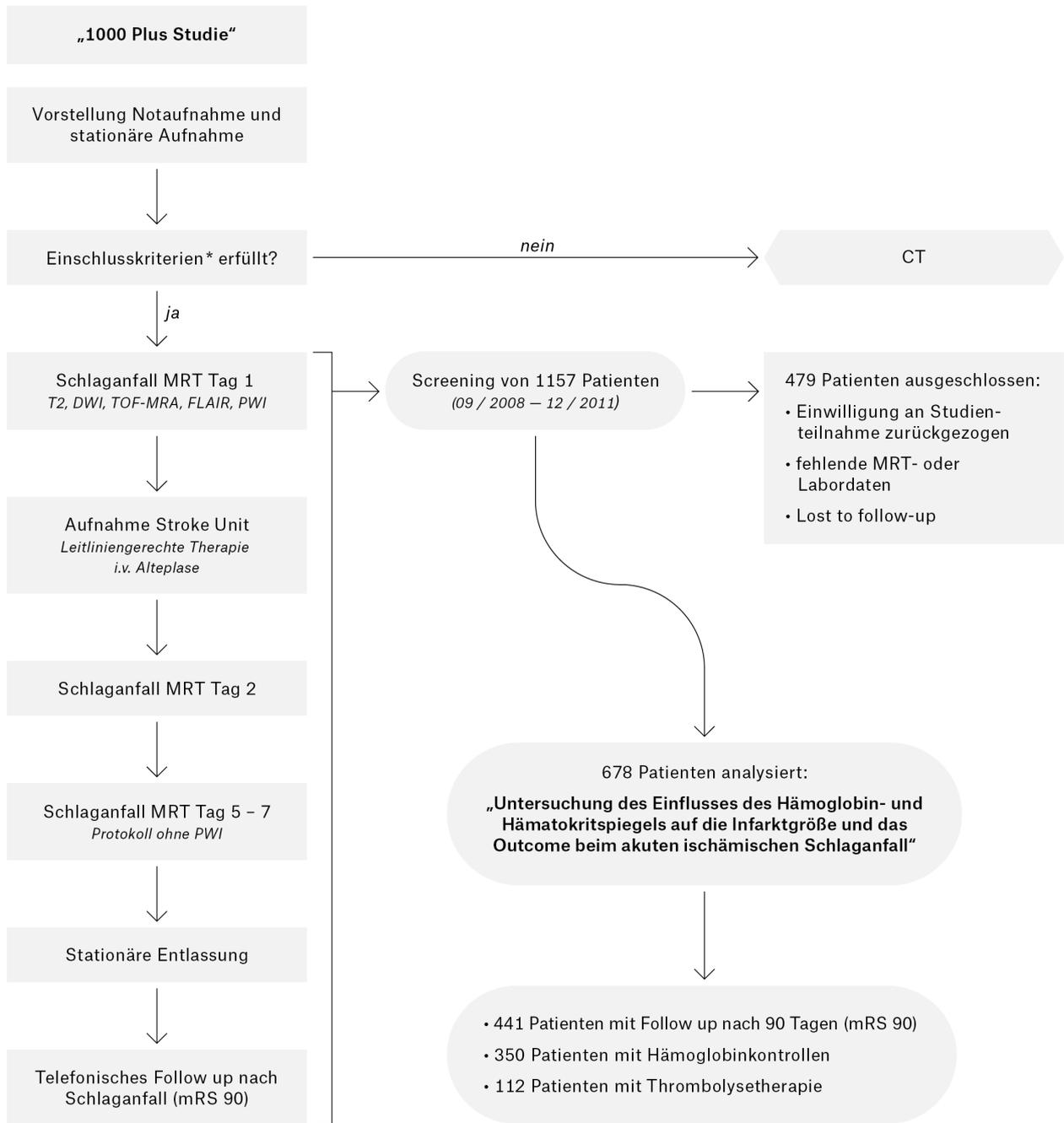
mittels Magnetresonanztomographie. Zu diesen absoluten Kontraindikationen gehören beispielsweise metallische Fremdkörper, Herzschrittmacher, Neurostimulatoren sowie Cochlear- und Okularimplantate.

5.1.3 Studienaufbau

In einer retrospektiven Analyse wurden Patienten untersucht, die auf Grund eines akuten Schlaganfalles am Campus Benjamin Franklin der Charité Berlin aufgenommen wurden und innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 h eine MRT-basierte Thrombolysetherapie erhalten haben. Von besonderem Interesse waren dabei:

- Das Alter und das Geschlecht der Patienten, sowie der Schweregrad des Schlaganfalls (durch die Erhebung des NIHSS Scores bestimmt), eine erfolgte Thrombolysetherapie sowie die vollständige oder partielle Rekanalisation (Wiedereröffnung) des betroffenen Gefäßes.
- Die Bestimmung laborchemischer Parameter wie der Hämoglobinwert, Hämatokritwert, Thrombozytenzahl, Serumglukose, Kreatinin am Tag der Aufnahme und den Tagen 3 und 5 nach Aufnahme des Patienten.
- Die Bestimmung des funktionellen Outcomes und der Mortalität nach 3 Monaten. Dabei erfolgte die Einstufung über die modifizierte Rankin Skala (mRS; 0-6 Punkte). Nach dieser unterteilt man in gutes (mRS \leq 2) und schlechtes Outcome (mRS \geq 3) sowie Tod des Patienten (mRS = 6).
- MRT-Befunde mit den Sequenzen DWI, PWI und FLAIR wurden zusammengetragen und die Infarkt volumina am Aufnahmetag und den Tagen 2 und 6 miteinander verglichen.

Grafik I. Flowchart zum Studienaufbau mit Auszügen aus „1000plus Studie“ (133)



*Einschlusskriterien:

Schriftliche Patienteneinwilligung (nicht erforderlich für Tag 1), Patientenalter ≥ 18 Jahre, Fehlende Kontraindikationen für MRT Diagnostik, < 24 h seit Symptombeginn

DWI = diffusion weighted imaging | TOF-MRA = time-of-flight Magnetresonanzangiographie | FLAIR = fluid attenuated inversion recovery
PWI = perfusion weighted imaging

Auszüge der Grafik 1 wurden teilweise aus „Hotter B, Pittl S, Ebinger M, Oepen G, Jegzentis K, Kudo K, et al. . Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. BMC Neurol. (2009)“ übernommen.

5.2 Das Schlaganfall MRT

Alle Untersuchungen wurden durch ein 3 Tesla MRT (*Magnetom Tim Trio*; Siemens AG, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Dieses wird am Zentrum für Schlaganfallforschung des Campus Benjamin Franklin der Charité Berlin allein zu klinischen Forschungszwecken verwendet (133). In einem entsprechenden MRT - Protokoll für Patienten mit einem akuten Schlaganfall wurde die Abfolge der Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie und den entsprechenden Sequenzen genau festgelegt. Zum Zeitpunkt der Aufnahme (Tag 1) und nach 24 h (Tag 2) erfolgte die T2 - gewichtete Darstellung zur Detektion intrazerebraler Blutungen sowie die Darstellung mittels DWI – Sequenz zur Eingrenzung des Infarktareals. Zusätzlich durchgeführt wurden die bildgebenden Darstellungen mittels Time – of – Flight - Magnetresonanzangiographie (Time - of –Flight - MRA) um Gefäßverschlüsse zu detektieren. Die FLAIR - Sequenz (Fluid Attenuated Inverse Recovery) wurde zusätzlich durchgeführt um mikroangiopathische Läsionen darzustellen und das Alter der entsprechenden Läsion festzustellen. Die zusätzliche Bildgebung mittels Perfusions - MRT diene dazu gefährdetes Hirngewebe darzustellen. Eine dritte Messung mit einem kürzeren Protokoll und Verzicht auf die Perfusionsmessung, wurde an den Tagen 5 - 7 nach Erstereignis durchgeführt. Diese diene insbesondere der Feststellung der endgültigen Infarktgröße mittels FLAIR (133). In der hier vorliegenden Arbeit sind insbesondere die diffusionsgewichtete Darstellung des Hirngewebes sowie die FLAIR Sequenz von entscheidender Bedeutung.

5.3 Die National Institutes of Health Stroke Skala

Die National Institutes of Health Stroke Skala (NIHSS) ist eine einfache und schnelle Beurteilungsmethode des neurologischen Defizits bei Schlaganfallpatienten welche in vielen klinischen Studien Anwendung findet. Hiermit lässt sich dieses strukturiert, im Rahmen der neurologischen Befunderhebung, feststellen. Die NIHSS dient somit der Früherkennung und Verlaufskontrolle des akuten Schlaganfalls und wird beispielsweise auch zur Indikationsstellung medikamentöser Therapieoptionen verwendet. Insgesamt werden 13 Parameter, wie beispielsweise der Bewusstseinsgrad des Patienten, Augenbewegungen, das Gesichtsfeld, die Motorik, Sensibilität und Sprache des Patienten bestimmt. Die Summe der Werte aus den jeweiligen Untersuchungen ergibt

maximal 42 Punkte. In der hier vorliegenden Studie wurde der NIHSS - Score an den Tagen 1, 2 und 5 - 7 direkt vor der Bildgebung mittels zerebraler Magnetresonanztomographie bestimmt.

5.4 Manuelle Delineation (Volumetrie) mit MRlcro

Die manuelle Delineation zur Volumenbestimmung geschädigter Hirnstrukturen ist aktuell immer noch der Goldstandard (135). Auch wenn diese Methode sehr zeitaufwendig und abhängig von der individuellen Erfahrung des Untersuchers ist, ist sie, im Vergleich zur halbautomatischen und vollautomatischen Delineation, eine verlässlichere und genauere Meßmethode im Rahmen der Bildgebung beim akuten Schlaganfall (136). In der hier vorliegenden Arbeit wurden die initiale Infarktgröße an Tag 1 und die Verlaufskontrollen an Tag 2 und 5 - 7 mit der Methode der manuellen Volumetrie bestimmt. Dabei wurden zum einen die DWI-Sequenzen an Tag 1 und 2 sowie die FLAIR-Verlaufskontrolle an Tag 5 - 7 vermessen. Zur manuellen Delineation wurde die freie Software MRlcro verwendet (www.mricro.com). MRlcro ist ein durch den Neuropsychologen Chris Rorden entwickeltes und im Januar 1999 veröffentlichtes Softwareprogramm mit welchem sich eine große Bandbreite von CT- und MRT-Bildern auf konventionellen Computersystemen wie Windows oder Linux darstellen lässt (137). Mit der fortgeschrittenen Version MRlcron lässt sich das Programm mittlerweile auch für Mac OS X der Apple Betriebssysteme anwenden. Darin lässt sich manuell mit Hilfe des Mauszeigers und speziellen Zeichenwerkzeugen das entsprechende Infarktareal darstellen und umzeichnen. Diese Region (ROI; „region of interest“) stellt sich dabei kontrastiert zur Umgebung dar. Dabei wird die region of interest (ROI) automatisch vermessen. Aus den sich hieraus ergebenden Daten lässt sich somit das Volumen des Infarktareales berechnen. Insgesamt wurden MRTs von insgesamt 678 Schlaganfallpatienten mittels manueller Delineation ausgewertet. Der Gewebsverlust wurde dabei als Differenz zwischen der Infarktgröße des Aufnahmetages der DWI Sequenzen und der FLAIR Sequenz des 6. Tages definiert. Die Infarktgrößen wurden dabei in 3 Gruppen unterteilt. Kleine Infarkte sind als Areale mit einem Volumen kleiner als 5 ml festgelegt. Mittlere Infarkte stellen sich mit einem Volumen von 5 – 30 ml dar. Als große Infarkte werden Infarktareaale mit einem Volumen größer als 30 ml bezeichnet.

5.5 Die modifizierte Rankin - Skala

Das funktionelle Outcome nach Schlaganfall wurde 90 Tage nach Akutereignis durch die modifizierte Rankin – Skala (mRS) erfasst. Die modifizierte Rankin - Skala ist eine gängige Skala zur Erfassung der Hilfsbedürftigkeit und der funktionellen Beeinträchtigung des Patienten (138). Auf einer metrischen Skala sind die Punktwerte 0 (gesunder Patient) bis 6 (Tod) festgelegt. Dazwischen liegen die verschiedenen Stufen einer Behinderung. In der vorliegenden Arbeit wurde eine gängige Vereinfachung der Skala durch Dichotomisierung in mRS 0 - 2 als unabhängiges funktionelles Outcome und mRS 3 - 5 als abhängiges funktionelles Outcome verwendet. Die Erfassung des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen erfolgte durch die ambulante, poststationäre Befragung der Patienten durch einen erfahrenen Neurologen, welcher zwar über die jeweilige Therapie des Patienten, nicht jedoch über die jeweiligen Hämoglobinwerte in Kenntnis war.

5.6 Statistische Analyse

In der statistischen Analyse wurde das Patientenkollektiv zunächst in 3 Patientengruppen aufgeteilt. Dabei wurde zwischen Patienten mit kleinen Infarkten (Infarktgröße < 5ml), Patienten mit Infarkten mittlerer Größe (Infarktgröße 5 - 30ml) und Patienten mit großen Infarkten (Infarktgröße > 30ml) in der zerebralen Magnetresonanztomographie unterschieden. Eine Anämie wurde nach den WHO Kriterien (Frauen Hämoglobinwert < 12 g/dl, Männer Hämoglobinwert < 13 g/dl) definiert.

Die Merkmale Geschlecht, Lebensalter, Infarktgröße an Tag 1 (DWI Tag 1), durchgeführte Thrombolysetherapie, die Rekanalisationsrate (eine vollständige oder partielle Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes), NIHSS Score, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit und die Einschränkung der funktionellen Belastbarkeit nach 90 Tagen (mRS) wurden von uns in diesen 3 Gruppen analysiert und miteinander verglichen. Zusätzlich wurden Patienten mit Anämie und Patienten ohne eine gleichzeitig bestehende Anämie miteinander verglichen. Hierzu wurden in Bezug auf die modifizierte Rankin Skala zur besseren Darstellung der verschiedenen Merkmale lineare Trendverfahren und ordinale

logistische Regressionsverfahren verwendet. Um Patienten mit einer Anämie mit Patienten ohne eine Anämie und deren Einfluss auf verschiedene Merkmale zu vergleichen, verwendeten wir den exakten Fisher-Test (benannt nach dem britischen Statistiker Ronald Aylmer Fisher) für kategorische Variablen. Der exakte Fisher-Test ist ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit in der Kontingenztafel und stellt im Gegensatz zum Chi-Quadrat Test keine Voraussetzungen an den Stichprobenumfang und liefert auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate. Man bezeichnet ihn als „exakt“, weil der p-Wert als Prüfgröße direkt berechnet wird. Bei kontinuierlichen Variablen verwendeten wir für die statistische Analyse den Mann-Whitney-U-Test. Dieser ist ein parameterfreier statistischer Test. Er dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen. Beispielsweise ob zwei unabhängige Verteilungen A und B (unbeeinflusst versus beeinflusst) zur selben Grundgesamtheit gehören. Die Differenz aus dem initialen Hämoglobinwert und dem niedrigsten Hämoglobinwert, welcher während des stationären Aufenthaltes der Patienten gemessen wurde, wurde von uns als positive Hämoglobindifferenz beziehungsweise Abfall des Hämoglobinwertes definiert. Auch dieses Merkmal wurde, als Veränderung des Hämoglobinspiegels während des stationären Aufenthaltes, mit in unsere statistischen Analysen einbezogen. Um einen sogenannten Schwellenwert (Cut-off) für den Hämoglobinwert zu finden wurde zusätzlich eine ROC-Analyse durchgeführt. ROC steht als Abkürzung für „Receiver Operating Characteristic“. Dies ist ein Begriff aus der Nachrichtentechnik und bedeutet Signalerkennung. Trägt man für jeden Schwellenwert den Anteil der falsch positiven Werte (1-Spezifität) gegen den Anteil der richtig positiven Werte (Sensitivität) in ein Koordinatensystem ein und verbindet diese Punkte miteinander erhält man die sogenannte ROC-Kurve. Zu dieser Analyse wurden die drei Infarkt volumina (kleine Infarkte < 5 ml, Infarkte mittlerer Größe 5 - 30 ml, große Infarkte > 30 ml) miteinander verglichen und in Korrelation zueinander gesetzt. Die endgültige Infarktgröße (tissue lost, definiert als FLAIR – DWI Tag 1) wurde in verschiedenen Modellen analysiert. Ergänzend zu einer univariaten Analyse des Einflusses einzelner Faktoren auf die endgültige Infarktgröße (tissue lost; Tabelle 5) wurde in einer ordinalen Regressionsanalyse die endgültige Infarktgröße (tissue lost) als ordinal skalierte Zielvariable untersucht (Tabelle 6). Eine ordinale Regression umfasst Modelle, deren zu untersuchende Variable ordinal skaliert ist. Dies bedeutet, dass die Abstände zwischen den Ausprägungen dabei nicht interpretierbar sind (zum Beispiel die Infarktgrößen klein < 5ml, mittel 5 - 30 ml und groß > 30 ml). Als

unabhängige Variablen wurden Merkmale verwendet, die zuvor in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die endgültige Infarktgröße gezeigt hatten. Da für einige Patienten keine Verlaufswerte des Hämoglobinspiegels dokumentiert wurden oder diese unvollständig waren führten wir ergänzend eine Sensitivitätsanalyse durch um zu prüfen ob diese fehlenden Messwerte einen Einfluss auf die Baseline- und Outcomeparameter hatten. Die gesamte statistische Auswertung, der dieser vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden Daten, erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS, Version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Software ist ein modular aufgebautes vielfach zur statistischen Analyse von Daten verwendetes Softwarepaket. Es ermöglicht das Datenmanagement mit umfangreichen graphischen und statistischen Datenanalysen mithilfe der gängigsten statistischen Verfahren. Als Signifikanzniveau wurde $p = 0,05$ festgelegt.

6. Ergebnisse

6.1 Allgemeine Charakteristika

Insgesamt wurden in unserer Datenbank des Zentrums für Schlaganfallforschung am Campus Benjamin Franklin der Charité Berlin 678 Schlaganfallpatienten, die im Rahmen eines akuten Schlaganfalles in den Jahren 2008 bis einschließlich 2011 eine Diagnostik mittels zerebraler Magnetresonanztomographie erhalten hatten, erfasst. Bei 506 der 678 Patienten handelte es sich dabei um das Erstereignis eines akuten Schlaganfalls. Neben der Infarktgröße an Tag 1 (DWI gewichtete Sequenz) und der Infarktgröße an Tag 6 (FLAIR Sequenz) wurden zusätzlich die Merkmale Geschlecht, Alter des Patienten, durchgeführte Thrombolyse mittels rt-PA, Rekanalisationsgrad (totale und partielle Rekanalisation), Schweregrad des Schlaganfalls nach der NIHSS Skala, Schweregrad der funktionellen Beeinträchtigung nach modifizierter Rankin Skala (mRS) 90 Tage nach Akutereignis und die aus der Anamnese der Patienten dokumentierten Komorbiditäten wie arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, koronare Herzerkrankung sowie vorangegangene transitorische ischämische Attacken (TIAs) oder Schlaganfälle in der Vorgeschichte in unsere Analyse miteinbezogen (Tabellen 1 und 2).

Bei den insgesamt 678 untersuchten Patienten (255 Frauen und 423 Männer) lag der durchschnittliche Hämoglobinwert initial bei 14,2 g/dl (\pm 1,7 SD). In diesem Zeitraum lagen der minimale Hämoglobinwert bei 6,8 g/dl und der maximale Hämoglobinwert bei 20,6 g/dl. Eine Anämie (definiert nach den WHO Kriterien) konnte zum Aufnahmezeitpunkt bei 85 untersuchten Patienten (12,5%) nachgewiesen werden. Der durchschnittliche Hämoglobinwert bei Patienten mit einer Anämie lag bei 11,29 g/dl (\pm 1,27 SD). Bei 350 aller untersuchten Patienten lagen Verlaufskontrollen des Hämoglobinwertes nach Akutereignis vor. Eine Veränderung des Hämoglobinspiegels im Sinne eines Abfalls während des stationären Aufenthaltes konnte bei 258 Patienten dokumentiert und somit bei etwa 38,05% aller untersuchten Patienten erfasst werden. Der durchschnittliche Abfall des Hämoglobinwertes lag bei 0,30 g/dl (\pm 0,46) während des stationären Aufenthaltes. Bei 31,3% der Patienten konnte mittels Magnetresonanztomographie ein verschlossenes Gefäß nachgewiesen werden.

Insgesamt wurde bei 112 Patienten (16,5%) eine Thrombolyse durchgeführt. Eine vollständige Rekanalisation (Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes) konnte in 49 Fällen erreicht werden. Es konnte ein Zusammenhang zwischen einem Hämoglobinabfall bei Schlaganfallpatienten und dem Schweregrad des ischämischen Insultes (medianer NIHSS 3 versus medianer NIHSS 2; $p < 0,031$) sowie bei Vorhofflimmern (28,3% versus 17,4%; $p = 0,05$) aufgezeigt werden. Bei etwa 340 Patienten konnten vollständige Daten bezüglich des Infarktwachstums erhoben werden. Es wurden dabei 3 Patientengruppen unterschieden: Patienten mit geringem (< 5 ml), mittlerem (5 - 30 ml) und großem (> 30 ml) Gewebeverlust. Die mittlere Infarktgröße an Tag 1 des stationären Aufenthaltes lag bei 6,58 ml ($\pm 17,14$ SD). An Tag 6 (FLAIR Sequenz) lag die mittlere Infarktgröße bei 16,1 ml ($\pm 37,45$ SD). Dabei lag der durchschnittliche Gewebsverlust bei 9,40 ml ($\pm 27,2$ SD).

Tabelle 1. Allgemeine Charakteristika I

Demographische Merkmale		n = 678
Alter in Jahre ($\bar{x} \pm SD$)		68.9 (± 13.18)
Lebensjahre (min. – max.)		19 – 95
Geschlecht männlich n (%)		423 (62.4%)
Laborchemische Merkmale		
Anämie n (%)		85 (12.5%)
Hb-Wert bei Anämie ($\bar{x} \pm SD$)		11.29 g/dl (± 1.27)
Hb-Wert initial ($\bar{x} \pm SD$)		14.20 g/dl (± 1.7)
Hb-Abfall n = 258		0.303 g/dl (± 0.46)
Anamnestische Daten		
Arterieller Hypertonus n (%)		513 (75.7%)
Hyperlipidämie n (%)		392 (57.8%)
Diabetes mellitus n (%)		174 (25.7%)
Vorhofflimmern n (%)		155 (22.9%)
Koronare Herzerkrankung n (%)		106 (15.6%)
Erstes Schlaganfallereignis n (%)		506 (74.6%)
Vorheriges Schlaganfallereignis n (%)		172 (25.4%)
Klinischer Schweregrad		
NIHSS Median (IQR) n = 674 ⁽¹⁾		3.0 (1.0 – 6.0)
mRS 90 ($\bar{x} \pm SD$) n = 441 ⁽²⁾		1.41 (± 1.66)
<p><i>Hb = Hämoglobin NIHSS = National Institutes of Health stroke scale Anämie: Männer Hb <13 g/dl, Frauen Hb <12 g/dl</i></p> <p><i>Hb Abfall: Initialer Hb-Wert minus minimaler Hb-Wert ⁽¹⁾ Bei 4 Patienten nicht dokumentiert</i></p> <p><i>⁽²⁾ Bei 237 Patienten nicht dokumentiert</i></p>		

Tabelle 2. Allgemeine Charakteristika II

Radiologische Merkmale	
Infarktgröße DWI Tag 1 ⁽¹⁾ MW ± SD n = 506	6.58 ml (± 17.14)
Infarktgröße DWI Tag 6 ⁽²⁾ MW ± SD n = 3	24.02 ml (± 28.11)
Infarktgröße FLAIR Day 6 ⁽³⁾ MW ± SD n = 343	16.13 ml (± 37.45)
Infarktwachstum ⁽⁴⁾ (FLAIR Tag 6 - DWI Tag 1) MW ± SD n = 340	9.40 ml (± 27.2)
Lyse	
Lyse ja n (%) ⁽⁵⁾	112 (16.5%)
Vollständige Rekanalisation ja n (%) ⁽⁶⁾	49 (7.2%)
Partielle Rekanalisation ja n (%) ⁽⁷⁾	50 (7.4%)
<p><i>(1) Bei 173 Patienten nicht dokumentiert (2) Bei 675 Patienten nicht dokumentiert (3) Bei 335 Patienten nicht dokumentiert</i> <i>(4) Bei 338 Patienten nicht dokumentiert (5) Bei 1 Patient nicht dokumentiert (6) Bei 465 Patienten nicht dokumentiert</i> <i>(7) Bei 628 Patienten nicht dokumentiert</i></p>	

Im Folgenden wurde in einer univariaten Analyse zunächst der Zusammenhang einer Anämie mit einzelnen Merkmalen bei Schlaganfallpatienten untersucht. Anschließend betrachteten wir den Einfluss eines Abfalls des Hämoglobinspiegels während des stationären Aufenthaltes auf verschiedene Merkmale der Patienten insbesondere auf die endgültige Infarktgröße.

6.2 Univariate Analyse über den Einfluss einer Anämie auf verschiedene Merkmale

In einer ersten univariaten Analyse wurde der Zusammenhang einer Anämie der Patienten mit den einzelnen Merkmalen Geschlecht, Lebensalter, Infarktgröße an Tag 1 (DWI gewichtete Sequenz), Rekanalisation nach Lysetherapie, Schweregrad des Schlaganfalls nach NIHSS, Schweregrad der funktionellen Beeinträchtigung nach modifizierter Rankin Skala (mRS), sowie die für einen Schlaganfall prädisponierenden Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern und der Einfluss von transitorischen ischämischen Attacken (TIAs) oder Schlaganfällen in der Vorgeschichte der Patienten untersucht. Zusätzlich wurde der Einfluss einer Anämie auf die endgültige Infarktgröße (definiert als FLAIR Tag 6 – DWI Tag 1) dargestellt.

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme waren 85 von insgesamt 678 Schlaganfallpatienten von einer Anämie betroffen. Der durchschnittliche Hämoglobinwert lag dabei bei 11,29 g/dl ($\pm 1,27$ SD). Von den anämischen Schlaganfallpatienten waren 57,6% männlich und 42,4% weiblich. In der Gruppe der nicht-anämischen Schlaganfallpatienten waren 374 männlich (63,1%) und 219 weiblich (36,9%). Wie in Tabelle 3 dargestellt, konnte mit einem Signifikanzwert (p-Wert) von 0,340 kein Zusammenhang zwischen dem jeweiligen Geschlecht der Schlaganfallpatienten und dem Vorliegen einer Anämie nachgewiesen werden. Das mittlere Lebensalter der Patienten mit einer Anämie lag bei 77 Jahren (Interquartilenabstand = IQR 70,0-83,0). Im Vergleich dazu lag das Durchschnittsalter bei Patienten ohne eine Anämie bei 69 Jahren (IQR 59,0 - 78,0). Schlaganfallpatienten mit einer Anämie hatten ein signifikant höheres durchschnittliches Lebensalter als Patienten ohne eine Anämie. Mithilfe des Mann – Whitney – U - Tests konnte ein p-Wert $< 0,001$ ermittelt werden (siehe Tabelle 3). Es konnte somit univariat ein signifikanter Zusammenhang eines höheren Lebensalters und einer Anämie bei Schlaganfallpatienten aufgezeigt werden. In Bezug auf den initialen Schweregrad der Erkrankung (NIHSS) zeigte sich in der Patientengruppe mit Anämie ein medianer NIHSS von 3,0 (IQR 1,0-7,0). In der Vergleichsgruppe ohne Anämie war der NIHSS initial mit einem medianen Wert von 2,0 (IQR 1,0-5,0) etwas niedriger (Tabelle 3). Mit einem p - Wert von 0,031 konnte somit zusätzlich ein signifikanter Zusammenhang einer Anämie mit dem initialen Schweregrad des Schlaganfalles dargestellt werden. Bei

Betrachtung des Einflusses einer Anämie auf die Infarktvolumina an Tag 1 des stationären Aufenthaltes (DWI gewichtete Sequenz) zeigte sich jedoch kein relevanter Unterschied der Infarktvolumina an Tag 1 zwischen Patienten mit einer Anämie und Patienten ohne eine Anämie. Auch in Bezug auf den Einfluss einer Anämie auf die Rekanalisationsrate nach Thrombolyse konnte kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden (Tabelle 3). Die Analyse des Einflusses einer Anämie auf das funktionelle Outcome, bewertet nach der modifizierten Rankin Skala (mRS), ergab keinen eindeutigen Einfluss einer Anämie auf das funktionelle Outcome. Auch in Bezug auf die endgültige Infarktgröße (definiert als FLAIR Tag 6 – DWI Tag 1) konnte kein Einfluss einer Anämie auf die jeweiligen Infarktvolumina-Gruppen (< 5ml, 5 - 30ml, > 30 ml) aufgezeigt werden. Zusätzlich wurde der Zusammenhang einer Anämie mit verschiedenen, für einen Schlaganfall prädisponierenden Risikofaktoren, in der Vorgeschichte der Patienten untersucht. Dazu zählen die arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern. Ebenfalls untersucht wurde der Zusammenhang einer, in der Vorgeschichte des Patienten dokumentierten, transitorischen ischämischen Attacke (TIA) oder eines Schlaganfalls und dem Bestehen einer Anämie. Es konnte jeweils kein signifikanter Zusammenhang der jeweiligen Komorbidität und einer gleichzeitig bestehenden Anämie nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3).

Zusammenfassend hatten ältere Schlaganfallpatienten also signifikant häufiger eine Anämie. Patienten mit Schlaganfall und Anämie waren im Vergleich zu Patienten mit Schlaganfall ohne eine Anämie durchschnittlich 8 Jahre älter. Zum anderen konnte ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Anämie und dem initialen Schweregrad des Schlaganfalles aufgezeigt werden. Anämische Schlaganfallpatienten waren schwerer betroffen (NIHSS 3,0 versus 2,0). In Bezug auf das Geschlecht der Patienten, der initialen und der endgültigen Infarktgröße, einer Rekanalisation nach Thrombolyse, dem funktionellen Outcome (mRS) nach 90 Tagen sowie den prädisponierenden Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und koronare Herzerkrankung oder einem Schlaganfallereignis in der Vorgeschichte der Patienten konnte kein Zusammenhang mit einer Anämie aufgezeigt werden.

Tabelle 3. Univariate Analyse Anämie

Anämie	Ja n = 85	Nein n = 593	p
Geschlecht männlich n (%)	49 (57.6)	374 (63.1)	0.340 ^b
Alter Median (IQR)	77.0 (70.0 – 83.0)	69.0 (59.0 – 78.0)	< 0.001 ^a
DWI Day 1 Median (IQR) ⁽¹⁾	0.73 (0.3 – 5.0)	0.8 (0.3 – 4.0)	0.924 ^a
Lyse ja n (%) ⁽²⁾	13 (15.5)	99 (16.7)	0.876 ^a
Rekanalisation ja n (%) ⁽³⁾	5 (19.2)	44 (23.5)	0.805 ^b
Rekanalisation nach Lyse ja n (%) ⁽⁴⁾	4 (44.4)	19 (39.6)	1.000 ^b
<i>n</i> = 112			
NIHSS Median (IQR) ⁽⁵⁾	3.0 (1.0 – 7.0)	2.0 (1.0 – 5.0)	0.031 ^a
Arterielle Hypertonie ja n (%)	60 (70.6)	453 (76.4)	0.279 ^b
Hyperlipidämie ja n (%)	42 (49.4)	350 (59.0)	0.101 ^b
Diabetes mellitus ja n (%)	21 (24.7)	153 (25.8)	0.895 ^b
Vorhofflimmern ja n (%)	24 (28.2)	131 (22.1)	0.215 ^b
Vorheriger Schlaganfall ja n (%)	28 (32.9)	144 (24.3)	0.109
KHK ja n (%)	11 (12.9)	95 (16.0)	0.526 ^b
mRS 90 n (%) ⁽⁶⁾			0.335 ^c
0 – 2	41 (73.2)	299 (77.7)	
3 – 5	11 (19.6)	70 (18.2)	
6	4 (7.1)	16 (4.2)	
Infarktgröße n (%) ⁽⁷⁾			0.834 ^c
< 5 ml	33 (76.7)	217 (73.1)	
5 – 30 ml	6 (14.0)	57 (19.2)	
> 30 ml	4 (9.3)	23 (7.7)	

DWI = diffusion weighted imaging | NIHSS = National Institutes of Health stroke scale | KHK = koronare Herzkrankheit
mRS = modified Rankin Scale | FLAIR = fluid attenuated inversion recovery | ^a Mann-Whitney-U Test
^b Fishers exakter Test | ^c Chi² Test linear by linear | ⁽¹⁾ Bei 173 Patienten nicht dokumentiert
⁽²⁾ Bei 1 Patient nicht dokumentiert | ⁽³⁾ Bei 465 Patienten nicht dokumentiert | ⁽⁴⁾ Bei 55 Patienten nicht dokumentiert
⁽⁵⁾ Bei 4 Patienten nicht dokumentiert | ⁽⁶⁾ Bei 237 Patienten nicht dokumentiert | ⁽⁷⁾ Bei 338 Patienten nicht dokumentiert

6.3 Univariate Analyse über den Zusammenhang eines Hämoglobinabfalls während des stationären Aufenthaltes mit einzelnen Merkmalen

In einer zweiten univariaten Analyse wurde der Zusammenhang zwischen einem Abfall des Hämoglobinspiegels im Verlauf des stationären Aufenthaltes und den einzelnen Merkmalen Geschlecht, Lebensalter, Infarktgröße an Tag 1 (DWI Tag 1), Rekanalisation des betroffenen Hirngefäßes nach erfolgter Thrombolyse, Schweregrad des Schlaganfalls nach NIHSS, Schweregrad der funktionellen Beeinträchtigung nach modifizierter Rankin Skala (mRS) sowie die, aus der Krankengeschichte der Patienten erhobenen, für einen Schlaganfall prädisponierenden Risikofaktoren, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung und Vorhofflimmern sowie vorangegangenen ischämischen Hirninfarkten oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) untersucht (Tabelle 4). Der Abfall des Hämoglobinspiegels wurde dabei als positive Differenz zwischen dem bei stationärer Aufnahme laborchemisch bestimmten Hämoglobinwert und dem niedrigsten, während des stationären Aufenthaltes gemessenen Hämoglobinwerts, definiert. Insgesamt wurden für diese Analyse 350 Schlaganfallpatienten untersucht von denen 258 Patienten (73,7%) einen Hämoglobinabfall während des stationären Aufenthaltes aufwiesen. Bei 92 Patienten (26,3%) konnte kein Abfall des Hämoglobinspiegels während des stationären Aufenthaltes dokumentiert werden. In Bezug auf das Lebensalter und Geschlecht konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang mit dem Verlauf des Hämoglobinspiegels während des stationären Aufenthaltes nachgewiesen werden (Tabelle 4). Zusätzlich wurde der Zusammenhang eines Hämoglobinabfalles und der initialen Infarktgröße analysiert (DWI Sequenz Tag 1). Es konnte rechnerisch ein p-Wert von 0,556 ermittelt werden, so dass auch hierbei kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der initialen Infarktgröße und einem Hämoglobinabfall während des stationären Aufenthaltes nachgewiesen werden konnte. In Hinblick auf eine erfolgte Thrombolyse mit rt-PA konnte jedoch festgestellt werden dass 63 Patienten nach Thrombolyse eine positive Hämoglobindifferenz, also einen relevanten Hämoglobinabfall während des stationären Aufenthaltes aufwiesen. Lediglich 11 thrombolysierte Patienten hatten keinen relevanten Hämoglobinabfall. Berechnet wurde ein p-Wert von 0,011. Es zeigte sich somit ein deutlicher Zusammenhang einer bei einem akutem Schlaganfall durchgeführten Thrombolyse und dem Verlauf des Hämoglobinspiegels während des stationären Aufenthaltes. Patienten

der Gruppe mit entsprechendem Hämoglobinabfall während des stationären Aufenthaltes hatten häufiger eine Thrombolyse erhalten als Patienten der Vergleichsgruppe ohne relevanten Hämoglobinabfall (siehe Tabelle 4). Desweiteren konnte ein signifikanter Zusammenhang eines Hämoglobinabfalls mit dem initialen Schweregrad des Schlaganfalles, bestimmt mit Hilfe des NIHSS, aufgezeigt werden. So ließ sich bei Patienten mit einem eindeutigen Hämoglobinabfall während des stationären Aufenthaltes ein mittlerer NIHSS Score von 4,0 (IQR 1,3-8,0) nachweisen. Patienten in der Vergleichsgruppe (ohne einen signifikanten Hämoglobinabfall) zeigten einen medianen NIHSS Score von 2,0 (IQR 1,0 – 4,0). Der mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ermittelte Signifikanzwert p lag bei 0,001. Ähnlich wie in der vorherigen Analyse wurde auch der Zusammenhang der, für einen akuten Schlaganfall prädisponierenden und anamnestisch in der Krankengeschichte dokumentierten, Komorbiditäten arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und koronare Herzerkrankung mit dem Verlauf des Hämoglobinspiegels während des stationären Aufenthaltes untersucht. Hierbei konnte in Bezug auf ein gleichzeitig bestehendes Vorhofflimmern ein signifikanter Zusammenhang mit einem relevanten Hämoglobinabfall während des stationären Aufenthaltes aufgezeigt werden (Tabelle 4). So litten 73 der 258 (28,3%) Patienten mit einem Abfall des Hämoglobinwertes während des stationären Aufenthaltes an einem gleichzeitig bestehenden Vorhofflimmern. In der Vergleichsgruppe konnte bei nur 16 von 92 (17,4%) der Patienten ein gleichzeitig bestehendes Vorhofflimmern dokumentiert werden. Mit Hilfe des exakten Fisher-Tests konnte ein p -Wert von 0,050 ermittelt werden (Tabelle 4). Auffällig war in dieser zweiten Analyse, dass 131 (50,8%) der Patienten mit einem eindeutigen Hämoglobinabfall gleichzeitig an einer Hyperlipidämie in der Vorgeschichte erkrankt waren. In der Vergleichsgruppe ohne Abfall des Hämoglobinspiegels litten 58 von 92 Patienten (63%) unter einer gleichzeitig bestehenden Hyperlipidämie. Der ermittelte Signifikanzwert p lag dabei bei 0,051 womit sich ein Trend bezüglich eines Zusammenhanges einer Hyperlipidämie und dem Abfall des Hämoglobinspiegels aufzeigen lässt. Betrachtet man in Tabelle 4 den Zusammenhang einer gleichzeitig bestehenden arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus, einer koronaren Herzerkrankung und Schlaganfallereignissen in der Vorgeschichte der Patienten mit dem Verlauf des Hämoglobinspiegels der Patienten während des stationären Aufenthalts konnte kein signifikanter Einfluss der jeweiligen Komorbidität auf den Verlauf des Hämoglobinspiegels aufgezeigt werden. Die Analyse des Einflusses einer Anämie auf

das funktionelle Outcome, bewertet nach der modifizierten Rankin Skala (mRS), ergab bei Patienten mit relevantem Hämoglobinabfall keinen deutlichen Einfluss auf das funktionelle Outcome nach Schlaganfall. Auch in Hinblick auf die endgültige Infarktgröße ergab sich in der Patientengruppe mit kleinen, endgültigen Infarktdemarkierungen (< 5ml), aber auch bei den Patienten mit mittelgroßen (5 - 30 ml) und großen Infarktarealen (> 30 ml) kein relevanter Zusammenhang mit einem Abfall des Hämoglobinspiegels während des stationären Aufenthaltes (Tabelle 4).

Zusammenfassend lässt sich in dieser zweiten univariaten Analyse ein potentieller Zusammenhang zwischen einer, nach akutem Schlaganfallereignis erfolgten, Thrombolyse und dem Abfall des Hämoglobinspiegels während des stationären Aufenthaltes aufzeigen. Auch in Bezug auf den initialen Schweregrad des Schlaganfalles nach NIHSS konnte ein Zusammenhang mit einer positiven Hämoglobindifferenz im stationären Verlauf dargestellt werden. So konnte bei Patienten mit einem Abfall des Hämoglobinspiegels während des stationären Aufenthaltes ein initial größerer Schweregrad des Schlaganfalls nach NIHSS ermittelt werden. Zusätzlich konnte eine Assoziation von Vorhofflimmern auf den Verlauf des Hämoglobinspiegels dargestellt werden. Bei Patienten mit einem relevanten Abfall des Hämoglobinspiegels konnte häufiger die gleichzeitig bestehende Nebendiagnose eines Vorhofflimmerns dokumentiert werden als in der Vergleichsgruppe ohne relevanten Abfall des Hämoglobinwertes. In Bezug auf die anderen für einen akuten Schlaganfall prädisponierenden Risikofaktoren konnte kein Zusammenhang mit dem Abfall des Hämoglobinspiegels aufgezeigt werden. Auch in Bezug auf das funktionelle Outcome (mRS), die initiale Infarktgröße (DWI gewichtete Sequenz), die endgültige Infarktgröße nach akutem Schlaganfallereignis, das Lebensalter und Geschlecht der Schlaganfallpatienten und der Rekanalisation nach Lyse konnte kein Einfluss auf den Verlauf des Hämoglobinspiegels während des stationären Aufenthaltes der Patienten nachgewiesen werden (Tabelle 4).

Tabelle 4. Univariate Analyse Hämoglobinabfall

Hämoglobinabfall	Ja n = 258	Nein n = 92	p
<i>Positive Differenz (initial Hb - min Hb FU)</i>			
Geschlecht männlich n (%)	162 (62.8)	65 (70.7)	0.204 ^b
Alter (Ø ± SD)	70.0 ± 13.6	67.9 ± 12.7	0.142 ^a
DWI Day 1 Median (IQR) ⁽¹⁾	1.0 (0.3 – 7.7)	1.0 (0.2 – 5.8)	0.556 ^a
Lyse ja n (%) ⁽²⁾	63 (24.5)	11 (12.0)	0.011 ^b
Rekanalisation ja n (%) ⁽³⁾	25 (25.8)	5 (21.7)	0.794 ^b
Rekanalisation nach Lyse ja n (%) ⁽⁴⁾	17 (45.9)	1 (33.3)	1.000 ^b
<i>n = 112</i>			
NIHSS Median (IQR) ⁽⁵⁾	4.0 (1.3 – 8.0)	2.0 (1.0 – 4.0)	< 0.001 ^a
Arterielle Hypertonie ja n (%)	202 (78.3)	63 (68.5)	0.066 ^b
Hyperlipidämie ja n (%)	131 (50.8)	58 (63.0)	0.051 ^b
Diabetes mellitus ja n (%)	64 (24.8)	18 (19.6)	0.390 ^b
Vorhofflimmern ja n (%)	73 (28.3)	16 (17.4)	0.050 ^b
Vorheriger Schlaganfall ja n (%)	69 (26.7)	24 (26.1)	1.000 ^b
KHK ja n (%)	35 (13.6)	16 (17.4)	0.391 ^b
mRS 90 n (%) ⁽⁶⁾			0.518 ^c
0 – 2	131 (77.5)	48 (77.4)	
3 – 5	26 (15.4)	13 (21.0)	
6	12 (7.1)	1 (1.6)	
Infarktgröße n (%) ⁽⁷⁾			0.660 ^c
< 5 ml	90 (65.7)	31 (67.4)	
5 – 30 ml	27 (19.7)	10 (21.7)	
> 30 ml	20 (14.6)	5 (10.9)	

*Hb = Hämoglobin | FU = follow-up | DWI = diffusion weighted imaging | NIHSS = National Institutes of Health stroke scale
KHK = koronare Herzkrankheit | mRS = modified Rankin Scale FLAIR = fluid attenuated inversion recovery
^a Mann-Whitney-U Test | ^b Fishers exakter Test | ^c Chi² Test linear by linear | ⁽¹⁾ Bei 76 Patienten nicht dokumentiert
⁽²⁾ Bei 1 Patient nicht dokumentiert | ⁽³⁾ Bei 230 Patienten nicht dokumentiert | ⁽⁴⁾ Bei 55 Patienten nicht dokumentiert
⁽⁵⁾ Bei 2 Patienten nicht dokumentiert | ⁽⁶⁾ Bei 119 Patienten nicht dokumentiert | ⁽⁷⁾ Bei 167 Patienten nicht dokumentiert*

6.4 Univariate Analyse des Einflusses einzelner Faktoren auf die endgültige Infarktgröße nach akutem Schlaganfall – inklusive Anämie und Hämoglobinabfall

In einer weiteren Analyse wurde der Einfluss einzelner Faktoren auf die endgültige Infarktgröße nach akutem Schlaganfallereignis untersucht (FLAIR Tag 6 – DWI Tag 1). Hierzu wurden die vollständigen Daten von 340 Patienten aus unserer Datenbank analysiert. Davon waren 219 Patienten männlich und 121 Patienten weiblich. Zu dieser Analyse wurden 3 zu vergleichende Infarkte (klein < 5 ml, mittel 5 - 30 ml, groß > 30 ml) festgelegt (Tabelle 5). 250 Patienten wiesen dabei in der Magnetresonanztomographie kleine (< 5ml), 63 Patienten mittelgroße (5 - 30ml) und 27 Patienten große Infarktareale (> 30ml) auf. Das mediane Lebensalter der Schlaganfallpatienten war in allen Patientengruppen ähnlich. So lag das durchschnittliche Lebensalter aller untersuchten Patienten bei 72 Jahren (IQR 60,3 - 80,0). Insgesamt konnte kein Einfluss des Lebensalters auf die Infarktgröße aufgezeigt werden (p-Wert 0,953). In Bezug auf das Geschlecht der Patienten zeigte sich ein Überwiegen des männlichen Geschlechts. Es konnte jedoch kein Zusammenhang des Geschlechts mit einem Verlust von funktionellem Hirngewebe nachgewiesen werden (p-Wert 0,907). Insgesamt erhielten 274 der 340 (80,6%) untersuchten Schlaganfallpatienten eine Lysetherapie. Hierbei zeigte sich, dass in der Patientengruppe mit großen Hirninfarkten 14 von 27 Patienten (51,9 %) eine Thrombolyse erhalten hatten. In der Gruppe mit kleinen Infarkten hatten nur 35 von 250 Patienten (14,0%) eine Thrombolyse erhalten. In der Gruppe mit mittelgroßen Infarkten waren es 17 von 63 Patienten (27,0%). In der Gruppe mit großen Infarkten hatten mehr als die Hälfte aller Patienten eine Thrombolyse erhalten. Hier konnte ein signifikanter Zusammenhang einer Thrombolyse und der endgültigen Infarktgröße mit einem Signifikanzwert von 0,001 nachgewiesen werden. Zusätzlich wurde der initiale Hämoglobinwert und der Hämatokritspiegel nach einem akuten Schlaganfallereignis und der Zusammenhang mit der endgültigen Infarktgröße untersucht. Betrachtet man alle 3 Patientengruppen, so zeigte sich ein durchschnittlicher initialer Hämoglobinwert von 14,3 g/dl (\pm 1,7) und ein durchschnittlicher Hämatokritwert von 0,42 (IQR 0,40 - 0,44). Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen konnten nicht nachgewiesen werden (Tabelle 5). Zusätzlich wurde der Einfluss eines Hämoglobinabfalls während des stationären Aufenthaltes auf die endgültige Infarktgröße nach akutem Schlaganfall untersucht. Der Hämoglobinabfall wurde dabei, wie in Analyse 2 zuvor beschrieben, als positive Differenz zwischen dem

initialen Hämoglobinwert bei stationärer Aufnahme und dem niedrigsten Hämoglobinwert, welcher während des stationären Aufenthaltes gemessen wurde, definiert. Der mittlere Hämoglobinabfall lag bei 0,5 g/dl ($\pm 1,0$). Dabei konnte der größte Hämoglobinabfall mit 1,3 g/dl ($\pm 1,3$ SD) in der Patientengruppe mit großen Hirninfarkten nachgewiesen werden. In der Gruppe mit kleinen Hirninfarkten lag der mittlere Hämoglobinabfall bei 0,4 g/dl ($\pm 0,9$ SD) und in der Gruppe mit mittelgroßen Hirninfarkten bei 0,4 g/dl ($\pm 1,1$ SD). Bei einem p-Wert von 0,004 konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verlauf des Hämoglobinspiegels und der endgültigen Infarktdemarkierung nach akutem Schlaganfall nachgewiesen werden. Betrachtete man nur die Patienten, die einen Hämoglobinabfall von mehr als 1 g/dl ($n = 29$) während des Untersuchungszeitraumes zeigten, so wies nur ein Patient einen großen Hirninfarkt auf. Zwischen der initialen Infarktgröße (DWI Tag 1) und der endgültigen Infarktgröße nach akutem Schlaganfallereignis konnte ein Zusammenhang aufgezeigt werden. Die durchschnittliche initiale Infarktgröße (DWI Tag 1) lag bei allen 340 Patienten bei 0,9 ml (IQR 0,4 - 4,7). Der durchschnittliche Infarkt war somit sehr klein. Vergleicht man die initialen Infarktgrößen innerhalb der drei Patientengruppen (< 5 ml, $5 - 30$ ml, > 30 ml) so zeigte sich, dass Patienten mit großen Hirninfarkten nach akutem Schlaganfall auch initial ein größeres Infarktareal im Vergleich zu den anderen Patientengruppen aufwiesen. In der Gruppe mit großen Hirninfarkten lag die initiale Infarktgröße bei durchschnittlich 18,7 ml (IQR 7,3 - 38,3), in der Gruppe geringen Gewebsverlustes lag die mittlere initiale Infarktgröße bei 0,6 ml (IQR 0,3 - 1,5) und in der Gruppe mittelschweren Gewebsverlustes lag die initiale Infarktgröße bei 10,0 ml (IQR 3,5 - 21,5). Mit einem p-Wert von $< 0,001$ konnte somit ein Zusammenhang zwischen der initialen Infarktgröße und der endgültigen Infarktgröße nach akutem Schlaganfall aufgezeigt werden. Eine Analyse zur Untersuchung des Einflusses eines initial erhöhten C-reaktiven Proteins (CRP) auf den Gewebsverlust nach einem Schlaganfallereignis konnte keinen Zusammenhang des Akute - Phase – Proteins und einem vermehrten Gewebsverlustes nach Akutereignis aufzeigen. Des Weiteren wurde von uns auch die Rekanalisation des betroffenen Gefäßes in Zusammenhang mit der endgültigen Infarktgröße nach Schlaganfall untersucht. Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer Rekanalisation des betroffenen Gefäßes und dem Verlust funktionellen Hirngewebes nach Schlaganfall aufgezeigt werden. Zusätzlich wurde in dieser Analyse auch der initiale Schweregrad des Schlaganfalles nach NIHSS und das funktionelle Outcome beziehungsweise die funktionelle Beeinträchtigung nach der modifizierten

Rankin Skala (mRS) mit der endgültigen Infarktgröße in Bezug gesetzt und verglichen. Betrachtet man zunächst den initialen Schweregrad des Schlaganfalles, definiert durch die NIHSS Skala, so lag der mittlere initiale Schweregrad des Schlaganfalles aller 340 untersuchten Patienten bei einem NIHSS von 3,0 (IQR 1,0 - 6,0). In der Patientengruppe mit kleiner Infarktgröße lag der mittlere NIHSS bei 3,0 (1,0 - 5,0). In der Patientengruppe mit mittelgroßen Hirninfarkten lag der mittlere NIHSS bei 4,0 (2,0 – 9,0) wohingegen in der Patientengruppe mit großen Hirninfarkten der mittlere NIHSS bei 13,0 (6,0 - 18,0) lag. Der Signifikanzwert lag bei $< 0,001$. Es konnte somit aufgezeigt werden, dass Patienten, die einen initial höheren NIHSS und somit größeren Schweregrad des akuten Schlaganfalles aufwiesen in Absolutzahlen auch einen größeren Verlust funktionellen Hirngewebes aufzeigten. In Bezug auf das funktionelle Outcome wurde zusätzlich der Schweregrad der funktionellen Beeinträchtigung nach modifizierter Rankin Skala (mRS 90 Tage nach Schlaganfallereignis) in Zusammenhang mit der endgültigen Infarktgröße nach akutem Schlaganfall betrachtet. Hierbei konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Zuletzt wurde das Vorhandensein einer Anämie bei Schlaganfallpatienten und deren Einfluss auf die endgültige Infarktgröße analysiert. Wie Tabelle 5 zeigt konnte auch hierbei kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Anämie und dem Verlust funktionellen Hirngewebes aufgezeigt werden (p-Wert 0,834).

Tabelle 5. Endgültige Infarktgröße

Endgültige Infarktgröße <i>FLAIR Day 6 - DWI Day 1</i>	klein (< 5 ml) n = 250	mittel (5 - 30 ml) n = 63	groß (> 30 ml) n = 27	Total N n = 340	p
Alter Median (IQR)	71.5 (60.8 - 79.0)	72.0 (60.0 - 82.0)	69.0 (59.0 - 80.0)	72.0 (60.3 - 80.0)	0.953 ^a
Geschlecht männlich n (%)	163 (65.2)	36 (57.1)	20 (74.1)	219 (64.4)	0.907 ^b
Lyse ja n (%)	35 (14.0)	17 (27.0)	14 (51.9)	274 (80.6)	< 0.001 ^b
Initialer Hämoglobinwert ⁽¹⁾ Mean ± SD	14.4 ± 1.7	14.2 ± 1.5	14.2 ± 1.8	14.3 ± 1.7	0.856 ^a
Initialer Hämoglobinwert ⁽²⁾ - min Hb FU Mean ± SD	0.4 ± 0.9	0.4 ± 1.1	1.3 ± 1.3	0.5 ± 1.0	0.004 ^a
Infarktgr. DWI Tag 1 Median (IQR)	0.6 (0.3 - 1.5)	10.0 (3.5 - 21.5)	18.7 (7.3 - 38.3)	0.9 (0.4 - 4.7)	< 0.001 ^a
CRP Median ⁽³⁾ (IQR)	0.2 (0.1 - 0.4)	0.3 (0.1 - 1.1)	0.2 (0.1 - 0.5)	0.2 (0.1 - 0.5)	0.133 ^a
Hämatokrit Median ⁽⁴⁾ (IQR)	0.42 (0.40 - 0.44)	0.42 (0.39 - 0.44)	0.42 (0.39 - 0.45)	0.42 (0.40 - 0.44)	0.945 ^a
Rekanalisation ja n (%) ⁽⁵⁾	19 (24.4)	12 (25.5)	6 (26.1)	37 (25.0)	0.847 ^b
Rekanalisation nach ⁽⁶⁾	8 (53.3)	4 (28.6)	6 (46.2)	18 (42.9)	0.666 ^b
Lyse ja n (%) n = 66					
NIHSS Median (IQR)	3.0 (1.0 - 5.0)	4.0 (2.0 - 9.0)	13.0 (6.0 - 18.0)	3.0 (1.0 - 6.0)	< 0.001 ^a
mRS 90 Median ⁽⁷⁾ (IQR)	1.0 (0.0 - 2.0)	1.0 (0.0 - 2.0)	1.0 (0.0 - 1.0)	1.0 (0.0 - 2.0)	0.831 ^a
Anämie ja n (%)	33 (13.2)	6 (9.5)	4 (14.8)	43 (12.6)	0.834 ^b

Hb = Hämoglobin | SD = standard deviation | DWI = diffusion weighted imaging | NIHSS = National Institutes of Health stroke scale | KHK = koronare Herzkrankheit | mRS = modified Rankin Scale | FLAIR = fluid attenuated inversion recovery

^a Mann-Whitney-U Test | ^b Fishers exakter Test | ⁽¹⁾ Bei 5 Patienten nicht dokumentiert

⁽²⁾ Bei 157 Patienten nicht dokumentiert | ⁽³⁾ Bei 8 Patienten nicht dokumentiert | ⁽⁴⁾ Bei 4 Patienten nicht dokumentiert

⁽⁵⁾ Bei 192 Patienten nicht dokumentiert | ⁽⁶⁾ Bei 24 Patienten nicht dokumentiert

⁽⁷⁾ Bei 101 Patienten nicht dokumentiert

6.5 Ordinale Regressionsanalyse des Einflusses einzelner Faktoren auf die endgültige Infarktgröße

In dieser ergänzenden Analyse (Tabelle 6) zur endgültigen Infarktgröße, als initialen und wichtigen Outcome-Parameter, wurden als unabhängige Variablen diejenigen Merkmale verwendet, welche sich in der univariaten Analyse (Tabelle 5) in Bezug auf die endgültige Infarktgröße als signifikant gezeigt hatten (erfolgte Thrombolysetherapie, initiale Infarktgröße DWI Tag 1, Hämoglobinabfall, NIHSS; siehe Modell 1). Modell 2 zeigt, dass letztlich nur die initiale Infarktgröße (DWI Tag 1) als unabhängige Variable für die endgültige Infarktgröße signifikant bleibt. Die Thrombolysetherapie, ein Hämoglobinabfall und der Schweregrad des Schlaganfalles (NIHSS) waren in Modell 2 nicht mehr signifikant. Es ergab sich in dieser Analyse kein signifikanter Einfluss eines Hämoglobinabfalls auf die endgültige Infarktgröße.

Tabelle 6. Ordinale Regressionsanalyse des Einflusses einzelner Faktoren auf die endgültige Infarktgröße

Variable	Modell 1 OR (CI 95%), R ² = 0.561 n = 183	Modell 2 OR (CI 95%), R ² = 0.523 n = 340
Lyse ja	2.20 (0.91 – 5.33)	
Initialer Hb–min Hb FU	1.32 (0.93 – 1.87)	
DWI Tag 1 *	2.66 (2.03 – 3.49)	3.12 (2.50 – 3.90)
NIHSS *	1.51 (0.94 – 2.44)	

* Aufgrund der schiefen Verteilung, wurden die Werte logarithmiert.

6.6 Einfluss einzelner Merkmale auf das funktionelle Outcome nach akutem Schlaganfall

In einer weiteren univariaten Analyse wurde der Einfluss einzelner Merkmale auf das funktionelle Outcome der Patienten nach einem akuten Schlaganfallereignis untersucht. Das funktionelle Outcome wurde 90 Tage nach Akutereignis durch anamnestische Befragung der Schlaganfallpatienten mithilfe der modifizierten Rankin – Skala (mRS)

erfasst. Diese ist eine gängige Skala zur Erfassung der Hilfsbedürftigkeit und der funktionellen Beeinträchtigung des Patienten. Es konnten insgesamt 441 von 678 untersuchten Patienten in die Analyse mit einbezogen werden. Untersucht wurden demographische Merkmale wie das Alter und Geschlecht der Patienten, die Komorbiditäten arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, vorangegangener Schlaganfall und Vorhofflimmern. Zusätzlich wurde der Zusammenhang des Verlusts funktionellen Hirngewebes beziehungsweise der endgültigen Infarktgröße auf das funktionelle Outcome der Patienten 90 Tage nach Akutereignis analysiert. Auch die laborchemischen Merkmale einer Anämie, der initiale Hämoglobin- und Hämatokritwert zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und der Abfall des Hämoglobinwertes während des stationären Aufenthaltes wurden in Hinblick auf das funktionelle Outcome nach mRS betrachtet. Dabei konnte nach 90 Tagen bei 340 Patienten ein unabhängiges funktionelles Outcome (mRS = 0 - 2), bei 81 Patienten ein abhängiges funktionelles Outcome (mRS = 3 - 5) und bei 20 Patienten ein Versterben (mRS = 6) dokumentiert werden. Bei 237 Patienten konnte das funktionelle Outcome nach 90 Tagen mithilfe der modifizierten Rankin Skala anamnestisch nicht erhoben werden (siehe Tabelle 7).

Zusammenfassend und in Hinblick auf das Thema der vorliegenden Arbeit konnte in Bezug auf das funktionelle Outcome der Patienten nach akutem Schlaganfallereignis, kein Zusammenhang zwischen dem Lebensalter oder Geschlecht der Patienten und dem funktionellen Outcome nach Akutereignis festgestellt werden, auch wenn diese im Allgemeinen als stärkste Prädiktoren für das Outcome gelten. Auch in Bezug auf die jeweiligen Komorbiditäten arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern sowie vorangegangene Schlaganfälle konnte kein wesentlicher Unterschied in den Gruppen mRS 0 - 2 (unabhängiges Outcome), mRS 3 - 5 (abhängiges Outcome) und mRS 6 (Tod des Patienten) aufgezeigt werden (siehe Tabelle 7, demographische und radiologische Merkmale). Betrachtet man die radiologischen Merkmale, wie beispielsweise den Verlust funktionellen Hirngewebes, so konnte sowohl in der Patientengruppe mit einem kleinen Gewebsverlust (< 5ml), als auch in den Gruppen mit mittelgroßem (5 - 30 ml) und großem Verlust funktionellen Hirngewebes (> 30 ml) kein eindeutiger Einfluss auf die funktionelle Beeinträchtigung 90 Tage nach akutem Schlaganfallereignis aufgezeigt werden. In Hinblick auf die initiale Infarktgröße an Tag 1 (DW Tag 1) ergab sich in den 3 Vergleichsgruppen ebenfalls kein

signifikanter Unterschied in Bezug auf das funktionelle Outcome der Schlaganfallpatienten. Bei den insgesamt 441 untersuchten Patienten lag der initiale Schweregrad des Schlaganfalles bei einem NIHSS von 2,0 in den Patientengruppen mit einem mRS von 0-2 und 3-5. In der Patientengruppe mit einem mRS von 6,0 nach 90 Tagen lag der initiale Schweregrad des Infarktes bei einem NIHSS von 3,5. Auch hier konnte mit einem Signifikanzwert von 0,964 kein eindeutiger Zusammenhang aufgestellt werden. Patienten die eine vollständige Rekanalisation in der Bildgebung gezeigt hatten waren gleichermaßen mit 28 von 105 Patienten in der Gruppe mit einem mRS von 0-2 (26,7%), 7 von 25 Patienten in der Gruppe mit einem mRS von 3-5 (28,0%) und 2 von 9 Patienten in der Gruppe mit einem mRS von 6 (26,6%) vertreten. Es konnte kein Zusammenhang einer vollständigen Rekanalisation des jeweiligen betroffenen Gefäßes auf die funktionelle Beeinträchtigung der Patienten nach Akutereignis nachgewiesen werden. Auch in Hinblick auf die laborchemischen Merkmale konnte kein signifikanter Zusammenhang einer bestehenden Anämie, dem initialen Hämoglobin- und Hämatokritwert oder einem Hämoglobinabfall während des stationären Aufenthaltes auf das funktionelle Outcome der Patienten nach akutem Schlaganfallereignis nachgewiesen werden.

Tabelle 7. Univariate Analyse einzelner Merkmale auf das funktionelle Outcome nach 90 Tagen I

Outcome	mRS 90: 0 - 2 n = 340	mRS 90: 3 - 5 n = 81	mRS 90: 6 n = 20	
Demographische und radiologische Merkmale				
	<i>n/N (%)</i>			<i>p</i>
Männliches Geschlecht	219/340 (64.4%)	44/81 (54.3%)	13/20 (65.0%)	0.296 ^a
Diabetes mellitus	88/340 (25.9%)	18/81 (22.2%)	05/25 (25.0%)	0.617 ^a
Arterielle Hypertonie	255/340 (75.0%)	59/81 (72.8%)	15/20 (75.0%)	0.797 ^a
Koronare Herzerkrankung	56/340 (16.5%)	13/81 (16.0%)	02/20 (10.0%)	0.551 ^a
Vorangegangener Schlaganfall	89/340 (26.2%)	22/81 (27.2%)	07/20 (35.0%)	0.470 ^a
Vorhofflimmern	71/340 (20.9%)	15/81 (18.5%)	07/20 (35.0%)	0.451 ^a
Anämie	41/340 (12.1%)	11/81 (13.6%)	04/20 (20.0%)	0.335 ^a
Vollständige Rekanalisation ⁽¹⁾	28/105 (26.7%)	07/25 (28.0%)	02/09 (26.6%)	0.884 ^a
Endgültige Infarktgröße ⁽²⁾				
< = 5 ml	148/195 (75.9%)	27/33 (81.8%)	09/11 (81.8%)	0.270 ^a
5 - 30 ml	33/195 (16.9%)	05/33 (15.2%)	02/11 (18.2%)	
> 30 ml	14/195 (07.2%)	01/33 (03.0%)	00/11 (0.0%)	
	<i>Median (IQR)</i>			<i>p</i>
Lebensalter	69.0 (59.0 - 78.0)	72.0 (62.0 - 80.0)	74.0 (65.5 - 83.75)	0.078 ^b
NIHSS ⁽³⁾	2.0 (1.0 - 5.0)	2.0 (1.0 - 5.0)	3.5 (1.0 - 6.0)	0.964 ^c
DWI volume day 1 ⁽⁴⁾	0.78 (0.27 - 3.51)	0.72 (0.13 - 0.90)	0.61 (0.24 - 0.90)	0.121 ^c
Anämie: Männer Hb <13 g/dl, Frauen Hb <12 g/dl ^a Trend Test (linear by linear) ^b ordinale Regression				
^c ordinale Regression mit log-transformierten Daten ⁽¹⁾ Bei 302 Patienten nicht dokumentiert				
⁽²⁾ Bei 202 Patienten nicht dokumentiert ⁽³⁾ Bei 1 Patient nicht dokumentiert ⁽⁴⁾ Bei 87 Patienten nicht dokumentiert				

Tabelle 8. Univariate Analyse einzelner Merkmale auf das funktionelle Outcome nach 90 Tagen II

Outcome	mRS 90: 0 - 2 n = 340	mRS 90: 3 - 5 n = 81	mRS 90: 6 n = 20	
Laborchemische Merkmale				
	<i>Median (IQR)</i>			<i>p</i>
Hämoglobinwert bei Aufnahme	14.30 (13.40 - 15.30)	14.20 (13.10 - 14.93)	14.90 (13.33 - 15.50)	0.302 ^b
Hämoglobinabfall während des stationären Aufenthaltes	0.40 (0.10 - 0.90)	0.30 (0.10 - 1.40)	0.60 (0.30 - 1.45)	0.178 ^b
Hämatokritwert bei Aufnahme	0.420 (0.390 - 0.440)	0.420 (0.390 - 0.440)	0.430 (0.393 - 0.458)	0.542 ^b
^a Trend Test (linear by linear) ^b ordinale Regression ^c ordinale Regression mit log-transformierten Daten (1) Bei 15 Patienten nicht dokumentiert (2) Bei 210 Patienten nicht dokumentiert (3) Bei 13 Patienten nicht dokumentiert				

6.7 ROC Analyse („receiver operating characteristic“)

Zur Bewertung unserer Testverfahren und der Güte der Testparameter Anämie und Abfall des Hämoglobinwertes während des stationären Aufenthaltes (initialer Hämoglobinwert - niedrigster gemessener Hämoglobinwert) in Bezug auf den Verlust funktionellen Hirngewebes, führten wir zusätzlich bei 183 Patienten eine ROC-Analyse („receiver operating characteristic“) durch. Wir unterteilten die Infarktvolumina in drei Gruppen (< 5ml versus > 5ml; < 30 ml versus > 30 ml; < 60 ml versus > 60 ml). Betrachtet man den Verlust funktionellen Hirngewebes bei großen Infarkten (< 30 ml versus > 30 ml) im Zusammenhang mit dem Abfall des Hämoglobinspiegels während des stationären Aufenthaltes ergab sich eine AUC („area under curve“) von 0,70 (0,57 - 0,83). Gewählt wurde als „cut-off“-Wert eine positive Hämoglobindifferenz von 1,35 g/dl.

Dieser erbrachte sowohl in Hinblick auf die Sensitivität (56%) als auch auf die Spezifität (88%) des Testverfahrens keine hohe Aussagekraft und Gültigkeit. Bei einem „cut-off“ Wert von 1,35 g/dl hat die positive Hämoglobindifferenz einen positiv prädiktiven Wert (PPW) von 42,4% welcher die Anzahl der Patienten mit tatsächlichem Hämoglobinabfall angibt. Der negativ prädiktive Wert (NPW) lag bei 92,7%. Das heißt bei 92,7% der Fälle konnten Patienten die keinen relevanten Hb Abfall aufwiesen bei einem „cut-off“ von 1,35 g/dl detektiert werden.

Tabelle 9. Receiver operating characteristic (ROC-Analyse)

ROC Analyse	AUC (95% CI)	Sensitivität %	Spezifität %	PPW %	NPW %
Endgültige Infarktgröße (<i><30ml vs. >30ml</i>) vs. initialer Hb-Wert-min Hb FU <i>n = 183</i> cut off: 1.35	0.70 (0.57 - 0.83)	56.0	88.0	42.4	92.7
Endgültige Infarktgröße (<i><30ml vs. >30ml</i>) vs. initialer Hb-Wert-min Hb FU <i>n=183</i> cut off: 0.5	0.70 (0.57 - 0.83)	72.0	52.5	19.4	92.2

ROC = receiver operating characteristic | Hb = Hämoglobin

6.8 Univariate Analyse des Hämoglobinabfalls mit und ohne Follow - up - Werte in Bezug auf Baseline - und Outcome Parameter

In dieser letzten Analyse wurden Patienten mit und ohne Follow - up Hämoglobinwerte miteinander verglichen. Die Anzahl der Patienten, ohne entsprechende Follow – up - Werte, in Bezug auf den Verlauf des Hämoglobinspiegels in unserer Studie, war recht groß. In dieser Analyse wurde geprüft ob diese fehlenden Patientendaten einen Einfluss auf die Baseline - und Outcomeparameter der Studie hatten. Dabei zeigte sich, dass die Patienten mit entsprechenden Follow – up - Werten stärker durch den Schlaganfall betroffen waren (NIHSS p-Wert 0,002, DWI Tag 1 p-Wert 0,014, Lyse p-Wert 0,002,

Verlust funktionellen Hirngewebes $p < 0,001$, Anämie p -Wert 0,010) als Patienten ohne entsprechende Follow – up - Werte.

Tabelle 10. Analyse Hämoglobinabfall mit und ohne Follow - up - Werte in Bezug auf Baseline - und Outcome Parameter I

Hämoglobin-Follow-up <i>initialer Hb - min Hb-Follow-up</i>	Ja $n = 183$	Nein $n = 175$ <i>(nur HB_d1)</i>	<i>p</i>
Geschlecht männlich n (%)	127 (69.4)	65 (70.7)	0.038 ^a
Alter ($\bar{x} \pm$ SD)	69.6 \pm 12.8	67.9 \pm 12.7	0.715 ^b
DWI Tag 1 Median (IQR)	1.13 (0.41 – 6.99)	1.0 (0.2 – 5.8)	0.014 ^c
Lyse ja n (%)	47 (25.7)	11 (12.0)	0.002 ^a
CRP mg/dl Median (IQR)	0.23 (0.12 – 0.78) <i>3 nicht eingeschlossen</i>	0.21 (0.08 – 0.42) <i>5 nicht eingeschlossen</i>	0.023 ^c
Total Rekanalization ja (%)	21/86 (24.40) <i>97 nicht eingeschlossen</i>	16/62 (25.8) <i>95 nicht eingeschlossen</i>	0.847 ^a
NIHSS Median (IQR)	4.0 (1.0 – 7.0)	3.0 (1.0 – 4.0)	0.002 ^c
Hkt Tag 1 Median \pm SD	0.42 \pm 0.05	0.42 \pm 0.04 <i>4 nicht eingeschlossen</i>	0.642 ^b
initialer Hb Median \pm SD	14.2 \pm 1.8	14.3 \pm 1.4 <i>5 nicht eingeschlossen</i>	0.551 ^b
initialer Hb-min Hb FU Median \pm SD	0.5 (-0.1 – 1.1)	kein Follow-up	

*Hb = Hämoglobin | FU = follow-up | DWI = diffusion weighted imaging | NIHSS = National Institutes of Health stroke scale
AHT = arterial hypertension | HLP = hyperlipidemia | DM = diabetes mellitus | AF = atrial fibrillation
DM = diabetes mellitus | CAD = coronary artery disease | mRS = modified Rankin Scale
^a Chi Quadrat | ^b t-test | ^c Mann-Whitney U Test | ^d ordinale regression*

Tabelle 11. Analyse Hämoglobinabfall mit und ohne Follow - up - Werte in Bezug auf Baseline - und Outcome Parameter II

Hämoglobin-Follow-up <i>initialer Hb - min Hb-Follow-up</i>	Ja n = 183	Nein n = 175 <i>(nur HB_d1)</i>	p
Anämie (Hb_m<13, Hb_f<12) n (%)	31 (16.9)	12 (7.6)	0.010^a
AHT ja n (%)	147 (80.3)	121 (77.1)	0.464 ^a
HLP ja n (%)	109 (59.6)	86 (54.8)	0.374 ^a
DM ja n (%)	45 (24.6)	46 (29.3)	0.328 ^a
Vorhofflimmern ja n (%)	44 (24)	31 (19.7)	0.341 ^a
Vorangegangener Schlaganfall ja n (%)	51 (27.9)	40 (25.5)	< 0.620 ^a
KHK ja n (%)	30 (16.4)	22 (14.0)	0.543 ^a
mRS 90 n (%)	<i>50 nicht eingeschlossen</i>	<i>51 nicht eingeschlossen</i>	0.630 ^d
0 - 2	110/133 (82.7)	85/106 (80.2)	
3 - 5	17/133 (12.8)	16/106 (15.1)	
6	6/133 (4.5)	5/106 (4.7)	
Endgültige Infarktgröße n (%)			< 0.001^d
< = 5 ml	121 (66.1)	129 (82.2)	
5 - 30 ml	37 (20.2)	26 (16.6)	
> 30 ml	25 (13.7)	2 (1.3)	

*Hb = Hämoglobin | FU = follow-up | DWI = diffusion weighted imaging | NIHSS = National Institutes of Health stroke scale
AHT = arterial hypertension | HLP = hyperlipidemia | DM = diabetes mellitus | AF = atrial fibrillation
DM = diabetes mellitus | CAD = coronary artery disease | mRS = modified Rankin Scale
^a Chi Quadrat | ^b t-test | ^c Mann-Whitney U Test | ^d ordinale regression*

7. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Rolle von Hämoglobinwerten, insbesondere aber einer vorliegenden Anämie, bei thrombolysierten Schlaganfallpatienten, in Bezug auf das Infarktvolume und das funktionelle Outcome nach Schlaganfall zu analysieren.

Der Einfluss einer Anämie auf einzelne Merkmale bei Schlaganfallpatienten

In einer ersten univariaten Analyse (Tabelle 3) wurde von uns der Zusammenhang einer Anämie mit einzelnen Merkmalen einschließlich modifizierbarer und nicht-modifizierbarer Risikofaktoren für einen akuten Schlaganfall untersucht. Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen einer Anämie und dem initialen Schweregrad des Schlaganfalls (bewertet nach NIHSS) nachgewiesen werden, ein Zusammenhang einer Anämie mit dem funktionellen Outcome nach Schlaganfall konnte, nach Einberechnung aller Störfaktoren, jedoch nicht aufgezeigt werden. Dieses Ergebnis wurde auch von anderen Arbeitsgruppen beschrieben (128, 129, 139).

Die Häufigkeit einer Anämie bei Schlaganfallpatienten

In der hier vorliegenden Arbeit konnte insbesondere die Häufigkeit einer Anämie bei Schlaganfallpatienten dargestellt werden. Insgesamt waren 85 von 678 untersuchten Patienten von einer Anämie betroffen (12,5%). In anderen Studien zeigte sich eine ähnliche Verteilung einer Anämie bei Schlaganfallpatienten und variierte mit einer Häufigkeit zwischen 15% und 29% (124, 140, 141).

Anämie und Lebensalter bei Schlaganfallpatienten

Es konnte zudem gezeigt werden, dass Schlaganfallpatienten mit einer gleichzeitig bestehenden Anämie ein höheres, durchschnittliches Lebensalter aufwiesen als Patienten ohne eine Anämie ($p < 0,001$). Wie in Tabelle 3 dargestellt, lag das mittlere Lebensalter der Patienten mit einer Anämie bei 77 Jahren (Interquartilenabstand = IQR 70,0 - 83,0). Im Vergleich dazu lag das Durchschnittsalter bei Patienten ohne eine Anämie bei 69 Jahren (IQR = 59,0 - 78,0). Ein niedriger Hämoglobinspiegel oder eine

Anämie (definiert nach den WHO Kriterien) sind in der älteren Bevölkerung (> 65 Jahre) weit verbreitet und die Prävalenz steigt mit zunehmendem Lebensalter (142). Etwa 12% der älteren, sich selbst versorgenden Bevölkerung, über 65 Jahre, leidet an einer Anämie. Bei hospitalisierten Patienten über 65 Jahre leiden bis zu 40% der Patienten an einer gleichzeitig bestehenden Anämie. In Hinblick auf diese Zahlen liegt die Anzahl der älteren Patienten mit einer Anämie in der Europäischen Union nach Schätzungen bei etwa 15 Millionen - mit wachsender Tendenz (121). In mehreren Studien konnte bereits der Zusammenhang einer Anämie mit einer erhöhten Hospitalisations- und Mortalitätsrate im höheren Lebensalter beschrieben werden (143-145). Es ist erwiesen, dass eine Anämie, insbesondere in der älteren Bevölkerung, einen wesentlichen Einfluss auf den funktionellen Status hat (119, 146). In den meisten Fällen ist das Vorliegen einer Anämie mit einer erhöhten Mortalität sowie einer verminderten Leistungsfähigkeit vergesellschaftet (131, 147).

Der Einfluss einer Anämie auf das funktionelle Outcome bei Schlaganfallpatienten

Immer häufiger wurde in der bestehenden Literatur der Einfluss einer Anämie bzw. die Dynamik des Hämoglobinspiegels auf das funktionelle Outcome, die Mortalität und die Infarktgröße bei Schlaganfallpatienten untersucht (89, 127, 130, 148). Dies war auch ein Ziel der hier vorliegenden Arbeit.

In Bezug auf das funktionelle Outcome bei Schlaganfallpatienten konnte in mehreren Studien ein Zusammenhang von sowohl erniedrigten als auch erhöhten Hämoglobin - und Hämatokritspiegeln auf das funktionelle Outcome beim akuten Schlaganfall aufgezeigt werden (127, 128). Insbesondere eine bereits bestehende Anämie bei stationärer Aufnahme oder ein Hämoglobinabfall während der stationären Therapie scheinen das funktionelle Outcome beim akuten Schlaganfall negativ zu beeinflussen wie aktuelle Studien nahe legen (149, 150). Kellert et al. zeigten ebenfalls in ihrer, bereits 2011 veröffentlichten, Arbeit einen deutlichen Einfluss niedriger Hämoglobin - und Hämatokritspiegel auf das funktionelle Outcome und die Mortalität nach ischämischen Schlaganfall auf (89). In einer weiteren Arbeit diskutieren Kellert et al. zusätzlich den Einfluss abfallender Hämoglobinspiegel bei Schlaganfallpatienten auf die endgültige Infarktgröße. Ähnlich zu unserer Arbeit lag das durchschnittliche Lebensalter

der 217 untersuchten Patienten bei 70 Jahren, die durchschnittliche initiale Infarktgröße lag bei 13,7 ml und das funktionelle Outcome der Patienten nach 90 Tagen mittels modifizierter Rankin Skala lag bei 4. Es konnte in dieser Arbeit von Kellert et al. nachgewiesen werden, dass der Verlauf des Hämoglobinspiegels nach stationärer Aufnahme der Patienten einen wesentlich größeren Einfluss auf die Infarktgröße und somit auf das funktionelle Outcome und die Mortalität hat, als der Hämoglobinwert bei Aufnahme. Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären dass eine optimale Sauerstoffversorgung des infarzierten Gewebes nicht nur in der Akut - Phase des Schlaganfalls von Bedeutung ist sondern auch in den darauffolgenden Tagen (130). Intaktes Hirngewebe kann einen Abfall des Hämoglobinspiegels bis auf sehr niedrige Werte von 5 - 6 g/dl kompensieren, während ischämisches, bereits geschädigtes Hirngewebe schon bei sehr viel höheren Hämoglobinspiegeln an seine Grenzen der Kompensationsmechanismen stößt (132, 151). Dabei sollten andere Einflussfaktoren auf die endgültige Infarktgröße beim Schlaganfall, wie beispielsweise der initiale Schweregrad des Schlaganfalles, eine stattgehabte Thrombolyse mittels rtPA sowie die individuelle Konstitution des Patienten (eine bestehende Multimorbidität, ein hohes Lebensalter) nicht außer Acht gelassen werden (152). Auch Hao et al. zeigen in Ihrer Arbeit dass eine Anämie bei Schlaganfallpatienten zum Zeitpunkt des Akutereignisses und ein Hämoglobinabfall während des weiteren stationären Aufenthaltes einen negativen Einfluss auf das Outcome und die Mortalität nach Schlaganfall haben und postulieren daher eine frühzeitige Therapie der Anämie beim akuten Schlaganfall um das Risiko für Folgeschäden zu verringern (124). Eine Arbeit von Tanne et al. zeigt ebenfalls den Einfluss des Hämoglobinspiegels auf das Outcome nach akutem Schlaganfall auf. Interessanterweise zeigte sich hier jedoch sowohl bei erniedrigten als auch bei deutlich erhöhten Hämoglobinspiegeln ein Einfluss auf das funktionelle Outcome der Schlaganfallpatienten (131).

In der hier vorliegenden Arbeit ergab sich kein signifikanter Einfluss einer initial bestehenden Anämie während des stationären Aufenthaltes auf das funktionelle Outcome, die endgültige Infarktgröße oder den zerebralen Gewebsverlust. Mögliche Erklärungen hierfür sind die Patientenauswahl und die Stichprobengröße. Die Patientenauswahl erfolgte durch die notwendigerweise vorhandene serielle Bildgebung. Patienten mit schwereren Schlaganfällen waren möglicherweise nicht in der Lage eine serielle MRT-Bildgebung zu erhalten und wurden deshalb nicht in die 1000+ Studie

eingeschlossen. Auch kann die Stichprobengröße nicht ausreichend groß gewesen sein um einen Zusammenhang aufzuzeigen. Es besteht also die Möglichkeit eines Fehlers zweiter Ordnung.

In der ersten univariaten Analyse konnte kein Zusammenhang einer vorliegenden Anämie bei Schlaganfallpatienten mit der Infarktgröße in der diffusionsgewichteten Computertomographie an Tag 1 nach Akut-Ereignis, sowie mit den Komorbiditäten arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus sowie einem paroxysmalem Vorhofflimmern aufgezeigt werden (Tabelle 3). Auch in Bezug auf das funktionelle Outcome bewertet nach der modifizierten Rankin-Skala (mRS) 90 Tage nach Akut-Ereignis ergab sich kein eindeutiger Einfluss einer Anämie auf die jeweiligen Infarktvolumina- Gruppen (<5, 5 - 30 ml, > 30 ml). Es zeichnete sich in unserer univariaten Analyse lediglich ein Trend des Einflusses einer Anämie beziehungsweise eines Hämoglobinabfalls als Risikofaktor für den Schweregrad des Schlaganfalles ab. Dennoch sollte einer vorliegenden Anämie oder dem Abfall des Hämoglobinwertes bei Schlaganfallpatienten weiterhin enorme Beachtung als potentieller Risikofaktor für ein schlechteres funktionelles Outcome geschenkt werden. Eine Anämie zum Zeitpunkt des Schlaganfalles sowie ein Hämoglobinabfall während des weiteren klinischen Verlaufes hebt nicht nur schwer erkrankte Patienten hervor, sondern scheint auch einen unabhängigen Einfluss auf das infarzierte Gewebe sowie das Auftreten von Komplikationen und Komorbiditäten zu haben (124).

Auch wenn die Daten der hier vorliegenden Arbeit diese Annahme nicht stützen, wäre es gut nachvollziehbar, dass ein erniedrigter Hämoglobinspiegel zum Zeitpunkt des Schlaganfallereignisses mit einem schlechteren funktionellen Outcome und einem größeren endgültigen Infarkt beim akuten Schlaganfall assoziiert ist. Der genaue Mechanismus ist dabei noch völlig unklar. Vermutet wird, wie andere Studien deutlich belegen, eine erniedrigte Sauerstofftransportkapazität bei erniedrigten Hämoglobinspiegeln und der somit verminderten Energiezufuhr des infarzierten Hirngewebes mit dem Ergebnis einer größeren Infarktausprägung (127, 132). Andere Studien wiederum ergaben keinen Einfluss eines erniedrigten Hämoglobinbeziehungsweise Hämatokritspiegels auf das funktionelle Outcome und die Mortalität beim akuten Schlaganfall (129).

Der Einfluss einer Anämie bzw. eines Abfalls des Hämoglobinspiegels auf den klinischen Schweregrad des Infarktes

In unseren Analysen ergab sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem initialen Schweregrad des Schlaganfalls (NIHSS) und Schlaganfallpatienten mit Anämie beziehungsweise Patienten, die einen signifikanten Hämoglobinabfall während des stationären Aufenthaltes aufwiesen (Tabellen 3 und 4). Beide Patientengruppen wiesen insgesamt eine schwerere Ausprägung des Schlaganfalls auf als Patienten, die nicht von einer Anämie betroffen waren oder keinen signifikanten Hämoglobinabfall aufwiesen. Ein ähnliches Ergebnis wurde von Kellert et al. in einer retrospektiven Analyse bezüglich des Einflusses einer Anämie beziehungsweise eines niedrigen Hämoglobinspiegels auf das funktionelle Outcome und die Mortalität nach akutem Schlaganfallereignis veröffentlicht. Auch hier zeigten Schlaganfallpatienten mit einer gleichzeitig bestehenden Anämie einen initial größeren Schweregrad des Schlaganfalls als Patienten ohne eine Anämie (89). Die Tatsache einer anfänglich schwereren Ausprägung des Schlaganfalls bei Patienten mit einer Anämie könnte darauf hinweisen, dass eine Anämie insbesondere durch die geringere Sauerstoffkapazität des Blutes und damit durch die Unterversorgung des infarzierten Gewebes (Hypoxygenierung) einen Einfluss auf die endgültige Infarktgröße und den Schweregrad des Schlaganfalls haben könnte. Zusätzlich sollte diskutiert werden ob eine Anämie durch seine Assoziation, beispielsweise mit inflammatorischen Prozessen, einen wesentlichen Einfluss auf den Schweregrad des Schlaganfalls haben könnte. Es ist zu vermuten, dass die optimale Sauerstoffversorgung des Gewebes nicht nur in der Akut - Phase des Schlaganfalls von Bedeutung ist, sondern auch in den darauffolgenden Tagen. Der genaue Mechanismus des Einflusses einer Anämie auf den Schweregrad des Schlaganfalls ist bisher jedoch unbekannt. Eine weitere Überlegung hierzu ist, dass Patienten, die zum Zeitpunkt des akuten Schlaganfalls von einer Anämie betroffen waren, bereits durch multiple Vorerkrankungen beeinträchtigt waren, dadurch eine insgesamt schlechtere Konstitution aufwiesen und dadurch auch initial bereits eine größere Einschränkung durch das ischämische Ereignis erfahren hatten (130). Anämie oder auch ein erniedrigter Hämoglobin- oder Hämatokritspiegel sind häufiger mit schweren Erkrankungen oder auch Organdysfunktionen assoziiert und können daher als direkte Einflussfaktoren auf das funktionelle Outcome beim akuten Schlaganfall angesehen werden. So konnte beispielsweise in mehreren Studien bereits der Zusammenhang

einer Anämie mit kardiovaskulären Erkrankungen, eingeschränkter Lebensqualität, verminderter funktioneller Belastbarkeit und einer erhöhten Mortalität aufgezeigt werden (147).

Der Stellenwert einer frühzeitigen Therapie der Anämie bei Schlaganfallpatienten

Aufgrund der oben genannten Erkenntnisse sollte der Einfluss einer Anämie beziehungsweise erniedrigter Hämoglobinspiegel bei Schlaganfallpatienten weiterhin kritisch und genau betrachtet werden und lässt die Frage offen, welchen Stellenwert der frühzeitige Einsatz von Bluttransfusionen bei Schlaganfallpatienten hat. Mehrere Arbeiten zeigten bereits den positiven Einfluss von Bluttransfusionen sowie ein verbessertes Outcome bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen oder mit akuten Schädel – Hirn - Traumata auf. So zeigten Sheth et al. in ihrer Arbeit einen deutlichen Einfluss frühzeitiger Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten auf ein verbessertes funktionelles Outcome bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen (153). Kellert et al. hingegen konnten diese These bei ischämischen Schlaganfällen nicht bestätigen (154). In ihrer Arbeit zeigte die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei einer bereits vorliegenden Anämie oder, im Verlauf des stationären Aufenthaltes, abfallenden Hämoglobinwerten keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität oder das Langzeitüberleben. In einer 2008 publizierten Arbeit von Leal - Noval et al. wurden ähnliche Resultate erzielt: Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit einem akutem Schlaganfall, einer Subarachnoidalblutung oder einem Schädel-Hirn-Trauma war mit einem deutlich schlechteren klinischen Outcome einschließlich einer höheren Mortalität, der Zunahme der Länge des Krankenhausaufenthaltes und einer höheren Rate an Langzeitschäden assoziiert (155). Die Studienlage bleibt also weiterhin kontrovers.

Zudem sollten die Risiken einer Bluttransfusion nicht außer Acht gelassen werden: Neben dem mittlerweile eher geringem Risiko der Übertragung von Infektionskrankheiten stellen Übertragungen von Fremdblut ein erhöhtes Risiko für eine akute Hämolyse, allergische Reaktionen, Bildung von Autoantikörpern sowie in schweren Fällen beispielsweise einer Graft versus Host Reaktion (GvHD) oder einer transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI) dar (156). Demzufolge

findet man den Einfluss einer frühzeitigen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten beim Schlaganfall bisher nicht in entsprechenden Leitlinien (157).

Die Auswirkungen einer Thrombolysetherapie auf den Hämoglobinspiegel und die Infarktgröße beim akuten Schlaganfall

Betrachtet man in unserer zweiten univariaten Analyse (Tabelle 4) die Assoziation eines Hämoglobinabfalls während des stationären Aufenthaltes mit den verschiedenen Merkmalen Geschlecht, Lebensalter, Infarktgröße an Tag 1 (DWI Tag 1), Rekanalisation des betroffenen Hirngefäßes nach Thrombolyse, Schweregrad des Schlaganfalls nach NIHSS, Schweregrad der funktionellen Beeinträchtigung nach modifizierter Rankin Skala (mRS) sowie die anamnestisch, aus der Krankengeschichte der Patienten erhobenen, für einen Schlaganfall prädisponierenden Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung und Vorhofflimmern sowie vorangegangenen ischämischen Hirninfarkten oder transitorischen ischämischen Attacken (TIAs), so zeigte sich zum einen ein Zusammenhang eines Hämoglobinabfalls mit einer, während des stationären Aufenthaltes durchgeführten, Thrombolyse. Patienten der Gruppe mit entsprechendem Hämoglobinabfall während des stationären Aufenthaltes hatten häufiger eine Thrombolyse mit rt-PA erhalten als Patienten der Vergleichsgruppe ohne relevanten Hämoglobinabfall. Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären dass eine Thrombolyse ein erhöhtes Risiko für sekundäre Blutungen mit sich bringt, wie beispielsweise das Risiko des Auftretens einer zusätzlichen intrazerebralen Blutung, Epistaxis, Zahnfleischblutungen, intra - bzw. subkutane Blutungen oder auch für gastrointestinale Blutungen. Auch in Bezug auf die endgültige Infarktgröße scheint die Lysetherapie mittels rt-PA eine Rolle zu spielen. Mit einem Signifikanzwert von $p < 0,001$ konnte in Tabelle 5 der Zusammenhang zwischen einer, nach akutem Schlaganfallereignis durchgeführten Thrombolyse mittels rt-PA sowie der endgültigen Infarktgröße in der cerebralen Magnetresonanztomographie nachgewiesen werden. Patienten mit größerem Schlaganfall wurden häufiger lysiert. Dies dürfte dadurch erklärt sein, dass Patienten mit kleineren Schlaganfällen auch häufiger nur vorübergehende und nicht einschränkende Symptome aufgewiesen haben. Bei den Patienten mit kleineren Infarkten wurde also gar keine Indikation für die Lyse gestellt. In der Vergleichsgruppe mit mittelgroßem Gewebsverlust (5 - 30 ml) nach einem Apoplex, hatten nur 27% der

Patienten eine Rekanalisationstherapie mittels Thrombolyse erhalten. Der Effekt einer durchgeführten Thrombolyse mit rekombinantem Plasminogenaktivator auf die Infarktgröße nach Schlaganfall wird in der aktuellen Literatur mehrfach diskutiert (158, 159). Die Wiederherstellung der Gefäßversorgung eines Organs um die Sauerstoffversorgung suffizient wiederherzustellen resultiert häufig paradoxerweise in einem Gewebsschaden des betroffenen Organs. Dies wurde bereits an vielen Organsystemen beobachtet u.a. den Nieren, dem Herz und dem Gehirn (160). Am ehesten erklärt wird dieser Sachverhalt über eine durch rt-PA induzierte initiale Hyperperfusion sowie einer anschließenden Hypoperfusion des betroffenen Hirngewebes. Da die Lysetherapie mittels rt-PA in den Stroke Units mittlerweile als Standardtherapie innerhalb der ersten 4,5 h nach Akutereignis beim Schlaganfall gilt, ist die Beobachtung einer Zunahme der endgültigen Infarktgröße nach rt-PA, wie auch in unseren Analysen dargestellt (siehe Tabelle 5) hochinteressant und bedarf weiterer Untersuchungen.

Hämoglobinabfall und Vorhofflimmern bei Schlaganfallpatienten

Zusätzlich zeigte sich in Analyse 2 (Tabelle 4), dass Schlaganfallpatienten, die während des stationären Aufenthaltes einen relevanten Hämoglobinabfall aufwiesen, häufig auch unter Vorhofflimmern litten. Dies lässt sich am ehesten durch die Tatsache begründen, dass ein bestehendes Vorhofflimmern einer der wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren für ein akutes Schlaganfallereignis darstellt und somit dementsprechend häufig auch als Komorbidität bei Patienten mit einer akuten Ischämie nachgewiesen werden kann. Es sollte nicht als gleichbedeutende Ursache für einen Hämoglobinabfall angesehen werden, sondern als häufig auftretende Komorbidität bei Schlaganfallpatienten. Wie bereits in 4.1.4.2 erwähnt konnte in der Framingham - Studie beispielsweise aufgezeigt werden, dass sich einer von vier Schlaganfällen bei Patienten mit einem Lebensalter von 90 Jahren oder noch höherem Lebensalter durch ein vorbestehendes Vorhofflimmern begründen lässt (58). Bei Patienten mit Vorhofflimmern wird das Infarktrisiko auf das 6 – 16 fache erhöht.

Viele Studien zeigen die hohe Prävalenz der Anämie bzw. niedriger Hämoglobinwerte bei älteren Menschen auf. Vorhofflimmern ist eine der häufigsten Arrhythmien bei älteren Patienten über 65 Jahre und es gibt verschiedene Studien, die einen

Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Anämie und einer Herzinsuffizienz beschrieben haben. Dabei wird häufig diskutiert und untersucht ob eine Anämie oder ein plötzliches Absinken des Hämoglobinspiegels das gleichzeitige Auftreten von Vorhofflimmern begünstigt. Welche Rolle, die dabei häufig gleichzeitig bestehende Anämie beziehungsweise ein abfallender Hämoglobinspiegel in unserer Studie spielt, bleibt dabei zu überlegen. Interessanterweise zeigte sich in Hinblick auf die, für einen akuten Schlaganfall prädisponierenden und anamnestisch in der Krankengeschichte dokumentierten, Komorbiditäten arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und koronare Herzerkrankung ein Trend in Bezug auf eine bereits bestehende Hyperlipidämie und dem Abfall des Hämoglobinspiegels, was sicherlich in zukünftigen Analysen weiter beobachtet und untersucht werden sollte.

Die Rolle einer Anämie bzw. eines Hämoglobinabfalls in Bezug auf die Infarktdemarkierung und den Verlust von funktionellem Hirngewebe

Das unter 4.1.5.1 beschriebene Penumbra - Konzept zeigt die enorme Bedeutung einer ausreichenden arteriellen Blutversorgung und somit suffizienten Oxygenierung des beim akuten Schlaganfall infarzierten Gewebes auf. Dabei ist das Ausmaß der Gewebeschädigung zeitlich abhängig von seiner Reperfusion und der Perfusion seiner Kollateralen, die einen entscheidenden Faktor für die Sauerstoffversorgung des Gewebes darstellen (89). Schlaganfallpatienten mit einer Anämie oder einem Hämoglobinabfall benötigen daher eine optimale Blutversorgung des infarzierten Schlaganfallareals um eine ausreichende Oxygenierung des Gewebes sicherzustellen. So lässt sich erklären, dass anämie Patienten oder Patienten, welche einen Hämoglobinabfall erleiden schwerer durch einen Infarkt betroffen sind als Patienten mit normalem Hämoglobinspiegel (161). Autoregulatorische Mechanismen sorgen in der Regel dafür, dass der normale cerebrale Blutfluss aufrechterhalten wird und somit eine suffiziente Sauerstoffversorgung des zerebralen Gewebes sichergestellt ist (132). Die Aufrechterhaltung einer optimalen Sauerstoffversorgung des infarzierten Gewebes ist somit von enormer Bedeutung. Es gibt daher genügend Argumente für die Sicherstellung eines stabilen Hämoglobinwertes bei Schlaganfallpatienten. Bei normwertigen Hämoglobinwerten sorgen verschiedene, unter 4.1.5.1 beschriebene, autoregulatorische Mechanismen dafür eine stabilen cerebralen Blutfluss aufrechtzuerhalten um somit eine ausreichende Sauerstoffversorgung des

infarzierten Gewebes zu gewährleisten (132, 155). Einige Arbeiten unter anderem von Scholer et al. zeigten ebenfalls auf, dass bei einer vorliegenden Anämie diese autoregulatorischen Maßnahmen jedoch bereits deutlich beeinträchtigt sind (162, 163). In Tabelle 5, welche den Einfluss verschiedener Faktoren auf die endgültige Infarktgröße darstellt, konnte univariat ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verlauf des Hämoglobinspiegels und der endgültigen Infarktdemarkierung nach ischämischem Insult nachgewiesen werden. Der Abfall des Hämoglobinspiegels wurde dabei als positive Differenz zwischen dem bei stationärer Aufnahme laborchemisch bestimmten Hämoglobinwert und dem niedrigsten, während des stationären Aufenthaltes gemessenen Hämoglobinwert, definiert. Insgesamt wiesen 258 Patienten (73,7%) der 350 für diese Analyse untersuchten Patienten einen dementsprechenden Hämoglobinabfall während des stationären Aufenthaltes auf. Dabei ergab sich interessanterweise ein Zusammenhang des Hämoglobinspiegels während des stationären Aufenthaltes auf die endgültige Infarktgröße. So ließ sich in der Patientengruppe mit großen Infarkten auch die größte Differenz zwischen dem initialen Hämoglobinwert bei stationärer Aufnahme und dem niedrigsten Hämoglobinwert während des stationären Aufenthalts aufzeigen (positive Hämoglobindifferenz). In einer ergänzend durchgeführten ordinalen Regressionsanalyse (Tabelle 6) konnte der Einfluss des Hämoglobinspiegels auf die endgültige Infarktgröße (tissue lost) jedoch nicht nachgewiesen werden. Gründe hierfür könnten die, für diese Analyse zu geringe Patientenanzahl und unvollständige Datensätze sein.

Insgesamt wurde für diese Arbeit eine relativ große Studienpopulation untersucht. Aufgrund fehlender oder unvollständiger Daten konnten jedoch nur wenige Patienten mit Hämoglobin Follow – up Werten in die Analyse einbezogen werden. Um die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit in ihrer Aussagekraft zu stützen wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Diese Analyse zeigt, dass die fehlenden Daten keine Auswirkung auf die Baselinewerte und die endgültige Infarktgröße der Patienten hatten. Es konnte aufgezeigt werden, dass Patienten mit entsprechenden Follow - Up Werten insgesamt schwerer durch den Infarkt betroffen waren (DWI Tag 1 p - Wert 0,014, NIHSS p - Wert 0,002, endgültige Infarktgröße $p < 0,001$, Anämie p - Wert 0,010) als Patienten ohne Hämoglobin Follow - up Werte.

Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit insbesondere die Häufigkeit einer Anämie oder eines Hämoglobinabfalls bei Schlaganfallpatienten aufgezeigt werden. Eine Anämie ist, insbesondere in der älteren Bevölkerung, stark verbreitet. Auch wenn sich kein direkter Zusammenhang einer Anämie mit dem funktionellen Outcome oder der endgültigen Infarktgröße bei Schlaganfallpatienten darstellen ließ, scheint es einen Zusammenhang einer Anämie mit einzelnen Komorbiditäten, dem klinischen Verlauf und der Mortalität von Schlaganfallpatienten zu geben. Insbesondere ein Hämoglobinabfall während des stationären Aufenthaltes der Patienten scheint einen Einfluss auf die endgültige Infarktgröße zu haben. Der genaue Pathomechanismus hierbei ist noch nicht vollständig geklärt. Der Einfluss eines Hämoglobinabfalls auf das funktionelle Outcome konnte nicht bewiesen werden. Es bedarf weiterer Studien um die Rolle des Hämoglobinwertes in Bezug auf die endgültige Infarktgröße und das funktionelle Outcome bei Schlaganfallpatienten besser bewerten zu können.

7.1 Limitationen der Arbeit

Die hier vorliegende Arbeit hat einige Schwächen:

1. Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Dadurch ist sie anfällig für mehrere Störfaktoren und schränkt die Aussagekraft im Vergleich zu einer prospektiv randomisierten Studie sehr ein. Störfaktoren sind beispielsweise eine unzuverlässige Erhebung von Daten, fehlende oder unvollständige Datensätze in der Dokumentation oder eine Erinnerungsverzerrung (recall bias) durch unvollständige Angaben in der Patientenbefragung, beispielsweise bei der Erhebung des funktionellen Outcomes 90 Tage nach Akutereignis durch eine ambulante, poststationäre Befragung.
2. Es wurde zwar insgesamt eine sehr große Studienpopulation untersucht, aufgrund unvollständiger Daten konnte jedoch nur eine kleine Anzahl von Patienten mit in die endgültige Analyse eingeschlossen werden. Patienten mit unvollständigen Datensätzen könnten sich signifikant von solchen mit vollständigen Datensätzen unterscheiden. In einer Sensitivitätsanalyse (Tabellen 10 und 11) wurden Patienten mit entsprechenden Verlaufs - Hämoglobinwerten mit Patienten ohne Verlaufs - Hämoglobinwerte

verglichen. Diese wurden in Bezug auf allgemeine Charakteristika und insbesondere in Bezug auf die endgültige Infarktgröße untersucht. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit entsprechenden Follow - up Werten viel stärker durch den Schlaganfall betroffen waren als Patienten ohne Follow – up Werte. Sowohl das neurologische Defizit der Schlaganfallpatienten (NIHSS), die mittels DWI vermessene initiale Infarktgröße, eine bestehende Anämie und die endgültige Infarktgröße waren bei Patienten mit entsprechenden Follow – up Werten stärker ausgeprägt. Trotz vieler fehlender Daten konnten in der hier vorliegenden Arbeit diejenigen Patienten erfasst werden, welche am stärksten durch den Insult betroffen waren. Somit bleibt die Analyse weiterhin statistisch relevant.

3. In Bezug auf den Einfluss einzelner Faktoren, insbesondere eines Hämoglobinabfalls, auf die endgültige Infarktgröße (tissue lost) führten wir eine ordinale Regressionsanalyse durch. In dieser Form der multivariaten Analyse wurden diejenigen unabhängigen Variablen mit einbezogen, welche sich in der univariaten Analyse in Bezug auf die endgültige Infarktgröße (tissue lost) signifikant gezeigt hatten. Der zunächst in der univariaten Analyse signifikante Einfluss eines Hämoglobinabfalls auf die endgültige Infarktgröße konnte in der ordinalen Regressionsanalyse nicht mehr nachgewiesen werden. Gründe hierfür könnten die geringe Patientenanzahl bzw. fehlende Patientendaten für diese Analyse sein und sollten daher als wichtige Limitation der Arbeit erwähnt werden.

4. Retrospektiv konnte nicht zwischen den Ursachen einer initial bestehenden Anämie beziehungsweise des Hämoglobinabfalls differenziert werden (akuter Blutverlust, Hämolyse, chronische Anämie) und daher der jeweilige Einfluss der verschiedenen Ursachen auf das funktionelle Outcome oder die endgültige Infarktgröße nicht bewertet werden.

5. Eine weitere Schwäche der hier vorliegenden Arbeit besteht darin dass, in Bezug auf die Outcome – Analyse, anhand der für die Studie verwendeten Datenbank nicht nachvollzogen werden kann zu welchem Zeitpunkt die Patienten verstorben sind. Durch die poststationäre Befragung nach 90 Tagen konnte nicht erfasst werden ob die Patienten mit einem mRS = 6 bereits früh (während des stationären Aufenthaltes) oder erst zu einem späteren Zeitpunkt verstorben sind.

6. Insgesamt waren viele Infarkte der untersuchten Patienten klein, so dass nicht sicher ist inwiefern der Verlauf des Hämoglobinspiegels einen wesentlichen Einfluss auf die endgültige Infarktgröße hatte.

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um Ergebnisse einer monozentrischen Erhebung. Sie hat demnach nur für das Einzelzentrum Gültigkeit und die Ergebnisse können nicht ohne Weiteres auf andere Zentren übertragen werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Lichy C, Hacke W. [Stroke]. *Der Internist*. 2010 Aug;51(8):1003-11. PubMed PMID: 20480130. Epub 2010/05/19. Schlaganfall. ger.
2. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992 Feb 8;339(8789):342-4. PubMed PMID: 1346420. Epub 1992/02/08. eng.
3. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization*. 1976;54(5):541-53. PubMed PMID: 1088404. Pubmed Central PMCID: PMC2366492. Epub 1976/01/01. eng.
4. Eschenfelder Ch C, Zeller JA, Stingele R. [Stroke: causes and classification]. *Hamostaseologie*. 2006 Nov;26(4):298-308. PubMed PMID: 17146543. Epub 2006/12/06. Schlaganfall: Ursachen und Klassifikation. ger.
5. French BR, Boddepalli RS, Govindarajan R. Acute Ischemic Stroke: Current Status and Future Directions. *Missouri medicine*. 2016 Nov-Dec;113(6):480-6. PubMed PMID: 30228538. Pubmed Central PMCID: PMC6139763. Epub 2016/11/01. eng.
6. Gorelick PB. The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet neurology*. 2019 May;18(5):417-8. PubMed PMID: 30871943. Epub 2019/03/16. eng.
7. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jimenez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):e146-e603. PubMed PMID: 28122885. Pubmed Central PMCID: PMC5408160. Epub 2017/01/27. eng.
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jimenez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38-360. PubMed PMID: 26673558. Epub 2015/12/18. eng.
9. Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes 2017. Sterbefälle nach ICD-10; [Zugriff am 28.01.2020]. Available from: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=95918743&nummer=6&p_sprache=D&p_indsp=4063&p_aid=42295163.

10. Heuschmann PU. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurologie*. 2010;37:333-40.
11. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M, Wolfe CD. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke*. 2009 May;40(5):1557-63. PubMed PMID: 19325154. Epub 2009/03/28. eng.
12. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, Khatiwoda A, Lisabeth L. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet neurology*. 2008 Oct;7(10):915-26. PubMed PMID: 18722812. Pubmed Central PMCID: PMC2665267. Epub 2008/08/30. eng.
13. Madsen TE, Houry J, Alwell K, Moomaw CJ, Rademacher E, Flaherty ML, Woo D, Mackey J, De Los Rios La Rosa F, Martini S, Ferioli S, Adeoye O, Khatri P, Broderick JP, Kissela BM, Kleindorfer D. Sex-specific stroke incidence over time in the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Neurology*. 2017 Sep 5;89(10):990-6. PubMed PMID: 28794254. Pubmed Central PMCID: PMC5589794. Epub 2017/08/11. eng.
14. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, Creager MA, Eckel RH, Elkind MS, Fornage M, Goldstein LB, Greenberg SM, Horvath SE, Iadecola C, Jauch EC, Moore WS, Wilson JA. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3754-832. PubMed PMID: 25355838. Pubmed Central PMCID: PMC5020564. Epub 2014/10/31. eng.
15. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet neurology*. 2003 Jan;2(1):43-53. PubMed PMID: 12849300. Epub 2003/07/10. eng.
16. Kloska SP, Wintermark M, Engelhorn T, Fiebach JB. Acute stroke magnetic resonance imaging: current status and future perspective. *Neuroradiology*. 2010 Mar;52(3):189-201. PubMed PMID: 19967531. Epub 2009/12/08. eng.
17. Liste der zertifizierten Stroke Units in Deutschland [Zugriff am 30.06.2020]. Available from: <https://www.dsg-info.de/stroke-units/stroke-units-uebersicht.html>.
18. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, Schoffski O, Krobot KJ. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke*. 2006 May;37(5):1179-83. PubMed PMID: 16574918. Epub 2006/04/01. eng.
19. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008 May 10;371(9624):1612-23. PubMed PMID: 18468545. Epub 2008/05/13. eng.

20. Radu RA, Terecoasa EO, Bajenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clinical neurology and neurosurgery*. 2017 Aug;159:93-106. PubMed PMID: 28609703. Epub 2017/06/14. eng.
21. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41. PubMed PMID: 7678184. Epub 1993/01/01. eng.
22. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2008 Feb;196(2):489-96. PubMed PMID: 17923134. Epub 2007/10/10. eng.
23. Zhang H, Li Z, Dai Y, Guo E, Zhang C, Wang Y. Ischaemic stroke etiological classification system: the agreement analysis of CISS, SPARKLE and TOAST. *Stroke and vascular neurology*. 2019 Sep;4(3):123-8. PubMed PMID: 31709117. Pubmed Central PMCID: PMC6812642. Epub 2019/11/12. eng.
24. Wei W, Li S, San F, Zhang S, Shen Q, Guo J, Zhang L. Retrospective analysis of prognosis and risk factors of patients with stroke by TOAST. *Medicine*. 2018 Apr;97(15):e0412. PubMed PMID: 29642209. Pubmed Central PMCID: PMC5908632. Epub 2018/04/12. eng.
25. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2012 Jun;18(6):452-6. PubMed PMID: 22268862. Pubmed Central PMCID: PMC6493455. Epub 2012/01/25. eng.
26. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2009;27(5):493-501. PubMed PMID: 19342825. Epub 2009/04/04. eng.
27. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circulation research*. 2017 Feb 3;120(3):472-95. PubMed PMID: 28154098. Pubmed Central PMCID: PMC5321635. Epub 2017/02/06. eng.
28. Cui Q, Naikoo NA. Modifiable and non-modifiable risk factors in ischemic stroke: a meta-analysis. *African health sciences*. 2019 Jun;19(2):2121-9. PubMed PMID: 31656496. Pubmed Central PMCID: PMC6794552. Epub 2019/10/28. eng.
29. Hacke W, Poeck K. *Neurologie mit 83 Tabellen*. 13., vollst. überarb. Aufl. ed. Heidelberg: Springer; 2010. 756 S. p.
30. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurologic clinics*. 2008 Nov;26(4):871-95, vii. PubMed PMID: 19026895. Epub 2008/11/26. eng.

31. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusoff K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):112-23. PubMed PMID: 20561675. Epub 2010/06/22. eng.
32. Sacco RL. Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology*. 1997 Nov;49(5 Suppl 4):S39-44. PubMed PMID: 9371148. Epub 1997/11/26. eng.
33. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Jan 3;125(1):188-97. PubMed PMID: 22215894. Epub 2012/01/05. eng.
34. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, Wolf PA. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke*. 2006 Feb;37(2):345-50. PubMed PMID: 16397184. Epub 2006/01/07. eng.
35. Kapral MK, Fang J, Hill MD, Silver F, Richards J, Jaigobin C, Cheung AM. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke*. 2005 Apr;36(4):809-14. PubMed PMID: 15731476. Epub 2005/02/26. eng.
36. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke*. 1993 Sep;24(9):1366-71. PubMed PMID: 8362432. Epub 1993/09/01. eng.
37. Owolabi MO, Sarfo F, Akinyemi R, Gebregziabher M, Akpa O, Akpalu A, Wahab K, Obiako R, Owolabi L, Ovbiagele B. Dominant modifiable risk factors for stroke in Ghana and Nigeria (SIREN): a case-control study. *The Lancet Global health*. 2018 Apr;6(4):e436-e46. PubMed PMID: 29496511. Pubmed Central PMCID: PMC5906101. Epub 2018/03/03. eng.
38. Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2018 Dec;38(12):2129-49. PubMed PMID: 30198826. Pubmed Central PMCID: PMC6282213. Epub 2018/09/11. eng.
39. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.

Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2003 Dec;42(6):1206-52. PubMed PMID: 14656957. Epub 2003/12/06. eng.

40. Endres M, Heuschmann PU, Laufs U, Hakim AM. Primary prevention of stroke: blood pressure, lipids, and heart failure. *European heart journal*. 2011 Mar;32(5):545-52. PubMed PMID: 21285072. Epub 2011/02/03. eng.

41. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Wolf PA. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke*. 1997 Jul;28(7):1507-17. PubMed PMID: 9227708. Epub 1997/07/01. eng.

42. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *The New England journal of medicine*. 2008 May 1;358(18):1887-98. PubMed PMID: 18378519. Epub 2008/04/02. eng.

43. MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 1994 Dec;12(10):S5-14. PubMed PMID: 7769492. Epub 1994/12/01. eng.

44. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003 May 21;289(19):2534-44. PubMed PMID: 12759325. Epub 2003/05/22. eng.

45. Girerd X, Giral P. Risk stratification for the prevention of cardiovascular complications of hypertension. *Current medical research and opinion*. 2004 Jul;20(7):1137-42. PubMed PMID: 15265258. Epub 2004/07/22. eng.

46. Yaghi S, Elkind MS. Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice. *Stroke*. 2015 Nov;46(11):3322-8. PubMed PMID: 26451029. Pubmed Central PMCID: PMC4624572. Epub 2015/10/10. eng.

47. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Prospective studies collaboration. Lancet*. 1995 Dec 23-30;346(8991-8992):1647-53. PubMed PMID: 8551820. Epub 1995/12/23. eng.

48. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet neurology*. 2009 May;8(5):453-63. PubMed PMID: 19375663. Epub 2009/04/21. eng.

49. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, Cheng JF, Paik MC, Shea S, Berglund L. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA : the journal of the American Medical*

Association. 2001 Jun 6;285(21):2729-35. PubMed PMID: 11386928. Epub 2001/06/21. eng.

50. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004 Mar 06;363(9411):757-67. PubMed PMID: 15016485. Epub 2004/03/16. eng.

51. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleisen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine*. 2006 Aug 10;355(6):549-59. PubMed PMID: 16899775. Epub 2006/08/11. eng.

52. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Bejot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, Guidoux C, Hobeau C, Kim YJ, Lapergue B, Lavalley PC, Lee BC, Lee KB, Leys D, Mahagne MH, Meseguer E, Nighoghossian N, Pico F, Samson Y, Sibon I, Steg PG, Sung SM, Touboul PJ, Touze E, Varenne O, Vicaut E, Yelles N, Bruckert E. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *The New England journal of medicine*. 2020 Jan 2;382(1):9. PubMed PMID: 31738483. Epub 2019/11/19. eng.

53. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circulation research*. 2017 Feb 3;120(3):514-26. PubMed PMID: 28154101. Pubmed Central PMCID: PMC5312810. Epub 2017/02/06. eng.

54. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. 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 Dec 1;32(12):2735-40. PubMed PMID: 11739965. Epub 2001/12/12. eng.

55. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeiffer MA, Yusuf S, Connolly SJ. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Nov 27;50(22):2156-61. PubMed PMID: 18036454. Epub 2007/11/27. eng.

56. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001 May 9;285(18):2370-5. PubMed PMID: 11343485. Epub 2001/05/10. eng.

57. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *The American journal of cardiology*. 1998 Oct 16;82(8A):2N-9N. PubMed PMID: 9809895. Epub 1998/11/11. eng.

58. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8. PubMed PMID: 1866765. Epub 1991/08/01. eng.
59. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016 May;47(5):1364-7. PubMed PMID: 27026630. Epub 2016/03/31. eng.
60. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000 Oct 24;55(8):1172-9. PubMed PMID: 11071496. Epub 2000/11/09. eng.
61. Diener H.-C., Grau A., Baldus S. et al., Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale, S2e-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Online: (abgerufen am 29.01.2020)]. Available from: www.dgn.org/leitlinien
62. Bang OY, Lee MJ, Ryoo S, Kim SJ, Kim JW. Patent Foramen Ovale and Stroke-Current Status. *Journal of stroke*. 2015 Sep;17(3):229-37. PubMed PMID: 26437990. Pubmed Central PMCID: PMC4635723. Epub 2015/10/07. eng.
63. Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, Song JM, Kang DH, Kwon SU, Kang DW, Lee D, Kwon HS, Yun SC, Sun BJ, Park JH, Lee JH, Jeong HS, Song HJ, Kim J, Park SJ. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 May 22;71(20):2335-42. PubMed PMID: 29544871. Epub 2018/03/17. eng.
64. Wiktor DM, Carroll JD. The Case for Selective Patent Foramen Ovale Closure After Cryptogenic Stroke. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2018 Mar;11(3):e004152. PubMed PMID: 29870380. Epub 2018/06/06. eng.
65. Poeck KH, Werner. *Neurologie* 2006.
66. Katsanos AH, Spence JD, Bogiatzi C, Parissis J, Giannopoulos S, Frogoudaki A, Safouris A, Voumvourakis K, Tsivgoulis G. Recurrent stroke and patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014 Nov;45(11):3352-9. PubMed PMID: 25293664. Epub 2014/10/09. eng.
67. Kent DM, Thaler DE. The Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) Study: developing risk models for application to ongoing randomized trials of percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke. *Trials*. 2011 Jul 27;12:185. PubMed PMID: 21794121. Pubmed Central PMCID: PMC3170216. Epub 2011/07/29. eng.
68. Yuan K, Kasner SE. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: diagnosis and updates in secondary stroke prevention. *Stroke and vascular neurology*. 2018 Jun;3(2):84-

91. PubMed PMID: 30022802. Pubmed Central PMCID: PMC6047340 grant from WL Gore & Associates. Epub 2018/07/20. eng.
69. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, Sacco RL, Elkind MS. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2012 May;43(5):1212-7. PubMed PMID: 22382158. Pubmed Central PMCID: PMC3336044. Epub 2012/03/03. eng.
70. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke*. 1994 May;25(5):951-7. PubMed PMID: 8165689. Epub 1994/05/01. eng.
71. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Ferioli S, Broderick JP, Kissela BM. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013 Jun;44(6):1500-4. PubMed PMID: 23619130. Pubmed Central PMCID: PMC3746032. Epub 2013/04/27. eng.
72. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *The American journal of the medical sciences*. 2016 Apr;351(4):380-6. PubMed PMID: 27079344. Pubmed Central PMCID: PMC5298897. Epub 2016/04/16. eng.
73. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008 Feb 7;358(6):580-91. PubMed PMID: 18256393. Epub 2008/02/08. eng.
74. Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000 Aug 9;284(6):706-12. PubMed PMID: 10927778. Epub 2000/08/06. eng.
75. Song YM, Cho HJ. Risk of stroke and myocardial infarction after reduction or cessation of cigarette smoking: a cohort study in korean men. *Stroke*. 2008 Sep;39(9):2432-8. PubMed PMID: 18617660. Epub 2008/07/12. eng.
76. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1988 Feb 19;259(7):1025-9. PubMed PMID: 3339799. Epub 1988/02/19. eng.
77. Hillbom M, Saloheimo P, Juvela S. Alcohol consumption, blood pressure, and the risk of stroke. *Current hypertension reports*. 2011 Jun;13(3):208-13. PubMed PMID: 21327566. Epub 2011/02/18. eng.
78. Gorelick PB. Alcohol and stroke. *Stroke*. 1987 Jan-Feb;18(1):268-71. PubMed PMID: 3810763. Epub 1987/01/01. eng.

79. Kelly MA, Gorelick PB, Mirza D. The role of drugs in the etiology of stroke. *Clinical neuropharmacology*. 1992 Aug;15(4):249-75. PubMed PMID: 1516072. Epub 1992/08/01. eng.
80. Siniscalchi A, Bonci A, Mercuri NB, De Siena A, De Sarro G, Malferrari G, Diana M, Gallelli L. Cocaine dependence and stroke: pathogenesis and management. *Current neurovascular research*. 2015;12(2):163-72. PubMed PMID: 25742568. Epub 2015/03/06. eng.
81. Esse K, Fossati-Bellani M, Traylor A, Martin-Schild S. Epidemic of illicit drug use, mechanisms of action/addiction and stroke as a health hazard. *Brain and behavior*. 2011 Sep;1(1):44-54. PubMed PMID: 22398980. Pubmed Central PMCID: PMC3217673. Epub 2012/03/09. eng.
82. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WB. Physical activity and stroke risk: the Framingham Study. *American journal of epidemiology*. 1994 Oct 1;140(7):608-20. PubMed PMID: 7942761. Epub 1994/10/01. eng.
83. Abbott RD, Behrens GR, Sharp DS, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Ross GW, Yano K, Curb JD. Body mass index and thromboembolic stroke in nonsmoking men in older middle age. The Honolulu Heart Program. *Stroke*. 1994 Dec;25(12):2370-6. PubMed PMID: 7974575. Epub 1994/12/01. eng.
84. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiological reviews*. 1999 Oct;79(4):1431-568. PubMed PMID: 10508238. Epub 1999/10/03. eng.
85. Endres M, Dirnagl U. Ischemia and stroke. *Advances in experimental medicine and biology*. 2002;513:455-73. PubMed PMID: 12575832. Epub 2003/02/11. eng.
86. Fisher M, Garcia JH. Evolving stroke and the ischemic penumbra. *Neurology*. 1996 Oct;47(4):884-8. PubMed PMID: 8857713. Epub 1996/10/01. eng.
87. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981 Nov-Dec;12(6):723-5. PubMed PMID: 6272455. Epub 1981/11/01. eng.
88. Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Annals of neurology*. 1983 Sep;14(3):294-301. PubMed PMID: 6314871. Epub 1983/09/01. eng.
89. Kellert L, Martin E, Sykora M, Bauer H, Gussmann P, Diedler J, Herweh C, Ringleb PA, Hacke W, Steiner T, Bosel J. Cerebral oxygen transport failure?: decreasing hemoglobin and hematocrit levels after ischemic stroke predict poor outcome and mortality: STroke: RelevAnt Impact of hemoGlobin, Hematocrit and Transfusion (STRAIGHT)--an observational study. *Stroke*. 2011 Oct;42(10):2832-7. PubMed PMID: 21852622. Epub 2011/08/20. eng.

90. Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities. *European neurology*. 2009;61(6):321-30. PubMed PMID: 19365124. Epub 2009/04/15. eng.
91. Nolte CH, Audebert HJ. [Management of acute ischemic stroke]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2016 Jan;84(1):14-8. PubMed PMID: 26878427. Epub 2016/02/16. Versorgung des akuten ischämischen Schlaganfalls. ger.
92. van der Worp HB, van Gijn J. Clinical practice. Acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2007 Aug 9;357(6):572-9. PubMed PMID: 17687132. Epub 2007/08/10. eng.
93. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):293-8. PubMed PMID: 17258669. Pubmed Central PMCID: PMC1859855. Epub 2007/01/30. eng.
94. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Olkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Rother J, Hacke W, Sartor K. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke*. 2004 Feb;35(2):502-6. PubMed PMID: 14739410. Epub 2004/01/24. eng.
95. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet*. 1993 Aug 14;342(8868):395-8. PubMed PMID: 8101901. Epub 1993/08/14. eng.
96. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013 Sep 11(9):CD000197. PubMed PMID: 24026639. Pubmed Central PMCID: PMC6474318. Epub 2013/09/13. eng.
97. Nabavi DG, Ringelstein EB, Faiss J, Kessler C, Rother J, Busse O. [Regional and national stroke units in Germany: amended certification criteria]. *Der Nervenarzt*. 2012 Aug;83(8):1039-52. PubMed PMID: 22801666. Epub 2012/07/18. Regionale und uberregionale Stroke-Units in Deutschland : Aktualisierte Zertifizierungskriterien. ger.
98. Langhorne P, Dey P, Woodman M, Kalra L, Wood-Dauphinee S, Patel N, Hamrin E. Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. *Age and ageing*. 2005 Jul;34(4):324-30. PubMed PMID: 15955755. Epub 2005/06/16. eng.
99. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):768-74. PubMed PMID: 15016487. Epub 2004/03/16. eng.

100. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, Yan B, Bush SJ, Dewey HM, Thijs V, Scroop R, Simpson M, Brooks M, Asadi H, Wu TY, Shah DG, Wijeratne T, Ang T, Miteff F, Levi CR, Rodrigues E, Zhao H, Salvaris P, Garcia-Esperon C, Bailey P, Rice H, de Villiers L, Brown H, Redmond K, Leggett D, Fink JN, Collecutt W, Wong AA, Muller C, Coulthard A, Mitchell K, Clouston J, Mahady K, Field D, Ma H, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Slater LA, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfors BS, Bladin CF, Sharma G, Desmond PM, Parsons MW, Donnan GA, Davis SM. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *The New England journal of medicine*. 2018 Apr 26;378(17):1573-82. PubMed PMID: 29694815. Epub 2018/04/26. eng.
101. Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis. *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2438-41. PubMed PMID: 19478213. Pubmed Central PMCID: PMC2725521. Epub 2009/05/30. eng.
102. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2008 Sep 25;359(13):1317-29. PubMed PMID: 18815396. Epub 2008/09/26. eng.
103. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010 May 15;375(9727):1695-703. PubMed PMID: 20472172. Epub 2010/05/18. eng.
104. Carvalho A, Cunha A, Rodrigues M, Figueiredo S, Paredes L, Gregorio T, Morais H, Pinheiro J, Cruz VT, Roriz JM, Pinho J, Ferreira C, Torre E, Nunes J, Castro S, Ribeiro M, Veloso M, Barros P. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: Initial Single-Center Experience and Comparison with Randomized Controlled Trials. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2016 Dec 27. PubMed PMID: 28038899. Epub 2017/01/01. eng.
105. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *The New England journal of medicine*. 2015 Jun 11;372(24):2285-95. PubMed PMID: 25882376. Epub 2015/04/18. eng.
106. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Devlin TG, Lopes DK, Reddy V, du Mesnil de Rochemont R, Jahan R. Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute

ischemic stroke. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2015 Apr;10(3):439-48. PubMed PMID: 25777831. Pubmed Central PMCID: PMC4405096. Epub 2015/03/18. eng.

107. van den Berg LA, Dijkgraaf MG, Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, Lingsma H, Majoie CB, Dippel DW, van der Lugt AJ, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Roos YB. Two-year clinical follow-up of the Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in The Netherlands (MR CLEAN): design and statistical analysis plan of the extended follow-up study. *Trials*. 2016 Nov 22;17(1):555. PubMed PMID: 27876083. Pubmed Central PMCID: PMC5120535. Epub 2016/11/24. eng.

108. Peter Ringleb et al.: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls E-RT. *Akt Neurol* 2016; 43: 82–91: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016. [Zugriff am 31.01.2020]. Available from: Online: www.dgn.org, www.awmf.org.

109. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S, Mlynash M, Kim S, Hamilton S, Yeatts SD, Palesch Y, Bammer R, Broderick J, Marks MP. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2017 Oct;12(8):896-905. PubMed PMID: 28946832. Pubmed Central PMCID: PMC5916787. Epub 2017/09/28. eng.

110. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *The New England journal of medicine*. 2018 Jan 4;378(1):11-21. PubMed PMID: 29129157. Epub 2017/11/14. eng.

111. Gilligan AK, Thrift AG, Sturm JW, Dewey HM, Macdonell RA, Donnan GA. Stroke units, tissue plasminogen activator, aspirin and neuroprotection: which stroke intervention could provide the greatest community benefit? *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2005;20(4):239-44. PubMed PMID: 16123543. Epub 2005/08/27. eng.

112. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014 Mar 26(3):CD000029. PubMed PMID: 24668137. Pubmed Central PMCID: PMC6669270. Epub 2014/03/29. eng.

113. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet*. 1997 May 31;349(9065):1569-81. PubMed PMID: 9174558. Epub 1997/05/31. eng.

114. Frank JI. Large hemispheric infarction, deterioration, and intracranial pressure. *Neurology*. 1995 Jul;45(7):1286-90. PubMed PMID: 7617183. Epub 1995/07/01. eng.
115. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet neurology*. 2009 Apr;8(4):326-33. PubMed PMID: 19269254. Epub 2009/03/10. eng.
116. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet neurology*. 2007 Mar;6(3):215-22. PubMed PMID: 17303527. Epub 2007/02/17. eng.
117. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, Stewart-Wynne EG. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2000 Sep;31(9):2080-6. PubMed PMID: 10978033. Epub 2000/09/08. eng.
118. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, Kissela BM, Kittner SJ, Lichtman JH, Lisabeth LD, Schwamm LH, Smith EE, Towfighi A. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jan;45(1):315-53. PubMed PMID: 24309587. Pubmed Central PMCID: PMC5995123. Epub 2013/12/07. eng.
119. Penninx BW, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004 May;52(5):719-24. PubMed PMID: 15086651. Epub 2004/04/17. eng.
120. Leichtle SW, Mouawad NJ, Lampman R, Singal B, Cleary RK. Does preoperative anemia adversely affect colon and rectal surgery outcomes? *Journal of the American College of Surgeons*. 2011 Feb;212(2):187-94. PubMed PMID: 21276532. Epub 2011/02/01. eng.
121. Stauder R, Thein SL. Anemia in the elderly: clinical implications and new therapeutic concepts. *Haematologica*. 2014 Jul;99(7):1127-30. PubMed PMID: 24986873. Pubmed Central PMCID: PMC4077071. Epub 2014/07/06. eng.
122. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Hochadel M, Komajda M, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *European journal of heart failure*. 2010 Mar;12(3):239-48. PubMed PMID: 20156940. Epub 2010/02/17. eng.

123. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, Shlipak MG. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation*. 2006 Jun 13;113(23):2713-23. PubMed PMID: 16754803. Epub 2006/06/07. eng.
124. Hao Z, Wu B, Wang D, Lin S, Tao W, Liu M. A cohort study of patients with anemia on admission and fatality after acute ischemic stroke. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2013 Jan;20(1):37-42. PubMed PMID: 23117142. Epub 2012/11/03. eng.
125. Kramer AH, Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Critical care (London, England)*. 2009;13(3):R89. PubMed PMID: 19519893. Pubmed Central PMCID: PMC2717460. Epub 2009/06/13. eng.
126. Geeganage C, Bath PM. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008 (4):CD000039. PubMed PMID: 18843604. Epub 2008/10/10. eng.
127. Kimberly WT, Wu O, Arsava EM, Garg P, Ji R, Vangel M, Singhal AB, Ay H, Sorensen AG. Lower hemoglobin correlates with larger stroke volumes in acute ischemic stroke. *Cerebrovascular diseases extra*. 2011 Jan-Dec;1(1):44-53. PubMed PMID: 22566982. Pubmed Central PMCID: PMC3343751. Epub 2011/01/01. eng.
128. Wade JP, Taylor DW, Barnett HJ, Hachinski VC. Hemoglobin concentration and prognosis in symptomatic obstructive cerebrovascular disease. *Stroke*. 1987 Jan-Feb;18(1):68-71. PubMed PMID: 3810772. Epub 1987/01/01. eng.
129. Bhatia RS, Garg RK, Gaur SP, Kar AM, Shukla R, Agarwal A, Verma R. Predictive value of routine hematological and biochemical parameters on 30-day fatality in acute stroke. *Neurology India*. 2004 Jun;52(2):220-3. PubMed PMID: 15269476. Epub 2004/07/23. eng.
130. Kellert L, Herweh C, Sykora M, Gussmann P, Martin E, Ringleb PA, Steiner T, Bosel J. Loss of Penumbra by Impaired Oxygen Supply? Decreasing Hemoglobin Levels Predict Infarct Growth after Acute Ischemic Stroke: Stroke: Relevant Impact of Hemoglobin, Hematocrit and Transfusion (STRAIGHT) - An Observational Study. *Cerebrovascular diseases extra*. 2012 Jan;2(1):99-107. PubMed PMID: 23599701. Pubmed Central PMCID: PMC3567874. Epub 2012/01/01. eng.
131. Tanne D, Molshatzki N, Merzeliak O, Tsabari R, Toashi M, Schwammenthal Y. Anemia status, hemoglobin concentration and outcome after acute stroke: a cohort study. *BMC neurology*. 2010;10:22. PubMed PMID: 20380729. Pubmed Central PMCID: PMC2858127. Epub 2010/04/13. eng.
132. Dexter F, Hindman BJ. Effect of haemoglobin concentration on brain oxygenation in focal stroke: a mathematical modelling study. *British journal of anaesthesia*. 1997 Sep;79(3):346-51. PubMed PMID: 9389854. Epub 1997/12/09. eng.

133. Hotter B, Pittl S, Ebinger M, Oepen G, Jegzentis K, Kudo K, Rozanski M, Schmidt WU, Brunecker P, Xu C, Martus P, Endres M, Jungehulsing GJ, Villringer A, Fiebach JB. Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. *BMC neurology*. 2009;9:60. PubMed PMID: 19995432. Pubmed Central PMCID: PMC3224745. Epub 2009/12/10. eng.
134. Berliner Schlaganfallregister (BSR)[Zugriff am 16.06.2020]. Available from: https://www.aerztekammer-berlin.de/10arzt/40_Qualitaetssicherung/30_QM_Massnahmen_nach_Themen/30_Berliner_Schlaganfallregister/index.htm
135. Wilke M, de Haan B, Juenger H, Karnath HO. Manual, semi-automated, and automated delineation of chronic brain lesions: a comparison of methods. *NeuroImage*. 2011 Jun 15;56(4):2038-46. PubMed PMID: 21513805. Epub 2011/04/26. eng.
136. Galinovic I, Brunecker P, Ostwaldt AC, Soemmer C, Hotter B, Fiebach JB. Fully automated postprocessing carries a risk of substantial overestimation of perfusion deficits in acute stroke magnetic resonance imaging. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2011;31(4):408-13. PubMed PMID: 21346342. Epub 2011/02/25. eng.
137. Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural neurology*. 2000;12(4):191-200. PubMed PMID: 11568431. Epub 2001/09/25. Eng.
138. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):1091-6. PubMed PMID: 17272767. Epub 2007/02/03. eng.
139. Sharma K, Johnson DJ, Johnson B, Frank SM, Stevens RD. Hemoglobin concentration does not impact 3-month outcome following acute ischemic stroke. *BMC neurology*. 2018 Jun 2;18(1):78. PubMed PMID: 29859542. Pubmed Central PMCID: PMC5985053. Epub 2018/06/04. eng.
140. Nybo M, Kristensen SR, Mickley H, Jensen JK. The influence of anaemia on stroke prognosis and its relation to N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2007 May;14(5):477-82. PubMed PMID: 17437604. Epub 2007/04/18. eng.
141. Sico JJ, Concato J, Wells CK, Lo AC, Nadeau SE, Williams LS, Peixoto AJ, Gorman M, Boice JL, Bravata DM. Anemia is associated with poor outcomes in patients with less severe ischemic stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2013 Apr;22(3):271-8. PubMed PMID: 22100828. Epub 2011/11/22. eng.
142. Li Z, Zhou T, Li Y, Chen P, Chen L. Anemia increases the mortality risk in patients with stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Scientific reports*. 2016 May 23;6:26636. PubMed PMID: 27211606. Pubmed Central PMCID: PMC4876389. Epub 2016/05/24. eng.

143. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood*. 2006 May 15;107(10):3841-6. PubMed PMID: 16403909. Epub 2006/01/13. eng.
144. Girelli D, Marchi G, Camaschella C. Anemia in the Elderly. *HemaSphere*. 2018 Jun;2(3):e40. PubMed PMID: 31723768. Pubmed Central PMCID: PMC6745992. Epub 2018/04/17. eng.
145. Penninx BW, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2006 May;61(5):474-9. PubMed PMID: 16720744. Epub 2006/05/25. eng.
146. Busti F, Marchi G, Lira Zidanes A, Castagna A, Girelli D. Treatment options for anemia in the elderly. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2019 Aug;58(4):416-21. PubMed PMID: 31281092. Epub 2019/07/10. eng.
147. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, Cushman M. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Archives of internal medicine*. 2005 Oct 24;165(19):2214-20. PubMed PMID: 16246985. Epub 2005/10/26. eng.
148. Barlas RS, Honney K, Loke YK, McCall SJ, Bettencourt-Silva JH, Clark AB, Bowles KM, Metcalf AK, Mamas MA, Potter JF, Myint PK. Impact of Hemoglobin Levels and Anemia on Mortality in Acute Stroke: Analysis of UK Regional Registry Data, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2016 Aug 17;5(8). PubMed PMID: 27534421. Pubmed Central PMCID: PMC5015269. Epub 2016/08/19. eng.
149. Park YH, Kim BJ, Kim JS, Yang MH, Jang MS, Kim N, Han MK, Lee JS, Lee J, Kim S, Bae HJ. Impact of both ends of the hemoglobin range on clinical outcomes in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013 Nov;44(11):3220-2. PubMed PMID: 24003047. Epub 2013/09/05. eng.
150. Bellwald S, Balasubramaniam R, Nagler M, Burri MS, Fischer SDA, Hakim A, Dobrocky T, Yu Y, Scalzo F, Heldner MR, Wiest R, Mono ML, Sarikya H, El-Koussy M, Mordasini P, Fischer U, Schroth G, Gralla J, Mattle HP, Arnold M, Liebeskind D, Jung S. Association of anemia and hemoglobin decrease during acute stroke treatment with infarct growth and clinical outcome. *PloS one*. 2018;13(9):e0203535. PubMed PMID: 30256814. Pubmed Central PMCID: PMC6157859. Epub 2018/09/27. eng.
151. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2001;11 Suppl 1:2-8. PubMed PMID: 11244194. Epub 2001/03/13. eng.
152. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Davalos A, Erila T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kohrmann M, Larrue V, Lees KR, Machnig T,

Roine RO, Toni D, Vanhooren G. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke*. 2008 Dec;39(12):3316-22. PubMed PMID: 18927461. Epub 2008/10/18. eng.

153. Sheth KN, Gilson AJ, Chang Y, Kumar MA, Rahman RM, Rost NS, Schwab K, Cortellini L, Goldstein JN, Smith EE, Greenberg SM, Rosand J. Packed red blood cell transfusion and decreased mortality in intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*. 2011 May;68(5):1286-92. PubMed PMID: 21307801. Epub 2011/02/11. eng.

154. Kellert L, Schrader F, Ringleb P, Steiner T, Bosel J. The impact of low hemoglobin levels and transfusion on critical care patients with severe ischemic stroke: STroke: RelevAnt Impact of HemoGlobin, Hematocrit and Transfusion (STRAIGHT)--an observational study. *Journal of critical care*. 2014 Apr;29(2):236-40. PubMed PMID: 24332995. Epub 2013/12/18. eng.

155. Leal-Noval SR, Munoz-Gomez M, Murillo-Cabezas F. Optimal hemoglobin concentration in patients with subarachnoid hemorrhage, acute ischemic stroke and traumatic brain injury. *Current opinion in critical care*. 2008 Apr;14(2):156-62. PubMed PMID: 18388677. Epub 2008/04/05. eng.

156. Perrotta PL, Snyder EL. Non-infectious complications of transfusion therapy. *Blood reviews*. 2001 Jun;15(2):69-83. PubMed PMID: 11409907. Epub 2001/06/21. eng.

157. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Jr., Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947. PubMed PMID: 23370205. Epub 2013/02/02. eng.

158. Kilic E, Bahr M, Hermann DM. Effects of recombinant tissue plasminogen activator after intraluminal thread occlusion in mice: role of hemodynamic alterations. *Stroke*. 2001 Nov;32(11):2641-7. PubMed PMID: 11692029. Epub 2001/11/03. eng.

159. Traynelis SF, Lipton SA. Is tissue plasminogen activator a threat to neurons? *Nature medicine*. 2001 Jan;7(1):17-8. PubMed PMID: 11135603. Epub 2001/01/03. eng.

160. Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nature medicine*. 2011 Nov 7;17(11):1391-401. PubMed PMID: 22064429. Pubmed Central PMCID: PMC3886192. Epub 2011/11/09. eng.

161. Kovach AG. Cerebral circulation in hypoxia and ischemia. *Progress in clinical and biological research*. 1988;264:147-58. PubMed PMID: 3289019. Epub 1988/01/01. eng.

162. Brown MM, Marshall J. Regulation of cerebral blood flow in response to changes in blood viscosity. *Lancet*. 1985 Mar 16;1(8429):604-9. PubMed PMID: 2857947. Epub 1985/03/16. eng.

163. Scholer M, Lenz C, Kuschinsky W, Waschke KF, Knels R, Frietsch T. Increased arterial oxygen content by artificial haemoglobin induces a decrease in regional cerebral blood flow and decreased regional cerebral oxygen delivery. *European journal of anaesthesiology*. 2009 Mar;26(3):245-52. PubMed PMID: 19244699. Epub 2009/02/28. eng.

9. Anhang

9.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Gianna Weber geb. Bötzius, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung des Einflusses des Hämoglobin- und Hämatokritspiegels auf die Infarktgröße und das Outcome beim akuten ischämischen Schlaganfall“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen, als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. 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.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9.2 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9.3 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde an der Klinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, am Standort Campus Benjamin – Franklin angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian Nolte für die Überlassung dieses interessanten und praxisrelevanten Themas. Mein weiterer Dank gilt insbesondere Herrn Dr. Andrea Rocco für die stetige und zuverlässige Betreuung, seine Geduld und den stetigen Ansporn.

Bedanken möchte ich mich weiterhin beim Zentrum für Schlaganfallforschung des Campus Benjamin Franklin der Charité Berlin insbesondere bei Herrn Prof. Dr. med. Jochen Fiebach sowie Frau Dr. med. Kersten Villringer, dass sie meine Datenerhebung stets wohlwollend unterstützt haben.

Ebenso danke ich meiner Familie, Mama, Papa und Marc und meinem Ehemann Steffen für die Geduld, die unermüdliche Unterstützung und Motivation, die sie mir bis zur Fertigstellung dieser Arbeit entgegengebracht haben.