

Aus dem Centrum für Schlaganfallforschung Berlin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung zur Prävalenz von Eisenmangel und dessen  
Bezug zum funktionellen Status bei Patienten nach Schlaganfall  
im Verlauf der Frührehabilitation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tim Schellenberg

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.09.2016

*Meiner Familie und Julia.*

# Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	4
TABELLENVERZEICHNIS.....	6
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	7
ABSTRAKT .....	9
ABSTRACT .....	11
1. Einleitung .....	13
1.1. Epidemiologie des Schlaganfalls.....	13
1.2. Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls.....	14
1.2.1. Nicht modifizierbare Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls .....	14
1.2.2. Modifizierbare Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls .....	14
1.3. Pathophysiologie und Klassifikation .....	17
1.3.1. Pathophysiologie des Schlaganfalls.....	17
1.3.2. Ischämischer Infarkt.....	17
1.3.3. Hämorrhagischer Infarkt .....	18
1.3.4. Subarachnoidalblutung .....	18
1.3.5. Andere Ursachen .....	19
1.4. Grundlagen des Eisenstoffwechsels .....	20
1.4.1. Physiologie des Eisenstoffwechsels .....	20
1.4.2. Eisenabsorption .....	21
1.4.3. Hepcidin .....	22
1.4.4. Eisentransport / Transferrin .....	23
1.4.5. Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR) .....	24
1.4.6. Transferrinsättigung (TSAT) .....	24
1.4.7. Eisenspeicher / Ferritin .....	25
1.4.8. Serumeisen.....	25

1.5. Eisenmangel .....	26
1.5.1. Absoluter Eisenmangel .....	26
1.5.2. Funktioneller Eisenmangel.....	27
1.5.3. Eisenmangelanämie .....	27
2. Zielstellung der Arbeit .....	29
3. Material und Methodik.....	30
3.1. Probanden .....	30
3.2. Analyse der Eisenstoffwechselfparameter .....	30
3.2.1. Bestimmungsmethoden der Eisenstoffwechselfparameter .....	31
3.3. Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigungen der Patienten nach Schlaganfall in der Frührehabilitation .....	31
3.3.1. Frührehabilitations-Barthel-Index (FRB) .....	32
3.3.2. Motricity-Index (MI) .....	35
3.4. Statistische Methoden.....	37
4. Ergebnisse .....	39
4.1. Klinische Charakterisierung des Patientenkollektives .....	39
4.2. Anämie zu Beginn der Rehabilitation .....	41
4.2.1. Allgemein .....	41
4.2.2. Anämiecharakteristika.....	42
4.3. Ergebnisse zum Eisenhaushalt.....	44
4.4. Altersabhängige Eisenmangelverteilung .....	46
4.5. Funktionelle Beurteilung der Patienten zu Beginn der Rehabilitation.....	50
4.5.1. Frührehabilitations-Barthel-Index (FRB) .....	50
4.5.2. Motricity-Index (MI) .....	52
4.6. Eisenmangel im Verlauf der Rehabilitation .....	54
4.6.1. Eisenmangelprävalenz nach Abschluss der Rehabilitation.....	54
4.6.2. Funktionelle Beurteilung der Patienten im Verlauf der Rehabilitation .....	55

4.6.3. Anämie und Eisenmangel in Relation zum funktionellen Status der Patienten.....	61
5. Diskussion.....	67
5.1. Klinische Charakteristika der Studienpopulation .....	67
5.2. Eisenmangel .....	67
5.3. Limitationen der Studie und Ausblick .....	70
LITERATURVERZEICHNIS .....	72
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....	84
LEBENS LAUF.....	85
DANKSAGUNG.....	86

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Eisenaufnahme und Eisenverteilung im menschlichen Körper .....	20
Abbildung 2: Schema der Eisenabsorption im Duodenum und proximalen Jejunum...	22
Abbildung 3: Relative Häufigkeitsverteilung der Hämoglobinkonzentrationen bei Frauen des Patientenkollektives .....	41
Abbildung 4: Relative Häufigkeitsverteilung der Hämoglobinkonzentrationen bei Männern des Patientenkollektives .....	42
Abbildung 5: Eisenmangel in der Gesamtstichprobe, in weiblicher und männlicher Subkohorte .....	44
Abbildung 6: Relative Häufigkeiten der Eisenmangelgruppen nach Altersgruppen .....	47
Abbildung 7: Relative Häufigkeiten der Eisenmangelgruppen bei Frauen nach Altersgruppen .....	48
Abbildung 8: Relative Häufigkeiten der Eisenmangelgruppen bei Männern nach Altersgruppen .....	49
Abbildung 9: Frührehabilitations-Barthel-Index zu Beginn der Rehabilitation .....	50
Abbildung 10: FRB zu Beginn der Rehabilitation nach Anämie und Eisenmangel gruppiert .....	51
Abbildung 11: Motricity-Index bei Beginn der Rehabilitation nach Eisenmangel gruppiert .....	52
Abbildung 12: Motricity-Index zu Beginn der Rehabilitation nach Eisenmangelzuständen gruppiert .....	53
Abbildung 13: Frührehabilitations-Barthel-Index bei Ende der Rehabilitation .....	55
Abbildung 14: Frührehabilitations-Barthel-Index bei Ende der Rehabilitation nach Eisenmangelzuständen gruppiert .....	56
Abbildung 15: Unterschied des FRB zwischen Beginn und Ende der Rehabilitation nach Eisenmangelzuständen gruppiert.....	57
Abbildung 16: Motricity-Index bei Ende der Rehabilitation nach Eisenmangel gruppiert.....	58
Abbildung 17: Motricity-Index bei Ende der Rehabilitation nach Eisenmangel- zuständen gruppiert.....	59
Abbildung 18: Unterschied des Motricity-Index nach Eisenmangelzuständen gruppiert .....	60

Abbildung 19: FRB zu Beginn der Rehabilitation nach Anämie und Eisenmangel gruppiert.....	61
Abbildung 20: Motricity-Index zu Beginn der Rehabilitation nach Anämie und Eisenmangel gruppiert.....	62
Abbildung 21: FRB bei Ende der Rehabilitation nach Anämie und Eisenmangel gruppiert.....	63
Abbildung 22: FRB bei Ende der Rehabilitation nach Anämie und Eisenmangel gruppiert.....	64
Abbildung 23: Unterschiede des FRB zwischen Beginn und Ende der Rehabilitation nach Eisenmangelzuständen und Anämie gruppiert .....	65
Abbildung 24: Unterschiede des MI zwischen Beginn und Ende der Rehabilitation nach Eisenmangelzuständen und Anämie gruppiert .....	66

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Frührehabilitations-Barthel-Index .....	34
Tabelle 2: Motricity-Index.....	36
Tabelle 3: Komorbiditäten der Studienkohorte.....	39
Tabelle 4: Anthropometrische Daten der Männer .....	40
Tabelle 5: Absolute und prozentuale Häufigkeit der Anämie der Gesamtstichprobe ...	42
Tabelle 6: Hämoglobinkonzentrationen der Männer .....	43
Tabelle 7: Hämoglobinkonzentrationen der Frauen .....	43
Tabelle 8: Laborcharakteristika der Studienpopulation geordnet nach Eisenmangel ..	45
Tabelle 9: Eisenmangel nach Geschlecht in Altersgruppen der Gesamtstichprobe ....	46
Tabelle 10: Eisenmangel zum Ende der Rehabilitation .....	54



# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ADL	activities of daily living = Aktivitäten des täglichen Lebens
BI	Barthel-Index
BMI	Body – Mass – Index
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CrP	C-reaktives Protein
DCytb	duodenales Cytochrom B
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
d. h.	das heißt
DMT1	divalenter Metalltransporter 1
Fe	Eisen
FRB	Frührehabilitations-Barthel-Index
FRI	Frührehabilitations-Index
ggf.	gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin
HCP1	Häm-Carrier-Protein-1
HDL	high density lipoprotein
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Version 10)
ID	Iron deficiency = Eisenmangel
Il	Interleukin
IREG1	Iron-Regulated-Transporter 1 = Ferroportin
i. v.	intravenous
KI	Konfidenzintervall
LDL	low density lipoprotein
max	Maximum
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	Mean Corpuscular Volume
MI	Motricity Index

min	Minimum
MW	Mittelwert
n	Fallzahl
o. g.	oben genannt
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzniveau
RES	Retikulohistiozytäres System
RR	relatives Risiko
SD	Standardabweichung
sTfR	löslicher Transferrinrezeptor
TfR	Transferrinrezeptor
TSAT	Transferrinsättigung
u. a.	unter anderem
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

## ABSTRAKT

**Einleitung und Zielstellung:** Der Schlaganfall ist ein akut auftretendes neurologisches Defizit vaskulärer Ursache. Er ist in den westlichen Industriestaaten die dritthäufigste Todesursache. In Deutschland ereignen sich jährlich etwa 150.000-200.000 Schlaganfälle. Rund ein Drittel der Schlaganfallpatienten ist in der Folge dauerhaft pflegebedürftig.

Eisenmangel ist der häufigste und klinisch relevanteste Mangelzustand der Welt. Es sind schätzungsweise zwei Milliarden Menschen betroffen. Die Prävalenz in Europa beträgt etwa 5-10%. In circa 80% der Fälle ist Eisenmangel die Ursache für eine Anämie. Die klinische Symptomatik des Eisenmangels ist sehr vielfältig, sie reicht bis zu Leistungsminderung und körperlicher Schwäche.

Das Ziel der vorliegenden Studie war, die Prävalenz von Eisenmangel und dessen Bezug zum funktionellen Status bei Schlaganfallpatienten im Verlauf der Frührehabilitation im Zusammenhang mit dem klinischen Bild der Patienten prospektiv zu untersuchen.

**Methodik:** Es wurden 664 Patienten einer Frührehabilitationseinrichtung auf das Vorhandensein eines Eisenmangels hin untersucht. Von diesen Patienten wurde zum Ende der Rehabilitation erneut bei 155 die Parameter des Eisenstoffwechsels überprüft. Des Weiteren wurde ein vorhandenes Eisendefizit in absoluten (Ferritin  $\leq$  100  $\mu\text{g/l}$ ) und funktionellen (Ferritin 101 - 300  $\mu\text{g/l}$  und TSAT  $\leq$  20% oder mit Ferritin  $>$  300  $\mu\text{g/l}$ , TSAT  $\leq$  20% sowie CrP-Wert  $\geq$  5 mg/l) Eisenmangel unterschieden. Um die gebildeten Gruppen hinsichtlich ihres funktionellen Status zu vergleichen, wurden der Frührehabilitation-Barthel-Index (FRB) und der Motricity-Index (MI) jeweils zu Beginn und am Ende der Rehabilitation verwendet.

**Ergebnisse:** Ein Eisenmangel konnte zu Beginn der Rehabilitation bei 44,7% der Studienpatienten identifiziert werden. Frauen zeigten mit 53% häufiger ein Eisendefizit als Männer (37%) ( $p < 0,001$ ). Nach Abschluss der Rehabilitation konnte bei 41,3% der Patienten ein Eisendefizit gefunden werden. In den verwendeten Beurteilungsverfahren zum funktionellen Status wurden signifikant höhere Ergebnisse im FRB und MI sowohl zu Beginn als auch am Ende der Rehabilitation von Patienten ohne Eisenmangel im Vergleich zu Patienten mit Eisenmangel erzielt (jeweils  $p < 0,001$ ).

**Schlussfolgerung:** In dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass ein Eisendefizit bei Schlaganfallpatienten häufig auftritt und mit einem negativen Verlauf der Rehabilitation bezüglich des funktionellen Status assoziiert ist. Die hier gezeigten Prävalenzen des Eisenmangels sind mit den Eisenmangelprävalenzen bei kardiovaskulären Erkrankungen vergleichbar. Die geminderte Leistungsfähigkeit der Patienten mit Eisendefizit gegenüber der Gruppe der Patienten ohne Eisendefizit deckt sich ebenfalls mit den Leistungsdaten von Patienten mit Eisenmangel und kardiovaskulären Erkrankungen.

## ABSTRACT

**Introduction:** Stroke is a neurological deficit with an acute onset of vascular origin. It is the third leading cause of death in western industrialized countries. There occur some 150,000-200,000 strokes per year in Germany. About one third of stroke patients are in a permanent need of care.

Iron deficiency is the most common and clinically relevant deficiency state in the world. Worldwide, an estimated two billion people have been affected by iron deficiency. The prevalence in Europe is approximately 5-10%. In about 80% iron deficiency is the cause of anemia. The clinical symptoms of iron deficiency are very diverse, ranging up to derating and physical weakness.

The aim of this study was to investigate the prevalence of iron deficiency and its relation to the functional status in stroke patients during the early rehabilitation in connection with the clinical picture of patients prospectively.

**Methods:** 664 patients of an early rehabilitation facility were examined for the presence of iron deficiency. Out of these patients, the parameters of iron metabolism of 155 patients have been examined at the end of the rehabilitation again. Furthermore, a possibly existing iron deficiency was split up in absolute (ferritin  $\leq$  100  $\mu\text{g/l}$ ) and functional (ferritin 101-300  $\mu\text{g/l}$  and TSAT  $\leq$  20% or ferritin  $>$  300  $\mu\text{g/l}$ , TSAT  $\leq$  20% and CRP  $\geq$  5 mg/l) iron deficiency. To compare the subgroups with regard to their functional status the diagnostic tests Frührehabilitations-Barthel-Index (FRB) and Motricity-Index (MI) were used at the beginning and end of rehabilitation.

**Results:** Iron deficiency was identified in 44.7% of the study patients at the beginning of the rehabilitation. Women showed a higher percentage of iron deficiency (53%) than men (37%) ( $p < 0.001$ ). Upon completion of the rehabilitation, an iron deficiency was found in 41.3% of the study patients. In the used assessment methods for functional status, significantly higher results were obtained both at the beginning and at the end of the rehabilitation of patients without iron deficiency compared to patients with iron deficiency ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** This study showed for the first time that an iron deficiency is common among stroke patients and is associated with a negative impact on the course of the functional status during early rehabilitation. The prevalence of iron deficiency shown here, are similar to the iron deficiency prevalence in cardiovascular diseases. The

impaired capacity of patients with iron deficiency compared to the group of patients without iron deficiency is also in line with the performance of patients with iron deficiency and cardiovascular diseases.

## 1. Einleitung

### 1.1. Epidemiologie des Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist ein plötzlich auftretendes neurologisches Defizit vaskulärer Ursache in einer umschriebenen Hirnregion, das zu neurologischen Ausfällen und Beeinträchtigungen führen kann. Diese Störungen können u.a. Hemiparesen, Dyspraxien, Dysphasien, Dysarthrien, Hemianopsien, Neglect, räumliche Orientierungsstörungen, Störungen des Bewusstseins oder Sensibilitätsausfälle beinhalten.

In den westlichen Industriestaaten ist der Schlaganfall (engl.: Stroke oder cerebrovascular accident) die dritthäufigste Todesursache nach kardiovaskulären Erkrankungen und Tumorerkrankungen [1]. Die Schwere der Erkrankung belegen folgende Zahlen: Bei einem Schlaganfall beträgt die Mortalität in der Bundesrepublik Deutschland ca. 110 Todesfälle auf 100 000 Einwohner pro Jahr. In Deutschland starben im Jahr 2014 rund 55.200 Menschen an einer cerebrovaskulären Erkrankung (ICD-10: I60 – I69) [2]. Die Mortalitätsrate für einen ischämischen Schlaganfall beträgt gemäß einer großen Studie aus den USA (n=91.134) 6,1% für Patienten während der Akutklinikphase, 14,1% für Patienten in den ersten 30 Tage bzw. 31,1% für Patienten ein Jahr nach Ereignis [3].

In Deutschland ereignen sich derzeit jährlich ca. 150.000–200.000 erstmalige akute Schlaganfälle [4]. Dies entspricht einer Inzidenz nach Daten des Erlanger Schlaganfallregisters von aktuell 182 Ereignissen pro 100.000 Einwohner [5]. In der westlichen Welt ist der Schlaganfall die führende Erkrankung für eine dauerhafte Invalidität [6, 7]. Nach einem Schlaganfall ist etwa ein Drittel der Patienten dauerhaft pflegebedürftig, ein Drittel ist in der Lage, mit mäßigen Einschränkungen den Alltag zu bewältigen [8].

Da Patienten nach einem Schlaganfall eine deutlich verminderte Leistungsfähigkeit haben, ist das zentrale Ziel einer Rehabilitation diese körperliche Leistungsfähigkeit zu verbessern bzw. wiederherzustellen.

Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, erhöht sich mit steigendem Alter. Das durchschnittliche Alter bei einem ersten Schlaganfall beträgt ca. 73 Jahre, wobei Frauen, auf Grund ihrer höheren Lebenserwartung, häufiger erkranken [9, 10, 11].

## **1.2. Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls**

Wie bei den Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen werden die Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls [zur Ätiologie des Schlaganfalls siehe 1.3] in nicht modifizierbare und modifizierbare Risikofaktoren unterschieden.

### **1.2.1. Nicht modifizierbare Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls**

Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren zählen Alter, Geschlecht sowie ethnische Zugehörigkeit [12].

#### *Alter*

Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Inzidenz stark an. Es wird von einer Verdopplung der Inzidenz mit jeder Lebensdekade ausgegangen. Bei 75- bis 84-Jährigen liegt das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden bei 1.100-2.300 Menschen pro 100.000 Einwohner. Das Risiko eines Schlaganfalls verdoppelt sich nach dem 55. Lebensjahr in jeder folgenden Lebensdekade [13].

#### *Geschlecht*

Schlaganfälle sind prozentual häufiger bei Männern als bei Frauen anzufinden. Auch die altersspezifischen Inzidenzraten sind bei Männern höher, mit Ausnahme der Altersgruppen 35-44 Jahre und > 85 Jahre. Hier haben Frauen etwas höhere Inzidenzen. [14]

#### *Ethnizitäten*

Einige ethnische Gruppen, beispielsweise Afroamerikaner, zeigen eine verdoppelte Schlaganfallinzidenz verglichen mit Kaukasiern [15, 16, 17]. Menschen aus Südasien sind signifikant jünger bei einem erstmaligen Schlaganfall als Kaukasier [18].

### **1.2.2. Modifizierbare Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls**

Zu den modifizierbaren Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls werden die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzrhythmusstörungen, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, hoher Alkoholkonsum sowie mangelnde Bewegung bzw. Übergewicht gezählt [15].



## Einleitung

### *Arterielle Hypertonie*

Die arterielle Hypertonie ist der bedeutendste Risikofaktor für eine zerebrovaskuläre Erkrankung. Je höher die Werte des Blutdrucks liegen, desto höher ist das Risiko für einen Schlaganfall [19]. Etwa 77% der Patienten mit einem erstmaligen Schlaganfall haben Blutdruckwerte über 140/90 mmHg [20]. Das Risiko verdoppelt sich dabei mit jeder Steigerung des Blutdruckes um 7,5 mmHg [21]. Die Therapie eines erhöhten Blutdruckes reduziert die Schlaganfallinzidenz um 35-44% [22]. Laut WHO hätten vier von zehn an einem Schlaganfall verstorbenen Patienten durch eine adäquate Therapie der arteriellen Hypertonie gerettet werden können [23].

### *Diabetes mellitus*

Sowohl Diabetes mellitus als auch das metabolische Syndrom stellen ein erhöhtes Risiko einer Arteriosklerose dar [24]. Diabetes mellitus erhöht das Auftreten eines Schlaganfalls um das 2-6-fache [25]. Der Anstieg des Blutglukosespiegels führt langfristig zu Schäden der Mikrovaskularisation, was insbesondere auch Schäden an der Tunica intima kleinerer Hirnarterien zur Folge hat [26].

### *Herzrhythmusstörungen*

Im Symptomkreis der Herzrhythmusstörungen stellt besonders das Vorhofflimmern einen Risikofaktor dar (kardiale Embolie). Vorhofflimmern fördert durch eine herabgesetzte Blutströmungsgeschwindigkeit die Entstehung von Thromben im linken Vorhof. Kommt es zur Thrombusablösung, kann dieser mit dem Blutstrom in die arteriellen Hirngefäße transportiert werden, diese verlegen und einen Schlaganfall auslösen.

Die Inzidenz eines Vorhofflimmerns verdoppelt sich etwa mit jeder Lebensdekade ab dem 55. Lebensjahr [27]. Patienten, die an Vorhofflimmern leiden, haben ein durchschnittliches jährliches Schlaganfallrisiko von 4,5% [28, 29]. Die Inzidenz der Normalbevölkerung liegt bei etwa 0,2% [5].

### *Hypercholesterinämie*

Bei etwa einem Fünftel der Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) in Deutschland sind LDL-Werte  $> 160$  mg/dl diagnostizierbar [30]. Eine Therapie mit Statinen als Primärprävention bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko sollte laut Empfehlung der DEGAM-Leitlinie erfolgen [31]. Die Statintherapie zeigt eine Risikoreduktion bezüglich

## Einleitung

Schlaganfällen bei Patienten mit Hypercholesterinämie (RR 0,83) [31]. Diese Reduktion des Schlaganfallrisikos ist jedoch nicht allein der cholesterinsenkenden Wirkung der Statine zuzuschreiben. Dies kann durch antiinflammatorische und plaquestabilisierende Effekte sowie endothelfunktionsverbessernde Wirkung der Statine erklärt werden [33, 34].

### *Nikotinabusus*

Durch Rauchen wird das relative Risiko eines Schlaganfalls um den Faktor 1,5 gesteigert [31]. Das Risiko steigt mit dem Alter des Individuums und der Anzahl gerauchter Zigaretten an [35]. Daten der Framingham-Studie belegen, dass das Einstellen des Nikotinkonsums das Schlaganfallrisiko verringert und das Risiko ehemaliger Raucher nach 2-5 Jahren auf das Niveau eines Nichtraucher reduziert wird [36].

### *Hoher Alkoholkonsum*

Regelmäßig hoher Alkoholkonsum (> 40 g Alkohol pro Tag) führt zu einer Erhöhung des Schlaganfallrisikos. Kleinere Alkoholmengen wirken hingegen eher protektiv. Es besteht ein so genannter J-Kurven-Effekt zwischen Alkoholkonsum und Schlaganfallrisiko: hier bedeutet eine Alkoholabstinenz ein leicht erhöhtes Risiko gegenüber geringem Alkoholkonsum (< 25 g Alkohol pro Tag), ein hoher Alkoholkonsum hingegen ist mit einem deutlich erhöhten Risiko verbunden [37, 38, 39].

### *Mangelnde Bewegung / Übergewicht*

Übergewicht erhöht das Schlaganfallrisiko im Vergleich zu Normalgewichtigen (OR 2,1) [40]. Ein sportlich aktiver Lebensstil verhält sich umgekehrt proportional zu Schlaganfall und kardiovaskulären Erkrankungen (RR 0,75). Diese Beobachtung bezieht sich allerdings nur auf Männer [41, 42, 43].

Im Falle eines bereits erlittenen Schlaganfalls deutet eine Gewichtsreduktion eine verzögerte Rehabilitation und eine verschlechterte Überlebensrate an [44]. Bei Patienten mit einem erhöhten BMI ist eine geringere Sterblichkeit noch im Krankenhaus beobachtet worden als bei Patienten mit einem BMI < 25 kg / m<sup>2</sup> (obesity paradox) [45, 46, 47].

### **1.3. Pathophysiologie und Klassifikation**

#### **1.3.1. Pathophysiologie des Schlaganfalls**

Das Gehirn hat einen sehr hohen Energiebedarf, der durch die ununterbrochene Zufuhr von energieliefernden Substanzen gedeckt werden muss. Unter physiologischen Bedingungen wird diese Energie ausschließlich durch aerobe Metabolisierung von Glukose und molekularem Sauerstoff gewonnen. Das Gehirn erhält in Ruhe etwa 15 % des Herzminutenvolumens. Der zerebrale Blutfluss beträgt unter physiologischen Bedingungen ca. 60 - 80 ml / 100 g Hirngewebe [48].

Die verschiedenen Areale des Gehirns werden von unterschiedlichen Gefäßen mit Blut und Nährstoffen versorgt, so dass der Verschluss eines Gefäßes meist zu spezifischen Symptomen bzw. Ausfällen führt.

Die Blutversorgung des Gehirns wird über vier Arterien sichergestellt. Diese sind die linke und rechte A. carotis interna und die paarigen Aa. vertebralis, die sich zur A. basilaris vereinigen. Die beiden Karotiden teilen sich an der Hirnbasis in die A. cerebri anterior und die A. cerebri media auf. Aus der A. basilaris gehen die linke und rechte A. cerebri posterior hervor [49].

Da im zentralen Nervensystem keine Energiespeicher vorhanden sind, kommt es im Falle eines Energiezufuhrstopps bereits nach wenigen Sekunden zu einem Funktionsverlust der Nervenzellen, welcher durch den Zusammenbruch des Ionengradienten und des Membranpotentials in der einzelnen Nervenzelle bedingt ist. Der für diese Energiebereitstellung benötigte Blutfluss zur Funktionsaufrechterhaltung beträgt 20 ml/100 g/min [50].

Der Begriff Schlaganfall ist ein Sammelbegriff für eine Durchblutungsstörung des Gehirns, mit reversiblen oder irreversiblen fokalen neurologischen Defiziten. In der TOAST-Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) wird zwischen makroangiopathischen (atherothrombotischen), kardioembolischen, mikroangiopathischen Ursachen eines ischämischen Schlaganfalls und selteneren Ursachen wie Vaskulitiden, hämorrhagischen Diathesen oder Dissektionen unterschieden [51].

#### **1.3.2. Ischämischer Infarkt**

Ein ischämischer Schlaganfall entsteht als Folge einer Minderversorgung mit Blut und Sauerstoff in einer bestimmten Region. Circa 87% der Schlaganfälle sind als ischämisch verursacht zu betrachten [20]. Blutgerinnsel oder verschleppte Partikel

## Einleitung

atherothrombotischer Gefäßwandveränderungen gelangen über das Blut in das Gehirn und verlegen dort eine funktionelle Endarterie (Makroangiopathie). Bei einer entsprechenden Größe bzw. einem weit proximalen Gefäßverschluss resultieren Territorialinfarkte (ausgedehnte Infarkte). Ursprung der meisten Emboli ist das Herz (kardioembolisch) und eine atheromatöse veränderte A. carotis interna bzw. die Karotidgabel. Ein lokaler arteriosklerotisch bedingter Verschluss der kleinen perforierenden Hirnarterien wird als mikroangiopathischer Verschluss bezeichnet. Ist eine Minderdurchblutung von längerer Dauer, kommt es zu einer dauerhaften Schädigung der neuronalen Zellen und damit zum einem Hirninfarkt [50].

### **1.3.3. Hämorrhagischer Infarkt**

Hämorrhagische Infarkte (auch intrazerebrale Blutung oder Hirnblutung) zeichnen sich für etwa 10% der Schlaganfälle verantwortlich [20]. Bei einem hämorrhagischen Infarkt tritt Blut unter hohem Druck aus rupturierten, meist arteriosklerotisch vorgeschädigten Gefäßen in das umliegende Parenchym aus. Der bei dieser Blutansammlung entstandene Druck auf anliegende Neurone und Nervenbahnen schädigt in unterschiedlicher Intensität. Der Raum in der Schädelkalotte ist begrenzt und kann sich nicht erweitern. Durch diese Tatsache kommt es durch intrazerebrale Blutungen häufig zu einem Anstieg des Hirndrucks. Es können auch Hirnareale geschädigt werden, die nicht unmittelbar von der Blutung betroffen sind. Klinisch ist eine Unterscheidung zwischen hämorrhagischem und ischämischem Infarkt nicht sicher abgrenzbar. Da sich die Therapien jedoch grundsätzlich unterscheiden, ist eine genaue Differenzierung unabdingbar [50].

### **1.3.4. Subarachnoidalblutung**

Circa 3% der Schlaganfälle werden durch Subarachnoidalblutungen hervorgerufen [52]. Die Subarachnoidalblutung entsteht durch eine meist spontane Ruptur eines Aneurysmas mit nachfolgender Einblutung in den Subarachnoidalraum. Der Subarachnoidalraum ist unter physiologischen Umständen mit Liquor gefüllt. Darin ist das Gehirn eingebettet und gegen Erschütterungen geschützt [50].

Leitsymptom einer Subarachnoidalblutung ist oft ein plötzlich auftretender "Vernichtungskopfschmerz". Anhand dieser Symptomatik lässt sich die Subarachnoidalblutung häufig von Schlaganfällen anderer Ursache differenzieren [53].

### 1.3.5. Andere Ursachen

#### *Vaskulitiden*

Als Vaskulitiden werden Erkrankungen zusammengefasst, bei denen durch autoimmunologische Prozesse Entzündungen von arteriellen und venösen Blutgefäßen zu Schädigungen derselben führen. In diesem Fall kann es zu Gefäßeinengungen und Thrombenbildung kommen [54].

#### *Hämorrhagische Diathesen*

An der Blutgerinnungskaskade sind Thrombozyten, Endothelzellen und plasmatische Gerinnungsfaktoren beteiligt. Zusätzlich zur Gerinnung existiert ein weiteres System, das entstandene Thromben auflösen kann: das fibrinolytische System. Unter physiologischen Bedingungen stehen diese beiden Systeme im Gleichgewicht. Einige Erkrankungen gehen mit einer verstärkten Gerinnungsneigung einher (z.B. Faktor V Leiden-Mutation). Hier besteht die Gefahr der zerebralen Thrombenbildung [55].

Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (beispielsweise systemischer Lupus erythematodes) können indirekt eine Thrombenbildung verursachen und damit einen Schlaganfall auslösen [56].

Auch während einer Schwangerschaft kann es zu Veränderungen im Gerinnungssystem kommen, die einen Schlaganfall zur Folge haben können (RR 2,4 im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen) [20, 57].

#### *Dissektionen*

Bei einer Dissektion eines Gefäßes kommt es zu einem Einriss in die innere Gefäßwand, so dass sich die Tunica intima von der Tunica media abhebt und das betroffene Gefäß einengt bzw. verschließt. Oft sind Dissektionen an der A. carotis interna oder an der A. vertebralis zu finden. Auslöser für einen Schlaganfall können traumatische Verletzungen des Halses, ruckartige Kopfbewegungen, chiropraktische Manöver oder eine spontane Ruptur einer Dissektion sein [58].

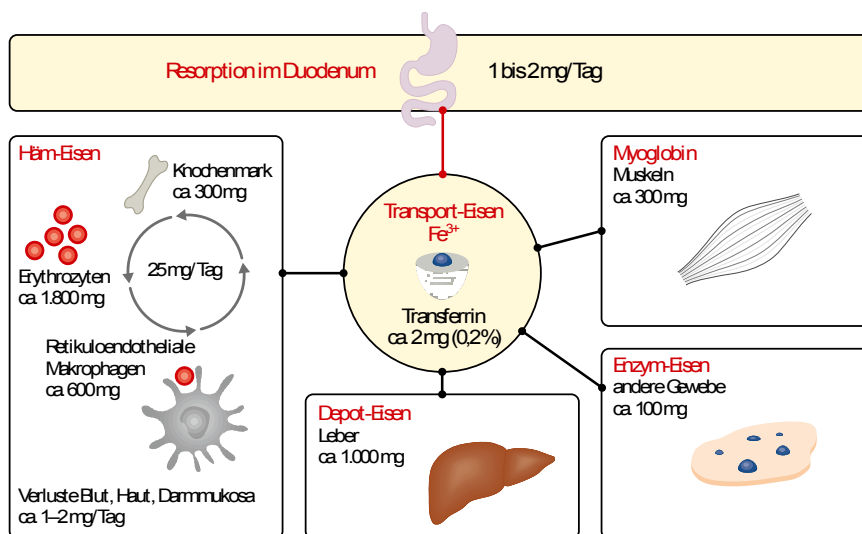
## 1.4. Grundlagen des Eisenstoffwechsels

### 1.4.1. Physiologie des Eisenstoffwechsels

Eisen ist für den Menschen sowohl ein essentielles Spurenelement, als auch ein toxisches Schwermetall. Es nimmt unter den Spurenelementen eine Sonderstellung ein, denn es vermag sowohl mit negativ geladenen Molekülen zu reagieren, als auch mit neutralen Molekülen, insbesondere mit Sauerstoff. Diese Eigenschaft ist Grundlage seiner Funktion als Sauerstoffträger im Hämoglobin der Erythrozyten. Die Gesamtmenge an Eisen in einem menschlichen Körper beträgt 3-5 g oder 40–60 mg/kg Körpergewicht [59].

Mit der Nahrung werden täglich rund 12-18 mg Eisen aufgenommen. Davon werden nur etwa 1–2 mg Eisen von Gesunden im Duodenum und proximalen Jejunum absorbiert. Dies entspricht in etwa der Menge des täglichen Eisenverlustes, der hauptsächlich durch apoptotische Darmmukosazellen und Hautepithelzellen entsteht [60].

Etwa 80 % des Eisens sind im Organismus als so genanntes Funktionseisen verteilt. Davon entfallen etwa 66 % auf Hämoglobin (Eisen ist hier als Zentralatom im Porphyringerüst im Hämoglobin gebunden), 4,5 % auf Myoglobin und 10 % auf Enzyme der Atmungskette (aerobe Energiegewinnung) [61]. Etwa 19 % des Gesamtkörperisens werden als Depoteisen im Ferritin gespeichert (vorrangig in den Hepatozyten). Hier entsprechen 10 µg/l Serumferritin dem Äquivalent zu 100 mg Eisen [60]. Das an Transferrin gebundene Transporteisen macht nur einen kleinen Anteil am Gesamtkörperisens aus (Abbildung 1) [60].



**Abbildung 1:** Eisenaufnahme und Eisenverteilung im menschlichen Körper [61]

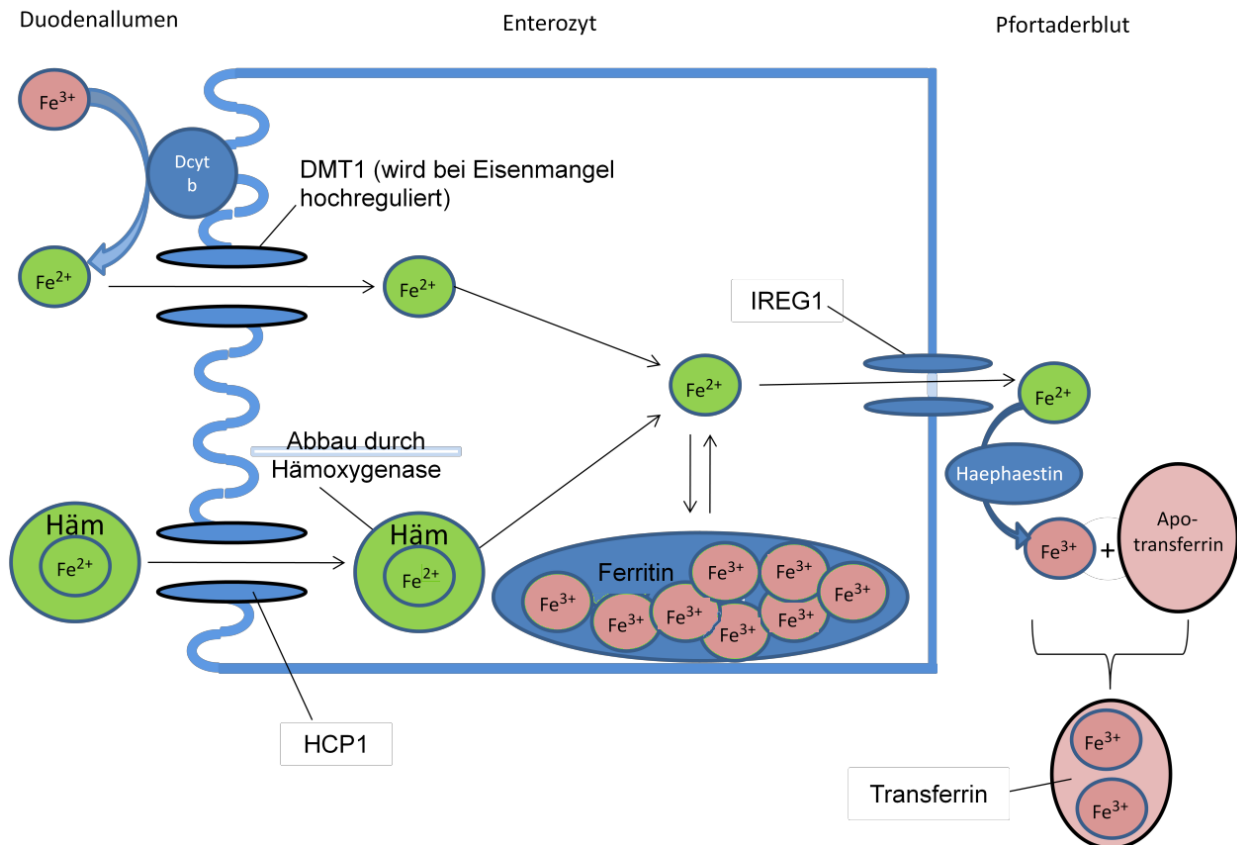
### 1.4.2. Eisenabsorption

Eisen kann nur in der Häm-Form (meist zweiwertiges Eisen: Fe(II)) aufgenommen werden. Nicht-Häm-Eisen (meist Fe(III)) wird sehr schlecht aufgenommen. Es muss erst im sauren Magenmilieu durch die Eisenreduktase DCytb (= duodenales Cytochrom B) zu Fe(II) reduziert werden [62]. Ascorbinsäure (= Vitamin C) erleichtert durch ein Ansäuern des Milieus die Reduktion zu zweiwertigem Eisen und gilt so als potenter Beschleuniger der Eisenabsorption [60].

Ein transmembranärer divalenter Metalltransporter (DMT1) nimmt das zweiwertige Eisen in die duodenalen und jejunalen Enterozyten auf [63]. Häm-Eisen wird als Einheit von dem Häm-Carrier-Protein-1 (= HCP1) absorbiert [64]. In der Zelle wird das Eisen entweder als an Ferritin gebundenes dreiwertiges Eisen gespeichert oder über das Transportprotein Ferroportin (= Iron-Regulated-Transporter 1 = IREG1) in die Blutbahn abgegeben (Abbildung 2) [65].

Die Regulation des Eisenhaushaltes hängt maßgeblich von der Aufnahme in den Darmzotten im Duodenum und im proximalen Jejunum ab. Im Körper existiert kein aktiver Mechanismus, mit dessen Hilfe Eisen ausgeschieden werden kann. Abgesehen von Blutungen verliert der Körper hauptsächlich durch abgeschilferte Darmmukosazellen und tote epidermale Hautzellen Eisen [60].

## Einleitung



**Abbildung 2:** Schema der Eisenabsorption im Duodenum und proximalen Jejunum  
Abkürzungen: Dcyt b=duodenales Cytochrom B, DMT1=divalenter Metalltransporter 1, HCP1=Häm-Carrier-Protein 1, IREG1=Iron-Regulates-Transporter 1 (Mod. nach [66])

Die Homöostase des Körpereisens wird neben der Absorption von einem weiteren Mechanismus gewährleistet: Häm-Eisen aus gealterten Erythrozyten wird kontrolliert und katabolisiert. Das so freigesetzte Funktionseisen wird durch Makrophagen des Retikuloendothelzytensystems (RES) zurück gewonnen. Durch diesen Funktionsweg werden circa 25-30 mg Eisen pro Tag wiederverwertet. Dies entspricht in etwa jener Menge, welche für die tägliche Erythropoese benötigt wird [59].

### 1.4.3. Hepcidin

Hepcidin (**hepatic bactericidal protein**) spielt eine entscheidende Rolle im Prozess der Eisenhomöostase und gilt heute als der Hauptregulator des Eisenhaushaltes. Es ist ein aus 25 Aminosäuren bestehendes kleines Peptid, welches in der Leber aus der Vorstufe Prohepcidin gebildet wird [67].



## Einleitung

Hepcidin bindet an Ferroportin der Enterozyten, der Makrophagen und der Hepatozyten und induziert dessen Internalisierung und Abbau. Dies führt zum einen zu einer verminderten Aufnahme von Eisen aus dem Duodenum und Jejunum und zum anderen zu einer verminderten Freisetzung von Eisen aus den Makrophagen des RES, aus den Enterozyten und aus den Hepatozyten in die Blutbahn [68].

Zu den wichtigsten Stimulatoren der Hepcidinsynthese gehört ein erhöhter Eisenspiegel und Interleukin 6 (Il-6). Da Il-6, ein Peptidhormon und pro-inflammatorisches Zytokin, bei Entzündungsreaktionen erhöht ist, führt ein daraus resultierender erhöhter Hepcidinspiegel zu einer verminderten Eisenaufnahme und einer Blockade der körpereigenen Eisenspeicher [67]. Diese Konstellation ist insbesondere für den funktionellen Eisenmangel von Bedeutung. Hepcidin unterliegt der Akute-Phase-Reaktion und wird bei Inflammation als solches verstärkt exprimiert [69]. Als wichtigste Inhibitoren des Hepcidins gelten Eisenmangel und Hypoxie [67].

### **1.4.4. Eisentransport / Transferrin**

Nach der Oxidation von Fe(II) zu Fe(III) durch Ceruloplasmin (ein homologes Enzym zu Haephaestin) verbinden sich zwei Eisenatome mit Apotransferrin zu Transferrin [70].

Transferrin ist ein Glykoprotein, welches hauptsächlich in der Leber synthetisiert wird. Praktisch alles im Blut zirkulierende Eisen ist an Transferrin gebunden. Transferrin hält Eisen im Blut gelöst, verhindert so toxische Gewebsschädigungen und transportiert Eisen über den Transferrin/Transferrinrezeptor-Komplex in die Zielzellen [59].

Etwa 20-45 % aller Bindungskapazitäten von Transferrin sind mit Eisen besetzt. Ein Gramm Transferrin ist dabei in der Lage 1,4 mg Eisen zu binden und zu transportieren [60]. Nur circa 0,2 % des Gesamtkörpereisens sind an Transferrin gebunden [60, 71].

Transferrin hat eine hohe Affinität zum Transferrinrezeptor (= TfR). Bisher sind zwei unterschiedliche Formen des Transferrinrezeptors identifiziert worden: Der TfR1 (wird von fast allen Zellen exprimiert) und der TfR2 (wird vor allem in Leber- und blutbildenden Zellen exprimiert). Der Transferrinrezeptor ist ein transmembranäres Glykoprotein mit zwei identischen Untereinheiten. Die Aufnahme des Transferrin/TfR-Komplexes erfolgt mittels Endozytose. Nach Freisetzung des Eisens in der Zelle wird der Transferrin/TfR-Komplex wieder an der Zelloberfläche zurück in die Blutbahn entlassen [60].

Die Anzahl der Transferrinrezeptoren auf einer Zelloberfläche reflektiert dabei die benötigte Eisenmenge einer Zelle. Physiologische Transferrinkonzentrationen im Blut

## Einleitung

liegen zwischen 220 und 370 mg/dl. Transferrin zählt zu den Anti-Akute-Phase-Proteinen, welche eine erniedrigte Serumkonzentration bei systemischen Inflammationen zeigen [60].

### 1.4.5. Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)

Um Eisen aus dem im Plasma flottierenden Transferrin in die Zelle zu bringen, muss mit der Zellmembran eine Barriere überwunden werden. Dies erfolgt durch den Transferrinrezeptor, der sich auf der Oberfläche fast aller Zellen befindet, vornehmlich jedoch auf Vorläuferzellen der Erythrozyten. Der lösliche Transferrinrezeptor entsteht durch proteolytische Abspaltung des transmembranären Transferrinrezeptors von der Zellmembran (Bruchstück der extrazellulären Domäne). Die Serumkonzentration ist dabei direkt proportional zur Rezeptorkonzentration auf der Zelloberfläche. Die Konzentrationen des sTfR sind nicht von systemischen Inflammationen beeinflusst [60]. Je größer der Eisenmangel ist, desto stärker wird der zuvor exprimierte Transferrinrezeptor von der Zellmembran abgeworfen [72]. Dabei beginnt der Konzentrationsanstieg dann, wenn die Eisenspeicher nahezu entleert sind und die Erythropoese schon beeinträchtigt ist, jedoch noch keine Anämie besteht [73].

### 1.4.6. Transferrinsättigung (TSAT)

Die Transferrinsättigung gibt an, wie viel Prozent der Gesamt-Eisenbindungskapazität tatsächlich mit Eisen besetzt sind. Dies wird aus dem Serumeisen und dem Transferrinwert errechnet:

$$\text{Transferrinsättigung [\%]} = \frac{\text{Serumeisen } [\mu\text{mol/l}]}{\text{Transferrin im Serum } [\text{mg/dl}]} \times 398$$

Unter physiologischen Bedingungen sind 20–45 % der Transferrinmoleküle im Plasma gesättigt. Bei systemischen Inflammationen kann die Transferrinsättigung trotz normaler Eisenspeicher erniedrigt sein. Da das Eisen im Serum einer zirkadianen Schwankung unterliegt, sind TSAT-Werte nur aussagekräftig, wenn sie erhöht oder stark erniedrigt sind [74].

### **1.4.7. Eisenspeicher / Ferritin**

Eisen wird intrazellulär und im Serum im Speicherprotein Ferritin gespeichert [60]. Ferritin ist ein Glykoprotein, welches aus 24 Untereinheiten besteht und bis zu 4.500 Atome dreiwertigen Eisens aufnehmen kann. Die Syntheserate des Ferritins wird durch die intrazelluläre Konzentration des Eisens bestimmt. Ferritin findet sich hauptsächlich in den Hepatozyten und in den Zellen des RES wieder. Die Menge an Serumferritin zeigt eine hohe Korrelation mit den intrazellulären Eisenspeichern. Daher reflektiert es die Eisenspeicher des Körpers [60].

Normwerte für Ferritin variieren zwischen den Geschlechtern. Als Faustregel gilt, dass 10 µg/l Ferritin in etwa 100 mg gespeicherten Eisens entsprechen [60, 75].

Da Ferritin als ein Akute-Phase-Protein auch bei systemischen Inflammationen erhöht sein kann, ist die Aussagekraft des Ferritins bei Entzündungszuständen deutlich eingeschränkt [60]. Ein hoher Ferritinwert kann in diesem Fall die tatsächliche Eisenbalance des Körpers falsch hoch erscheinen lassen. Dies hat umso mehr Bedeutung, da bei Entzündungen in Folge der hepcidinvermittelten Blockade der Eisenspeicher, diese Speicher für den eisenabhängigen Stoffwechsel nur sehr eingeschränkt mobilisiert werden können. Bei Erkrankungen mit erhöhten inflammatorischen Zytokinspiegeln (bspw. Tumorerkrankungen oder chronischen Inflammationen) ist Ferritin daher kein geeigneter Marker zur Beurteilung der Eisenbalance. Niedrige Ferritinwerte spiegeln mit hoher diagnostischer Sicherheit einen absoluten Eisenmangel wieder [60].

Eine weitere Speicherform des Eisens ist das Hämosiderin. Eisenüberladenes Gewebe speichert das überflüssige Eisen in diesem Proteinkomplex. Hämosiderin ist ein schwerlöslicher Komplex aus Ferritin, degradiertem Ferritin und Eisen. Es findet sich ausschließlich intrazellulär in Lysosomen und Makrophagen [60].

### **1.4.8. Serumeisen**

Serumeisen unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit höchsten Spiegeln am Morgen und ist zudem ernährungsabhängig. Es sollte daher nicht für eine Diagnosestellung eines Eisenmangels heran gezogen werden [60, 67].

### **1.5. Eisenmangel**

Ein Eisenmangel ist eine Verminderung des Gesamtkörpereisens. Er ist der häufigste und klinisch relevanteste Mangelzustand der Welt. Weltweit sind schätzungsweise zwei Milliarden Menschen betroffen [76]. Menstruierende Frauen, Schwangere sowie Säuglinge und Kleinkinder haben das größte Risiko für die Entwicklung eines Eisenmangels [77]. Die Prävalenz in Europa beträgt circa 5–10%, bei Frauen im prämenopausalen Zustand etwa 20 %. Mit circa 80 % ist ein Eisenmangel die häufigste Ursache für eine Anämie [74].

Eine erhöhte Aufmerksamkeit wird dem Eisenmangel in der Anämiediagnostik und auch bei Erkrankungen des Herzkreislaufsystems geschenkt. Häufig jedoch wird ein Eisendefizit erst in labortechnischen Untersuchungen auffällig und wird unterschätzt [78].

Als Ursachen des Eisenmangels gelten eine verminderte Eisenaufnahme (inadäquate Ernährung oder Malabsorption), ein erhöhter Eisenverlust (wie etwa bei Blutungen oder Tumorerkrankungen) und ein erhöhter Eisenbedarf (beispielsweise in der Schwangerschaft oder beim Wachstum) [74].

Die klinische Symptomatik des Eisenmangels ist vielfältig. Sie reicht von Müdigkeit, körperlicher Schwäche, Leistungsminderung, Kältegefühl, Konzentrationsmangel, Kopfschmerzen, Beeinträchtigungen des Immunsystems bis zu Rillenbildung und Brüchigkeit der Nägel, trockener Haut, Mundwinkelrhagaden und Blässe [74, 79].

Generell führt auch ein Eisenmangel zu einer Verminderung der funktionellen Leistungsfähigkeit, wie bereits bei Tumorerkrankungen oder Erkrankungen des kardiovaskulären Systems gezeigt [74, 78]. Den Einfluss von Eisenmangel auf den funktionellen Status bei Patienten mit Schlaganfall ist bisher jedoch nicht untersucht.

Generell sollte jedoch eine feinere Unterteilung des Eisenmangels in absoluten und funktionellen Eisenmangel erfolgen.

#### **1.5.1. Absoluter Eisenmangel**

Ein absoluter Eisenmangel ist durch die Entleerung der körpereigenen Eisenspeicher charakterisiert. In klinischen Blutparametern lässt sich ein absoluter Eisenmangel mit Ferritinwerten je nach Literatur zwischen  $< 30 \mu\text{g/l}$  und  $\leq 100 \mu\text{g/l}$  definieren [74, 80, 81, 82].

### 1.5.2. Funktioneller Eisenmangel

Ein funktioneller Eisenmangel ist als eine Mobilisationsstörung des vorhandenen Speichereisens zu verstehen. Die Eisenreserven des Körpers sind im Gegensatz zu einem absoluten Eisenmangel nicht erschöpft. Das Eisen wird hier nicht in ausreichender Menge für eine suffiziente Erythropoese vom Körper zur Verfügung gestellt [71]. Dieser funktionelle Eisenmangel unterliegt vor allem den hepcidinvermittelten Eisenregulationsmechanismen. Bei Entzündungsreaktionen des Körpers wird u. a. Il-6 exprimiert, ein Zytokin, das zu einer Erhöhung des Hpcidinspiegels führt. Die Erhöhung des Hpcidins bedingt eine Blockade des vorhandenen Speichereisens [67]. Dies ist in der Rehabilitation von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vor allem im Zusammenhang mit inflammatorischen Erkrankungen zu beobachten [67].

Labortechnisch ist ein funktioneller Eisenmangel wie folgt definiert [81]:

- Ferritin zwischen 101 und 300 µg/l und Transferrinsättigung  $\leq$  20% [81]
- oder
- Ferritin > 300 µg/l, Transferrinsättigung  $\leq$  20% und erhöhtem CrP [83, 84].

### 1.5.3. Eisenmangelanämie

In Folge eines Eisenmangels kann es im Verlauf und bei weiterem Voranschreiten des Eisenmangels zu einer Eisenmangelanämie kommen. Die Hämoglobinproduktion ist bei einer Eisenmangelanämie früher gestört als die Erythropoese, weshalb bereits im Frühstadium das Hämoglobin (Hb) deutlich erniedrigt ist [67, 74]. Oft wird daher eine Eisenmangelanämie auch als mikrozytär-hypochrome Anämie bezeichnet [85].

Im Labor zeigen sich neben dem Vorliegen eines absoluten Eisenmangels also ein reduzierter Hb-Wert sowie eine verringerte Erythrozytengröße (MCV), ein verringerter Hämoglobingehalt der Erythrozyten (MCHC) und ein erhöhter Transferrinwert [67, 74].

Für die Patienten bedeutet ein Eisenmangel eine Vielzahl klinischer Symptome. Der Stellenwert des Eisenmangels hat sich gerade im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen in den letzten Jahren erhöht. Eisenmangel geht mit einer erhöhten Komplikationsrate bei Hospitalisationen, einer generell erhöhten Hospitalisationsrate und einer erhöhten Mortalitätsrate einher [86].

## Einleitung

Die bisherigen Ergebnisse lassen jedoch ausschließlich Rückschlüsse auf kardiovaskuläre Erkrankungen zu. Daten zur Prävalenz und Leistungsfähigkeiten bei Patienten mit Schlaganfall wurden bisher nicht untersucht.

## 2. Zielstellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Prävalenz von Eisenmangel und dessen Bezug zum funktionellen Status bei Patienten nach einem Schlaganfall im Verlauf der Frührehabilitation im Zusammenhang mit dem klinischen Bild der Patienten prospektiv zu untersuchen. Vor dem Hintergrund, dass ein Eisenmangel bei kardiovaskulären und anderen chronischen Erkrankungen (proinflammatorische Erkrankungen, Tumorentitäten) ein ernst zu nehmendes Risiko für eine erhöhte Hospitalisationsrate und Mortalitätsrate darstellt, soll in der vorliegenden Arbeit die Bedeutung des Eisenmangels für Schlaganfallpatienten herausgearbeitet werden. Bisher wurden keine Daten, die Eisenmangel und Schlaganfall in Zusammenhang bringen gezeigt und somit muss aus Daten kardiovaskulären Ursprungs Rückschluss auf die Zusammenhänge eines Schlaganfalls bei gleichzeitigem Vorliegen eines Eisendefizites gezogen werden. Langfristig soll diese Studie einen Beitrag zur gezielteren Aufmerksamkeit hinsichtlich eines Eisendefizits leisten und im Idealfall zur Einleitung rechtzeitig therapeutischen und gezielten Interventionen führen.

Zur Bearbeitung der Zielstellung wurde eine prospektive Beobachtungsstudie mit Patienten nach Schlaganfall in der Frührehabilitation durchgeführt. Ziel der hier vorgestellten Studie ist

- die Erfassung der Prävalenz eines Eisendefizits bei Schlaganfallpatienten zu Beginn der Rehabilitation,
- die Untersuchung des funktionellen Status von Schlaganfallpatienten in Relation zu Eisenmangelzuständen im Verlauf der Rehabilitation,
- die Ermittlung der Prävalenz des Eisenmangels zum Abschluss der Rehabilitation,
- und die Untersuchung der Veränderung des Eisenhaushaltes im Verlauf der Rehabilitation.

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1. Probanden**

Das Probandenkollektiv bestand aus 664 Patienten, die zu einer neurologischen Rehabilitation in der Brandenburgklinik Berlin-Brandenburg in Wandlitz waren. Alle Patienten, die sich zwischen Juni 2010 und April 2011 zu einem stationären Aufenthalt in der oben genannten Einrichtung befanden, wurden konsekutiv in die Studie eingeschlossen.

Es wurden alle Probanden mit der Diagnose erstmaliger oder wiederholter ischämischer und/oder hämorrhagischer Schlaganfall in die Studie aufgenommen.

Die Studie war durch die zuständige unabhängige Ethikkommission begutachtet und genehmigt worden.

Von allen Probanden wurden folgende für die Studie relevanten Daten für die Auswertung berücksichtigt:

- Alter
- Größe
- Gewicht
- Geschlecht
- ICD-10 Diagnosen
- Verschiedene Laborparameter (siehe unten)
- Frührehabilitations-Barthel-Index
- Motricity-Index
- Ätiologie des Schlaganfalls (ischämisch/hämorrhagisch)

#### **3.2. Analyse der Eisenstoffwechselfparameter**

Zur Beurteilung des Eisenstoffwechsels bzw. Eisenmangels und der Anämiediagnostik wurden folgende Blutparameter bestimmt:

- Transferrin
- Ferritin
- Hämoglobin
- CrP



## Material und Methodik

Bei allen Probanden wurde im Rahmen ihres Rehabilitationsaufenthaltes eine Anämiediagnostik durchgeführt. In dieser Studie wurden die WHO-Grenzwerte zur Anämiebestimmung von 12 g/dl bei Frauen und 13 g/dl bei Männern herangezogen. Die Hämoglobingrenzwerte der WHO wurden mit dem Umrechnungsfaktor 0,6206 von g/dl in mmol/l überführt. Frauen mit Hämoglobin-Konzentrationen  $\leq 7,4$  mmol/l und Männer  $\leq 8,1$  mmol/l leiden laut WHO an einer Anämie.

Der absolute Eisenmangel wurde in der vorliegenden Studie mit Ferritinwerten  $\leq 100$   $\mu\text{g/l}$  definiert.

Ein funktionelles Eisendefizit wurde entweder mit Ferritinwerten zwischen 101 und 300  $\mu\text{g/l}$  und einer Transferrinsättigung  $\leq 20$  % oder mit Ferritinwerten  $> 300$   $\mu\text{g/l}$ , einer Transferrinsättigung  $\leq 20$  % sowie einem CrP-Wert  $\geq 5$  mg/l definiert.

Die mittlere Hämoglobinkonzentration, der Eisenmangel und die Inzidenzrate einer Anämie wurde für Männer und Frauen und über die Altersgruppen ( $< 60$  Jahre,  $60 - 75$  Jahre und  $> 75$  Jahre) hinweg verglichen.

### **3.2.1. Bestimmungsmethoden der Eisenstoffwechselfparameter**

Für die spektralphotometrische Bestimmung des Hämoglobins wurden der CELL-DYN 3700 der Firma Abbott® verwendet.

Die Ferritinwerte wurden durch einen kompetitiven Immunoassay mit Hilfe des cobas® e 601 der Firma Roche® bestimmt.

Die Parameter Transferrin und CrP wurden durch immunturbidimetrische Tests ebenfalls durch das cobas® e 601 der Firma Roche® ermittelt.

### **3.3. Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigungen der Patienten nach Schlaganfall in der Frührehabilitation**

Um den Grad der Beeinträchtigung im Beginn der Rehabilitation abschätzen zu können, wurden zwei Beurteilungsverfahren angewendet:

- Frührehabilitations-Barthel-Index
- Motricity-Index

### 3.3.1. Frührehabilitations-Barthel-Index (FRB)

Der Frührehabilitations-Barthel-Index ist eine Kombination aus dem Barthel-Index (BI) und zusätzlichen Kriterien des Frührehabilitations-Index (FRI) mit negativen Punktwerten:

$$\text{FRB} = \text{BI} + \text{FRI}$$

Der Barthel-Index bewertet zehn Bereiche [87]. Diese sind in einen Mobilitätsbereich und einen Selbstversorgungsbereich untergliedert. Der Mobilitätsbereich bewertet Fähigkeiten beim Auf- und Umsetzen, Aufstehen und Gehen sowie Treppensteigen. Der Selbstversorgungsbereich ist nach der Fähigkeit des Essens und Trinkens, An- und Auskleidens, Badens/Duschens, Waschens, Toilettenbenutzung sowie Urin- und Stuhlkontinenz unterteilt [88].

Die Punktevergabe des Barthel-Index pro Kategorie ist unterschiedlich gewichtet. Es wird jeweils ein Wert von 0 für eine nicht durchführbare Leistung, 5 für eine teilweise durchführbare Leistung und 10 bzw. 15 für eine vollständig erbrachte Leistung vergeben. Eine maximal erreichbare Punktzahl von 100 entspricht einer völlig selbstständigen Lebensführung in allen Bereichen. Die minimale Punktzahl von 0 zeigt eine stark ausgeprägte körperliche Beeinträchtigung und Unselbständigkeit an. In den meisten Fällen ist dies einer Pflegebedürftigkeit gleichzusetzen.

In der klinischen Routine registriert der Barthel-Index den Istzustand und kann als Instrument für eine Rehabilitationsverlaufsbewertung genutzt werden. Die Skala ist valide [88], verlässlich [89] und einfach anzuwenden. In einer von Heuschmann et al. 2005 durchgeführten Studie wurde hinsichtlich der Einzelitems als auch des Summenwertes eine exzellente Interrater-Reliabilität (Kappa 0,93) festgestellt [90].

Nachteilig am BI ist die Nichtberücksichtigung kognitiver und kommunikativer Funktionen sowie eine geringe Veränderungssensitivität [88].

Wegen eines vermehrten Auftretens eines sogenannten Bodeneffektes des Barthel-Index bei schwer hirngeschädigten Patienten [90], bei denen sich die Punktwerte am unteren Skalenende bei null Punkten eingruppierten, entwickelte Schönle 1995 eine Modifizierung des Selbigen [91].

Der Frührehabilitations-Index ist aus sieben frührehabilitationsrelevanten Parametern zusammengesetzt: intensivmedizinisch überwachungspflichtiger Zustand, absaug-

## Material und Methodik

pflichtiges Tracheostoma, intermittierende Beatmung, beaufsichtigungspflichtige Orientierungs- und Verhaltensstörung, schwere Verständigungsstörung und beaufsichtigungspflichtige Schluckstörung [92]. Es werden -50 Punkte für einen der oben erwähnten vorhandenen Zustand oder 0 Punkte für ein nicht eingetretenes Ereignis vergeben. Die Punktwerte des Frührehabilitations-Index sind negativ skaliert.

Der Frührehabilitations-Barthel-Index hat vor allem in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen und findet sowohl klinisch orientierte Anwendung, als auch als ein Instrument zur Erfassung des Pflege- und Behandlungsaufwandes von Patienten [91, 93].

Für den Frührehabilitations-Barthel-Index werden die Punktwerte beider Indizes addiert.

**Tabelle 1: Frührehabilitations-Barthel-Index**

<b>Frührehabilitations-Index (Punktwert)</b>		
Intensivmedizinisch überwachungspflichtiger Zustand	Ja	-50
	Nein	0
Absaugpflichtiges Tracheostoma	Ja	-50
	Nein	0
Intermittierende Beatmung	Ja	-50
	Nein	0
Beaufsichtigungspflichtige Orientierungsstörung (Verwirrtheit)	Ja	-50
	Nein	0
Beaufsichtigungspflichtige Verhaltensstörung	Ja	-50
	Nein	0
Schwere Verständigungsstörung	Ja	-25
	Nein	0
Beaufsichtigungspflichtige Schluckstörung	Ja	-50
	Nein	0
<b>Teilsomme FR-Index</b>		<b>-325 bis 0</b>
<b>Barthel-Index (Punktwert)</b>		
Essen	Unabhängig, isst selbständig, benutzt Geschirr und Besteck	10
	Braucht etwas Hilfe, z.B.: Fleisch oder Brot schneiden	5
	Nicht selbständig bei oben genannten Tätigkeiten	0
Bett- (Rollstuhl-) Transfer	selbständig, ohne fremde Hilfe	15
	Mit Unterstützung	5
	Nicht möglich	0
Waschen	Unabhängig beim Waschen von Gesicht und Händen, Kämmen, Zähneputzen	5
	Nicht selbständig bei oben genannten Tätigkeiten	0
Toiletten- benutzung	Unabhängig in allen Phasen der Tätigkeit (inkl. Reinigung)	10
	Benötigt Hilfe z.B. wegen unzureichenden Gleichgewichts, oder der Kleidung/Reinigung	5
	Nicht selbständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird.	0
Baden	Unabhängig bei Voll- und Duschbad in allen Phasen der Tätigkeit	5
	Nicht selbständig bei o.g. Tätigkeiten	0
Gehen auf Flurebene bzw. Rollstuhlfahren	Unabhängig beim Gehen über 50m, Hilfsmittel erlaubt, nicht Gehwagen	15
	Geringe Hilfe oder Überwachung erforderlich, kann mit Hilfsmittel 50m weit gehen	10
	Nicht selbständig beim Gehen, kann aber Rollstuhl selbständig bedienen, auch um Ecken und an den Tisch heranfahren, min. 50m	5
	Nicht selbständig beim Gehen oder Rollstuhlfahren	0
Treppen steigen	Unabhängig bei der Bewältigung einer Treppe (mehrere Stufen)	10
	Benötigt Hilfe oder Überwachung beim Treppensteigen	5
	Nicht selbständig, kann auch mit Hilfe nicht eine Treppe steigen	0
An- und Auskleiden	Unabhängig beim An- und Auskleiden (ggf. auch Korsett- oder Bruchband)	10
	Benötigt Hilfe, kann 50% der Tätigkeit selbst	5
	Nicht selbständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird.	0
Urinkontrolle	Ständig kontinent, ggf. unabhängig bei Versorgung des DK/Cystofix	10
	Ständig kontinent, max. einmal pro Woche inkontinent	5
	Häufiger/ständig inkontinent	0
Stuhlgang	Ständig kontinent	10
	Ständig kontinent, max. einmal pro Woche inkontinent	5
	Häufiger/ständig inkontinent	0
<b>Teilsomme Barthel Index</b>		<b>0 bis 100</b>
<b>Gesamtpunktzahl = Frührehabilitations-Index + Barthel-Index</b>		<b>-325 bis 100</b>

### **3.3.2. Motricity-Index (MI)**

Der Motricity-Index ist ein validierter und verlässlicher Test zur Beurteilung der motorischen Fähigkeiten bzw. Einschränkungen (beispielsweise den Grad der Parese) [93, 94, 95, 96]. Er setzt sich aus jeweils drei repräsentativen Bewegungen pro Extremität zusammen [97]. Im Einzelnen sind dies die Bewegungen der Hand (Spitzgriff um einen Würfel mit 2,5 cm Kantenlänge zu fassen), des Unterarms (Ellenbogenflexion) und des Oberarms (Schulterabduktion) für die obere Extremität, sowie die Bewegungen des Fußes (Dorsalextension), des Unterschenkels (Knieextension) und des Oberschenkels (Hüftflexion) für die untere Extremität [98].

Um diese Muskelkraft zu bewerten, wird ein ordinalskaliertes Wertebereich genutzt. Der Wertebereich liegt zwischen 0 Punkten für keine sichtbare Muskelaktivität und 33 Punkten für maximale Muskelkraft. Der Spitzgriff unterliegt im Gegensatz zu den übrigen fünf Untertests einer leicht abgewandelten Punkteverteilung [99]. Die Punkte werden für jede Extremität aufsummiert und mit 1 addiert. Anschließend werden beide Werte (die der jeweiligen Körperhälfte) der jeweiligen Extremität addiert und durch 2 dividiert. Nun erhält man einen Wert zwischen 1 und 100 Punkten (Tabelle 2) [100].

Zur praktischen Durchführung des Motricity-Index werden etwa fünf Minuten benötigt. Wegen der Erfassung aller Extremitäten und wegen des Messbereiches von der Plegie bis zur normal entwickelten Muskelkraft ist der MI als Routineverfahren für zentral parietische Patienten geeignet [98]. Kleinere Verbesserungen oder Verschlechterungen sind allerdings nur schwer mit Hilfe des MI zu erfassen. Auch eine Spastik, Apraxie oder ein Sensibilitätsverlust sind nicht messbar [94, 100].

Da sich ein halbseitiger Schlaganfall auf der kontralateralen Seite widerspiegelt, wurden für die im Ergebnisteil folgenden Berechnungen und Graphiken nur die klinisch relevanten Ereignisse aufgenommen, d. h. der MI der betroffenen Seite wurde erhoben und ausgewertet. Das heißt auch, dass Werte eines linksseitigen MI nicht bei einem Schlaganfall der linken Gehirnhälfte betrachtet wurden. In Fällen, in denen ein Schlaganfall beiden Gehirnhälften zugeordnet werden konnte, wurden jeweils die Erhebungen des rechten und des linken Motricity Index berücksichtigt.

**Tabelle 2:** Motricity-Index

	<b>Punkte für Spitzgriff</b>	<b>Punkte für übrige Untertests</b>
Keine Bewegung	0	0
Fühlbare Muskelkontraktion, aber keine Bewegung	11	9
Bewegung, nicht gegen die Schwerkraft	19	14
Bewegung gegen die Schwerkraft	22	19
Bewegung gegen Widerstand	26	25
Normalkraft	33	33

Punktzahl für obere Extremität = Summe (Punkte der 3 Armtests) + 1

Punktzahl für untere Extremität = Summe (Punkte der 3 Beintests) + 1

$$\text{Motricity Index je Seite} = \frac{((\text{Punktzahl obere Extremität}) + (\text{Punktzahl untere Extremität}))}{2}$$

### 3.4. Statistische Methoden

Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter oder relativer Häufigkeit, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, 95 %-Konfidenzintervall sowie Median mit oberen bzw. unteren Quartil dargestellt.

Der Zusammenhang von kategorialen Variablen wurde anhand des Pearson  $\chi^2$  –Test geprüft. Gruppenunterschiede in kontinuierlichen Variablen zwischen Patienten mit und ohne Eisenmangel wurden mit dem Student's t-Test für unabhängige Stichproben berechnet. Im Falle ungleicher Varianzen in den untersuchten Patientengruppen wurde statt des Students t-Test der Welch's t-Test berechnet. Ferritin [mg/l] und die Transferrinsättigung [%] haben linkssteil, rechtsschiefe Verteilungen. Die Gruppen mit und ohne Eisenmangel wurden daher in diesen Parametern anhand des Wilcoxon-Mann-Whitney Test auf signifikante Unterschiede geprüft.

Mittels einfaktorieller Varianzanalysen (ANOVA=**A**nalysis of **V**ariance) wurde getestet, ob signifikante Mittelwertunterschiede im FRB und MI zu Beginn, am Ende und in der Veränderung während der Rehabilitationsphase in den verschiedenen Eisenmangelsubgruppen (kein Eisenmangel, absoluter Eisenmangel und funktioneller Eisenmangel) vorlagen. Des Weiteren wurden folgende vier Gruppen mittels ANOVA auf signifikante Mittelwertunterschiede im FRB und im MI untersucht:

- Eisenmangel sowie Anämie nicht vorhanden
- Eisenmangel vorhanden und Anämie nicht vorhanden
- Eisenmangel nicht vorhanden und Anämie vorhanden
- Eisenmangel sowie Anämie vorhanden

Der ANOVA unterliegen die Annahmen der Varianzgleichheit und der annähernden Normalverteilung der abhängigen Variablen. Die einfaktorielle Varianzanalyse ist bezüglich der Normalverteilungsannahme (hier geprüft mittels Shapiro-Wilk-Test) sehr robust und lieferte auch im Falle einer leichten Verletzung valide Ergebnisse. Die Annahme der Varianzgleichheit wurde mit dem Bartlett's Test geprüft. Ist dieser Test signifikant ( $p < 0.05$ ) ausgefallen, war die Voraussetzung der Varianzhomogenität nicht erfüllt und es wurde auf den robusteren W-Test ausgewichen.

## Material und Methodik

Der standardmäßig durchgeführte F-Test der Varianzanalyse ist ein sogenannter globaler Test. Es wird überprüft, ob ein Unterschied zwischen Gruppen vorliegt, jedoch nicht, zwischen welchen Gruppen diese Unterschiede vorliegen. Diese Information erhält man durch einen t-Test jeder Gruppenkombination. Zur Neutralisation des bei multipler t-Testung auftretenden kumulierten  $\alpha$ -Fehlers wurde die Bonferroni-Korrektur beim Post-hoc testen angewandt. Der Post-hoc-Test gibt bei paarweisen Mittelwertvergleichen Aufschluss darüber, welche Gruppen sich signifikant voneinander unterscheiden.

Folgende Irrtumswahrscheinlichkeiten wurde den Signifikanzniveaus zugrunde gelegt:

- \*  $p < 0,05$
- \*\*  $p < 0,01$
- \*\*\*  $p < 0,001$

Die Anwendungen der oben erwähnten statischen Analysen und deren graphische Darstellung erfolgte mittels des Statistikprogramms STATA® (Version 13.1) der Firma StataCorp LP, College Station, Texas, USA. Die erhobenen Daten wurden in einer Microsoft® Office Excel®-Datei gespeichert.



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Klinische Charakterisierung des Patientenkollektives

664 Patienten sind konsekutiv in diese Studie eingeschlossen worden (343 Männer und 321 Frauen).

Bei 86,6 % (n = 575) der Patienten ist ein ischämischer Schlaganfall diagnostiziert worden, 13,4 % (n = 89) erlitten einen Schlaganfall mit hämorrhagischer Ursache. In 77,6 % (n = 515) handelt es sich um die erstmalige Manifestation einen Schlaganfalls. Dagegen wurde bei 22,4 % (n = 149) der Patienten der Grund der Rehabilitation als wiederholter Schlaganfall (re-Schlaganfall) bezeichnet.

Gemäß der TOAST-Klassifikation konnte bei 40,5 % (n = 226) der Patienten eine makroangiopathische Ursache für den erlittenen Schlaganfall identifiziert werden. In 29 % (n = 162) ist eine kardioembolische Ursache grundlegend. Bei 23,5 % (n = 131) der Patienten ist ein mikroangiopathischer Grund gefunden worden. Lediglich 7 % (n = 39) der Schlaganfälle blieben unklarer Genese. 99,8 % (n = 663) der Patienten sind kaukasischen Ursprungs.

Im Folgenden wird auf die klinischen Charakteristika der Patientenpopulation eingegangen (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Komorbiditäten der Studienkohorte

	n	[%]
<b>arterielle Hypertonie</b>	444	67,0
<b>Fettstoffwechselstörung</b>	194	29,3
<b>Diabetes mellitus Typ 2</b>	166	25,0
<b>Vorhofflimmern</b>	142	21,4
<b>chronisch ischämische Herzkrankheit</b>	97	14,6
<b>Adipositas</b>	77	11,6

## Ergebnisse

Die folgende Tabelle 4 gibt einen Überblick über die anthropometrischen Daten (Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI) der Studienteilnehmer. Diese Daten werden für Frauen und Männer getrennt dargestellt.

**Tabelle 4:** Anthropometrische Daten der Männer (n = 343) und Frauen (n = 321)

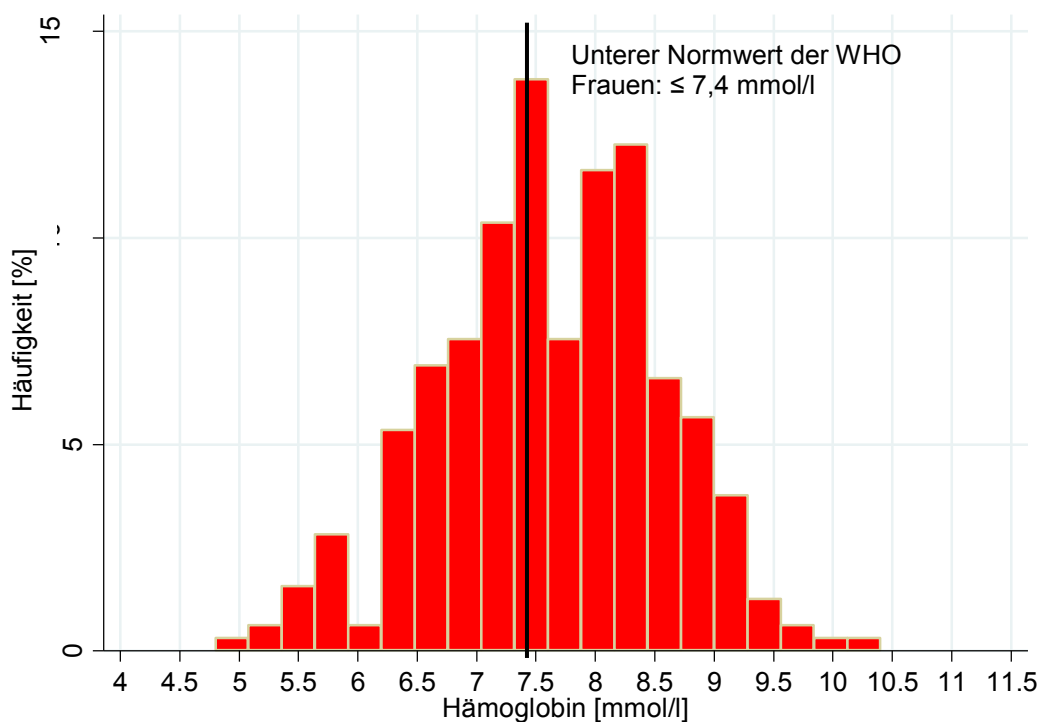
	Männer				Frauen				p
	<i>MW</i> ±	<i>SD</i>	Min	Max	<i>MW</i> ±	<i>SD</i>	Min	Max	
<b>Alter</b> [Jahre]	65 ±	12	30	91	71 ±	13	26	97	< 0,001
<b>Körpergröße</b> [cm]	174 ±	7	152	195	161 ±	7	140	178	< 0,001
<b>Körpergewicht</b> [kg]	82 ±	14	44	133	71 ±	16	40	150	< 0,001
<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	27 ±	5	17	46	27 ±	6	15	56	> 0,05

## 4.2. Anämie zu Beginn der Rehabilitation

### 4.2.1. Allgemein

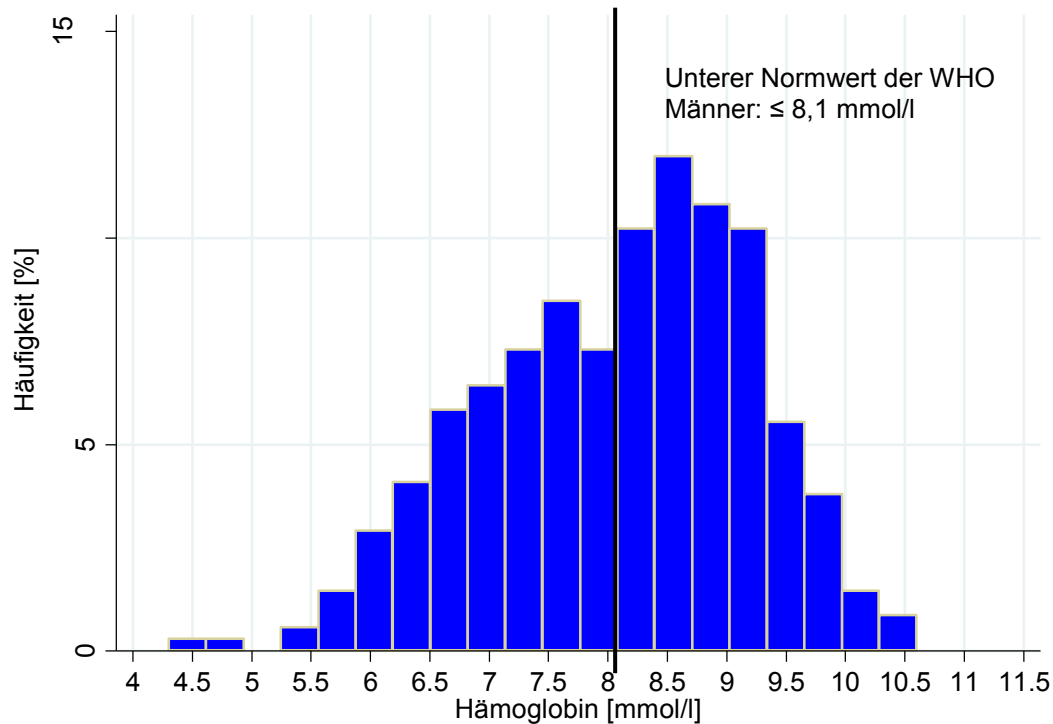
45,6% der Patienten zeigten eine Anämie ( $n = 303$ ). Im Gesamtmittelwert der Hämoglobinkonzentration zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Anämie in dieser Studie ( $p > 0,05$ ). 43,0% der Frauen ( $n = 138$ ) und 48,1% der Männer ( $n = 165$ ) waren laut WHO-Kriterien in dieser Studienpopulation anämisch.

Die Frauen zeigten einen mittleren Hämoglobinmittelwert von  $7,63 \pm 0,94$  mmol/l. Die mittlere Hämoglobinkonzentration der Männer lag bei  $8,08 \pm 1,12$  mmol/l (Abbildung 3 und 4).



**Abbildung 3:** Relative Häufigkeitsverteilung der Hämoglobinkonzentrationen bei Frauen des Patientenkollektives; die schwarze Linie stellt den unteren Normwert der WHO für das Vorliegen einer Anämie dar

## Ergebnisse



**Abbildung 4:** Relative Häufigkeitsverteilung der Hämoglobinkonzentrationen bei Männern des Patientenkollektives; die schwarze Linie stellt den unteren Normwert der WHO für das Vorliegen einer Anämie dar

### 4.2.2. Anämiecharakteristika

In Tabelle 5 sind die Auftretenshäufigkeit der Anämie, der Eisenmangelanämie, der Anämie ohne Eisenmangel sowie der Anteil der Patienten ohne Anämie in der Gesamtstichprobe und nach Geschlecht aufgeschlüsselt, dargestellt.

**Tabelle 5:** Absolute und prozentuale Häufigkeit der Anämie der Gesamtstichprobe

	Gesamt		Männer		Frauen	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]
<b>Anämie insgesamt</b>	303	[45,6]	165	[48,1]	138	[43,0]
<b>Eisenmangelanämie</b>	183	[27,6]	91	[26,5]	92	[28,7]
<b>Anämie ohne Eisenmangel</b>	120	[18,1]	74	[21,6]	46	[14,3]
<b>keine Anämie</b>	361	[54,4]	178	[51,9]	183	[57,0]

## Ergebnisse

Die folgenden Tabellen zeigen die mittlere Hämoglobinkonzentration in Bezug auf verschiedene Altersgruppen (< 60 Jahre, 60–75 Jahre und > 75 Jahre) (Tabelle 6 und 7).

In der Gruppe der unter 60-jährigen Männer war die mittlere Hämoglobinkonzentration signifikant höher als in der Altersgruppe 60–75 Jahre ( $p < 0,05$ ) und der Altersgruppe der über 75-Jährigen ( $p < 0,01$ ). Die Inzidenz einer Anämie erhöht sich mit zunehmender Alterskategorie ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 6:** Hämoglobinkonzentrationen der Männer [mmol/l]

Altersgruppen Männer	n	MW ± SD	Min	Max	Inzidenz einer Anämie	
					n	[%]
<b>&lt; 60 Jahre</b>	113	8,35 ± 1,09	4,3	10,6	36	[31,9]
<b>60-75 Jahre</b>	156	7,99 ± 1,14	4,8	10,4	82	[52,2]
<b>&gt; 75 Jahre</b>	73	7,87 ± 1,04	5,7	10,1	47	[64,4]

Die Frauen zeigten keine signifikant unterschiedlichen Inzidenzraten und keine mittleren Hämoglobinkonzentrationsunterschiede in den verschiedenen Altersgruppen.

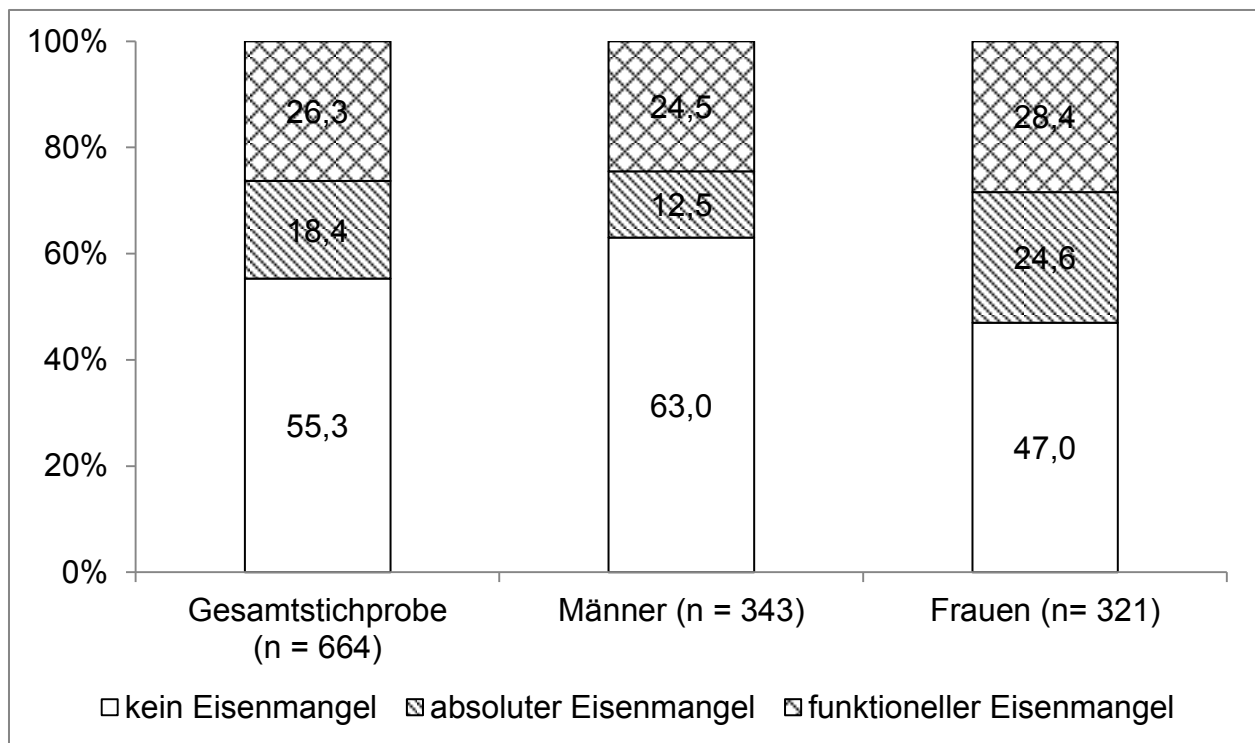
**Tabelle 7:** Hämoglobinkonzentrationen der Frauen [mmol/l]

Altersgruppen Frauen	n	MW ± SD	Min	Max	Inzidenz einer Anämie	
					n	[%]
<b>&lt; 60 Jahre</b>	63	7,70 ± 0,77	5,7	9,4	23	[36,5]
<b>60 - 75 Jahre</b>	130	7,57 ± 0,99	4,8	9,6	56	[42,4]
<b>&gt; 75 Jahre</b>	124	7,64 ± 0,98	5,2	10,4	59	[47,2]

### 4.3. Ergebnisse zum Eisenhaushalt

In der untersuchten Studienkohorte wurde bei 297 Patienten (44,7 %) ein Eisenmangelzustand identifiziert. Ein Eisendefizit trat häufiger bei Frauen (53,0 %; n = 170) als bei Männern (37,0 %; n = 127;  $p < 0,001$ ) auf. Abbildung 5 gibt Auskunft über die prozentuale Zusammensetzung der Eisenmangeltypen bezogen auf das Geschlecht.

40,2 % (n = 49) der Patienten mit absolutem Eisenmangel zeigten Transferrinsättigungswerte von über 20 %. Alle Patienten ohne Eisenmangel wiesen ebenfalls eine Transferrinsättigung von über 20 % auf.



**Abbildung 5:** Eisenmangel in der Gesamtstichprobe, in weiblicher und männlicher Subkohorte; in Prozent angegeben

In den Gruppen der Patienten mit und ohne Eisenmangel waren bezüglich der Komorbiditätshäufigkeit aus Tabelle 3 keine signifikanten Unterschiede zu beobachten.

Tabelle 8 gibt für die Gesamtstichprobe und aufgeschlüsselt für Patienten mit und ohne Eisenmangel Auskunft über die Laborcharakteristika und das Alter der Studienpopulation.

## Ergebnisse

**Tabelle 8:** Laborcharakteristika und Alter der Studienpopulation geordnet nach Eisenmangel

	Gesamtstichprobe		Patienten ohne Eisenmangel		Patienten mit Eisenmangel	
	<i>M ± SD</i>	N	<i>M ± SD</i>	N	<i>M ± SD</i>	N
Alter	67 ± 13	663	67 ± 12	367	68 ± 13	296
Kreatinin [mg/dl] - männlich	1,05 ± 0,57	339	1,05 ± 0,57	213	1,06 ± 0,58	126
Kreatinin [mg/dl] - weiblich	0,91 ± 0,82	316	0,93 ± 0,98	148	0,88 ± 0,66	168
CRP [mg/l]	16,97 ± 32,82	651	9,99 ± 19,25	363	25,76 ± 42,81***	288
Ferritin [µg/l] - männlich	307 (178-498)	339	336 (214-538)	214	252 (86-438)**	125
Ferritin [µg/l] - weiblich	206 (102-366)	317	275 (183-439)	148	112 (56-261)***	169
Hämatokrit [%]	37,4 ± 4,8	660	38,8 ± 4,5	365	35,6 ± 4,7***	295
MCH [pg]	30,5 ± 3,3	660	31,2 ± 3,9	365	29,6 ± 2,0***	295
MCHC [g/dl]	33,9 ± 0,8	660	34,1 ± 0,7	365	33,7 ± 0,8***	295
MCV [fl]	89,4 ± 4,8	660	90,7 ± 4,3	365	87,8 ± 5,0***	295
MDRD-GFR [ml/min]	87,5 ± 39,4	653	85,3 ± 33,9	361	90,2 ± 45,1	292
lösl. Transferrin-Rez. [mg/l]	3,12 ± 1,31	640	2,69 ± 0,87	352	3,66 ± 1,54***	288
Transferrinsättigung [%]	24,9 ± 11,6	655	31,6 ± 10,1	360	16,7 ± 7,1***	295
Transferrin [g/l]	2,25 ± 0,45	655	2,20 ± 0,38	360	2,30 ± 0,53**	295
Leukozyten [Zellen/nl]	8,32 ± 3,22	662	7,87 ± 3,13	365	8,87 ± 3,24***	297
GOT [U/l] - männlich	32,9 ± 17,3	339	33,7 ± 15,8	214	31,7 ± 19,6	125
GOT [U/l] - weiblich	31,5 ± 16,1	320	34,1 ± 18,2	150	29,2 ± 13,7**	170
GPT [U/l] - männlich	46,6 ± 41,6	206	49,3 ± 41,9	115	43,2 ± 41,1	91
GPT [U/l] - weiblich	33,5 ± 24,5	218	36,2 ± 25,6	99	31,2 ± 23,4	119
RR - systolisch [mmHg]	135 ± 22	648	136 ± 22	361	135 ± 22	287
RR - diastolisch [mmHg]	79 ± 14	648	80 ± 14	361	78 ± 14*	287

CRP, C-reaktives Protein; MCH, mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt; MCHC, mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration; MCV, mittleres korpuskuläres Volumen; MDRD-GFR, Modification of Diet Renal Disease-glomeruläre Filtrationsrate; GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; RR, Blutdruckmessung nach Riva-Rocci.

Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; Median (unteres und oberes Quartil).

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ : Patienten mit versus ohne Eisenmangel.

#### 4.4. Altersabhängige Eisenmangelverteilung

Ein Eisenmangel war in den Altersgruppen unter 60 Jahren und über 75 Jahren bei Frauen signifikant häufiger als bei Männern. In der Altersgruppe 60–75 Jahre gab es keinen signifikanten Unterschied der Häufigkeit des Eisendefizits bei Männern und Frauen (Tabelle 9).

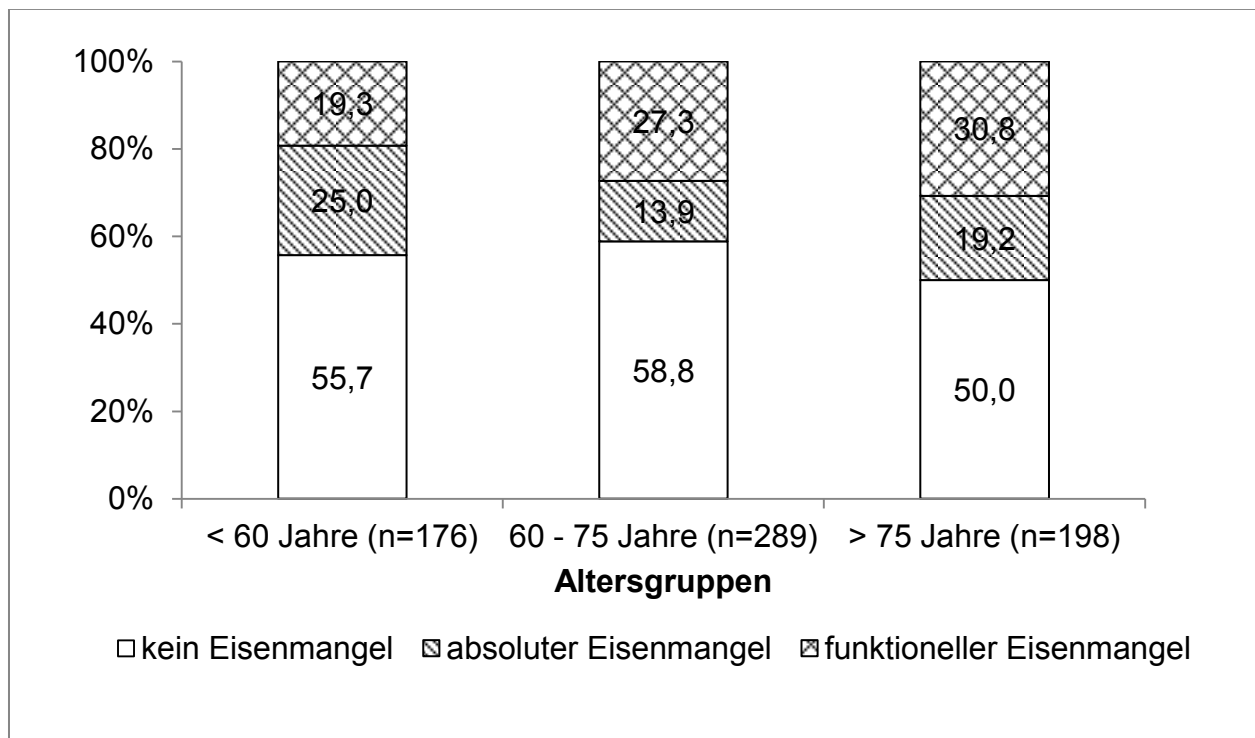
**Tabelle 9:** Eisenmangel nach Geschlecht in Altersgruppen der Gesamtstichprobe; in absoluten Zahlen und Prozent angegeben

	Eisenmangel Frauen		Eisenmangel Männer		p
	n	[%]	n	[%]	
<b>&lt; 60 Jahre (n = 176)</b>	38	[60,3]	40	[35,4]	< 0,001
<b>60-75 Jahre (n = 289)</b>	60	[45,5]	59	[37,6]	> 0,05
<b>&gt; 75 Jahre (n = 198)</b>	71	[56,8]	28	[38,4]	< 0,05



## Ergebnisse

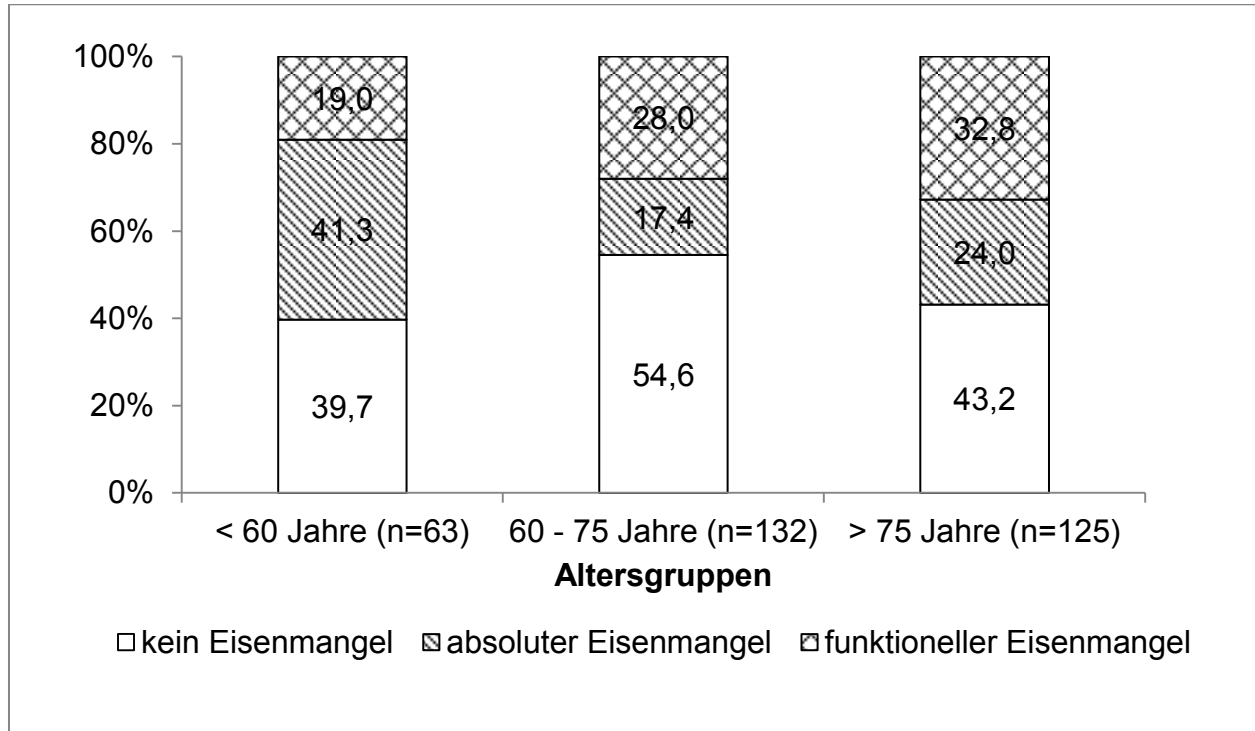
Abbildung 6 zeigt die prozentualen Häufigkeiten der verschiedenen Eisenmangelentitäten über die Altersgruppen. In der Altersgruppe zwischen 60 und 75 Jahren überwog der funktionelle Eisenmangel gegenüber dem absoluten Eisenmangel ( $p < 0,001$ ). Auch in der Altersgruppe der über 75 Jährigen trat funktioneller Eisenmangel gegenüber absolutem Eisenmangel signifikant häufiger auf ( $p < 0,05$ ). Die Altersgruppe der unter 60-Jährigen zeigte bezüglich der Häufigkeit der verschiedenen Eisenmangelentitäten keinen signifikanten Unterschied.



**Abbildung 6:** Relative Häufigkeiten der Eisenmangelgruppen nach Altersgruppen (n=664)

## Ergebnisse

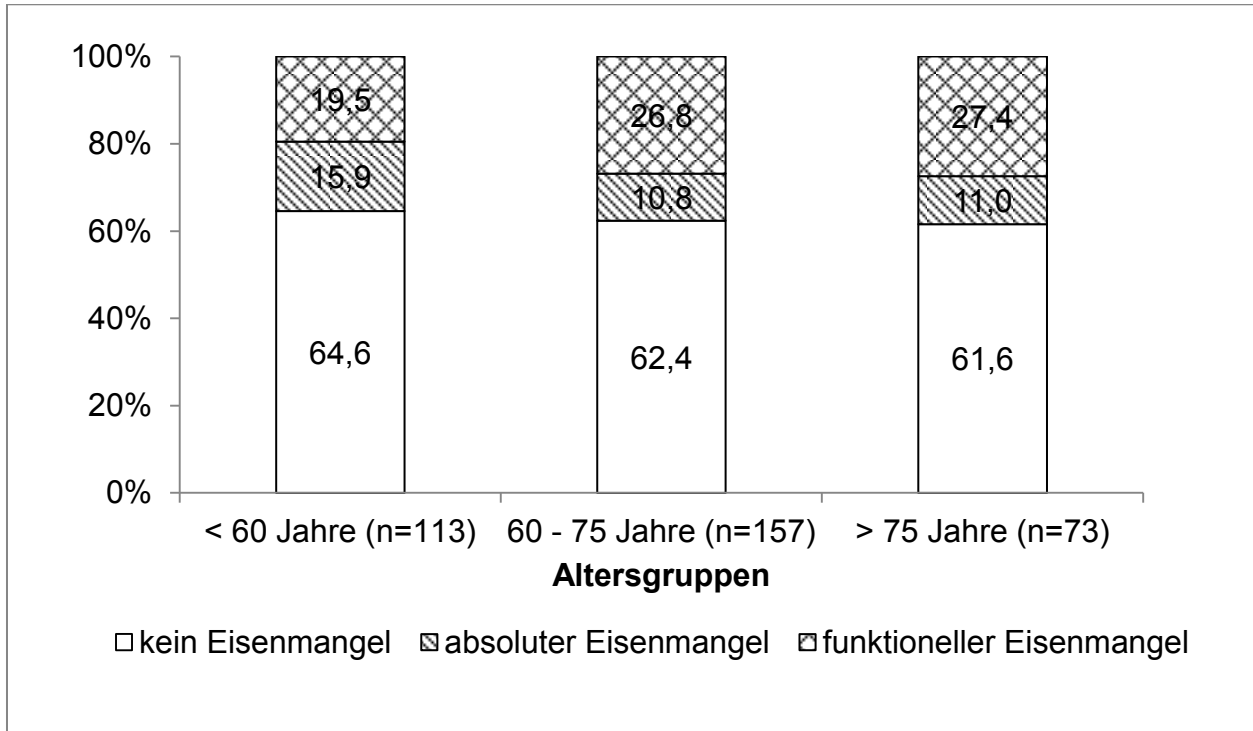
In der Gruppe der unter 60-jährigen Frauen trat ein absoluter Eisenmangel häufiger auf als ein funktionelles Eisendefizit ( $p < 0,05$ ). Die übrigen beiden Altersgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der verschiedenen Eisenmangelentitäten (Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Relative Häufigkeiten der Eisenmangelgruppen bei Frauen (n=321) nach Altersgruppen

## Ergebnisse

In der männlichen Altersgruppe der 60–75-Jährigen trat ein funktioneller Eisenmangel häufiger auf als ein absoluter Eisenmangel ( $p < 0,01$ ). Die Altersgruppe der über 75-Jährigen zeigte ebenfalls ein Überwiegen des funktionellen Eisendefizits gegenüber eines absoluten Eisenmangels ( $p < 0,05$ ) (Abbildung 8).

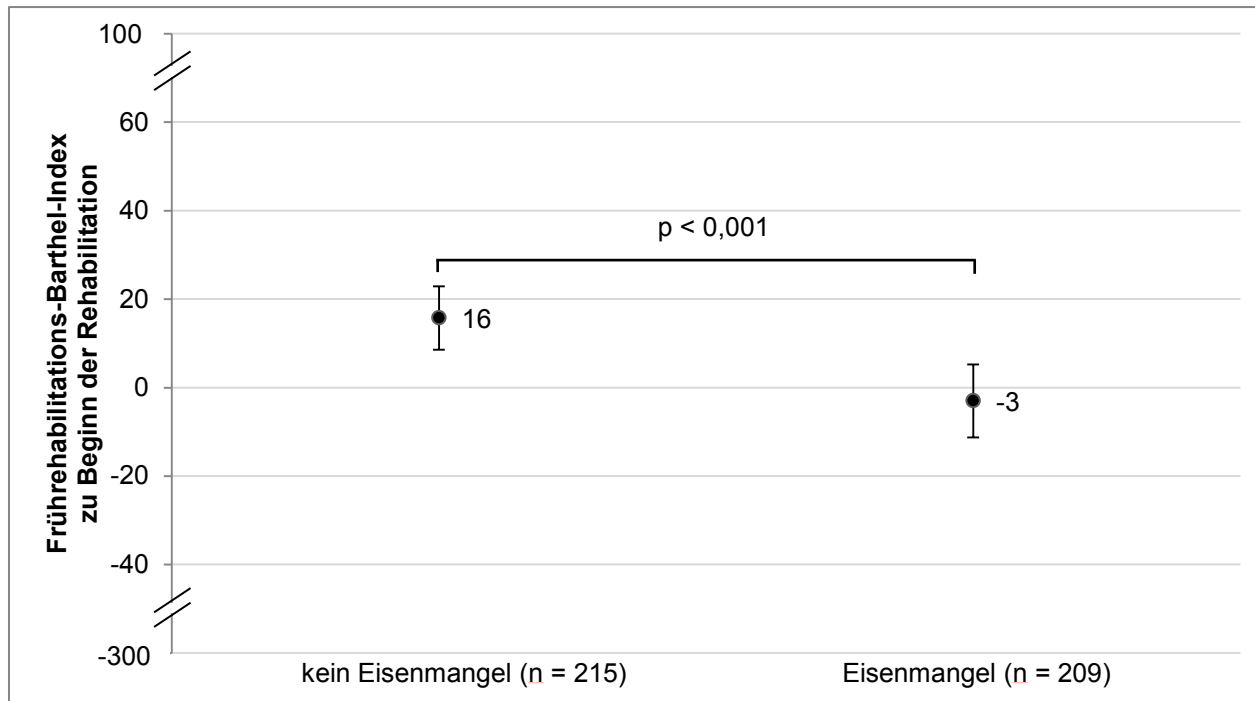


**Abbildung 8:** Relative Häufigkeiten der Eisenmangelgruppen bei Männern (n=343) nach Altersgruppen

## 4.5. Funktionelle Beurteilung der Patienten zu Beginn der Rehabilitation

### 4.5.1. Frührehabilitations-Barthel-Index (FRB)

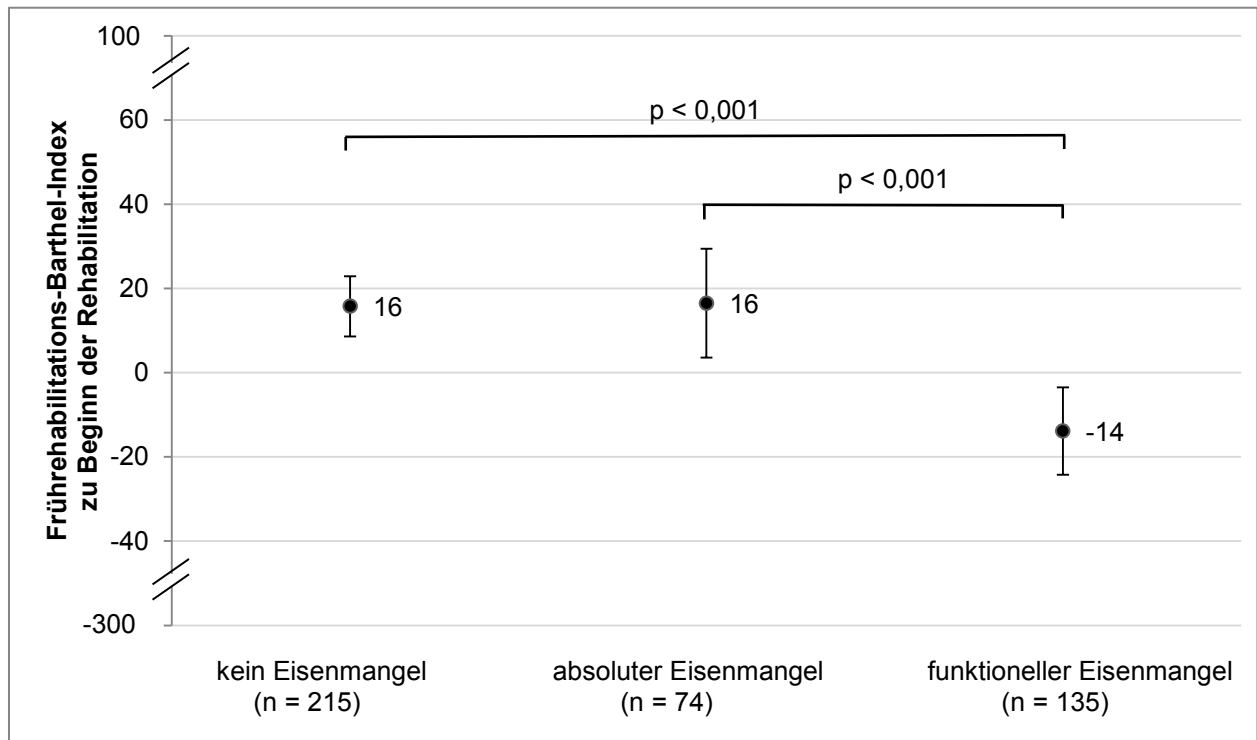
Der mittlere FRB zu Beginn der Rehabilitation aller Patienten lag bei  $6 \pm 58$ . Patienten bei denen keine Form eines Eisenmangels nachgewiesen werden konnte, hatten einen Mittelwert des FBR von  $16 \pm 53$  zu Beginn der Rehabilitation. In der Gruppe der Patienten mit Eisenmangel betrug der FRB-Mittelwert  $-3 \pm 61$  zu Beginn der Rehabilitation. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen beobachtet werden ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Frührehabilitations-Barthel-Index zu Beginn der Rehabilitation (MW + 95%- KI)

## Ergebnisse

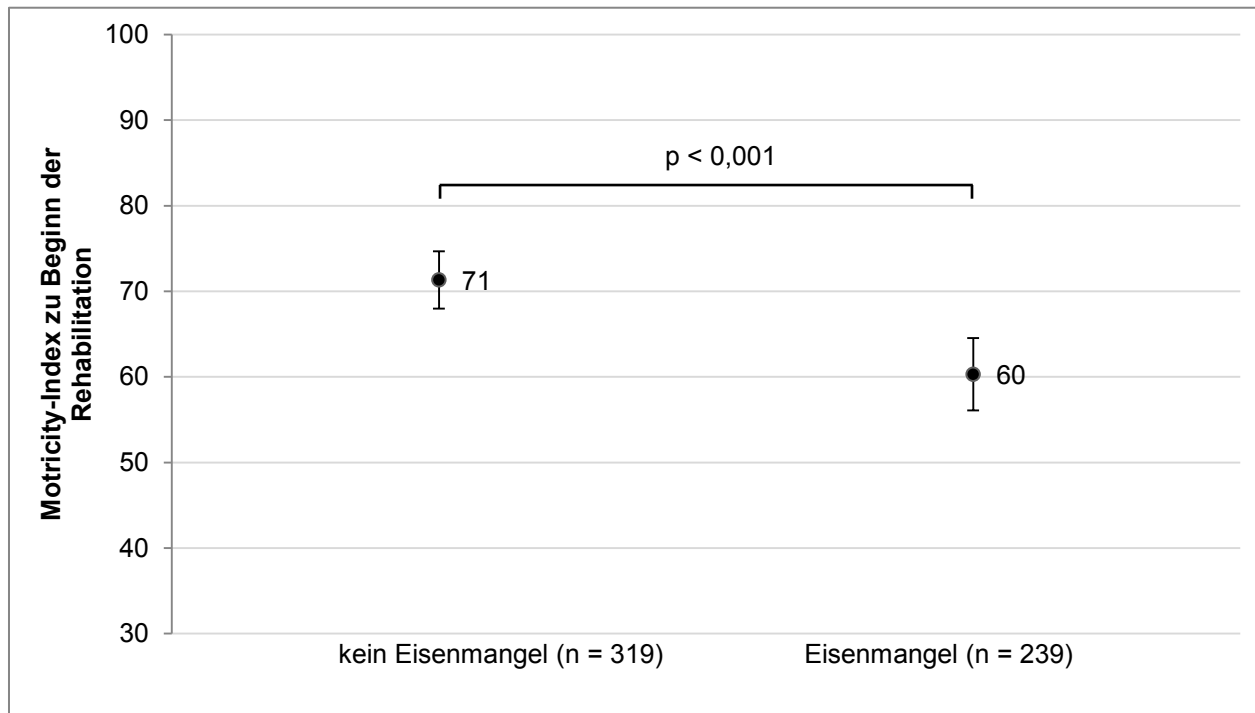
Der FRB-Mittelwert der Patienten mit einem absoluten Eisenmangel betrug  $16 \pm 57$ , während der FRB-Mittelwert der Patienten mit einem funktionellen Eisendefizit bei  $-14 \pm 61$  lag. Es konnten signifikante Unterschiede im FRB zu Beginn der Rehabilitation zwischen den Gruppen mit einem funktionellen Eisendefizit und der Gruppe mit einem absoluten Eisendefizit, sowie zwischen den Gruppen mit funktionellem Eisenmangel und ohne Eisendefizit gefunden werden ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 10).



**Abbildung 10:** FRB zu Beginn der Rehabilitation nach Anämie und Eisenmangel gruppiert; (MW + 95%-KI)

#### 4.5.2. Motricity-Index (MI)

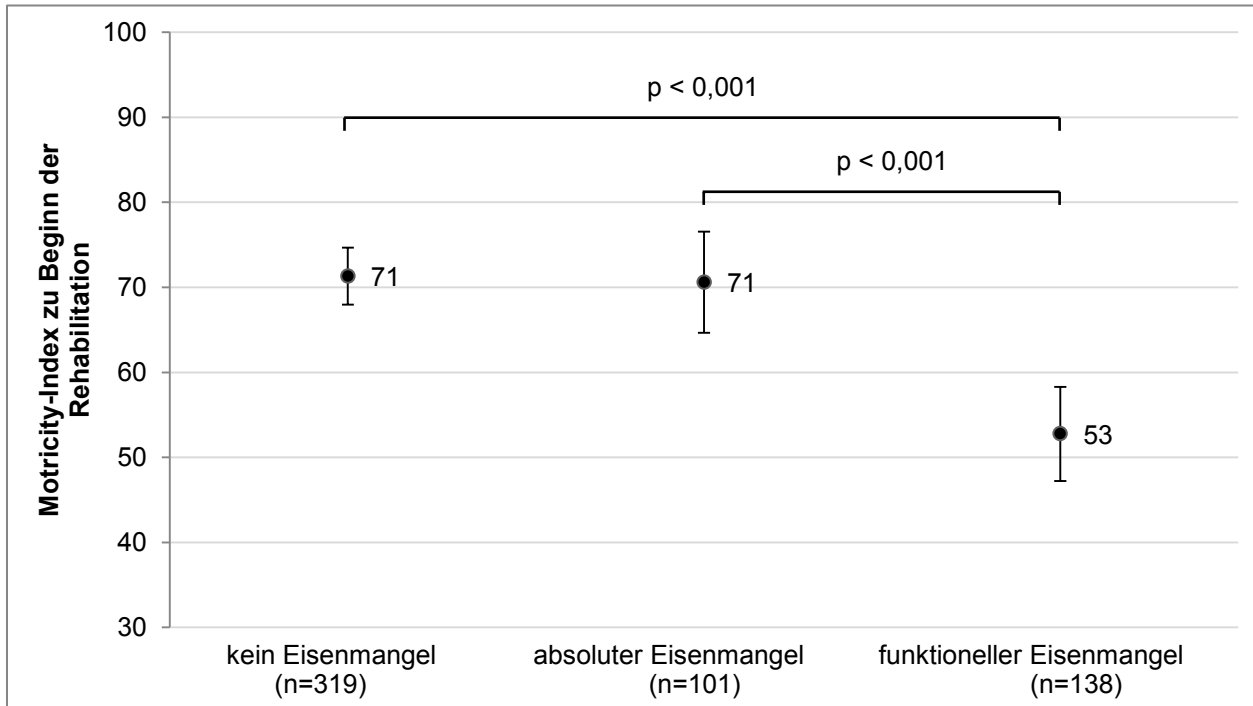
Der mittlere MI zu Beginn der Rehabilitation aller Patienten lag bei  $67 \pm 32$ . Patienten ohne Eisenmangel hatten hier einen Mittelwert im MI von  $71 \pm 31$ . In der Gruppe der Patienten mit Eisenmangel lag der Mittelwert bei  $60 \pm 33$  zu Beginn der Rehabilitation. Der Motricity-Index bei Aufnahme für Patienten ohne Eisenmangel und Patienten mit Eisenmangel unterschied sich signifikant voneinander ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Motricity-Index bei Beginn der Rehabilitation nach Eisenmangel gruppiert; (MW + 95%-KI)

## Ergebnisse

Abbildung 12 zeigt die Mittelwerte des Motricity-Index gruppiert nach den verschiedenen Eisenmangelzuständen. Der Mittelwert in der Gruppe mit einem funktionellen Eisendefizit unterschied sich signifikant von den Mittelwerten der Gruppe der Patienten ohne ein Eisendefizit sowie von der Gruppe der Patienten mit einem absoluten Eisenmangel ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 12:** Motricity-Index zu Beginn der Rehabilitation nach Eisenmangelzuständen gruppiert; (MW + 95%-KI)

## 4.6. Eisenmangel im Verlauf der Rehabilitation

### 4.6.1. Eisenmangelprävalenz nach Abschluss der Rehabilitation

Am Ende der Rehabilitation ist bei einem Teil der Patienten (n = 155, Männer: n = 84, Frauen: n = 71) der Eisenstatus erneut erhoben worden. Das Intervall zwischen der ersten und zweiten Bestimmung des Eisenstatus der Patienten betrug  $31 \pm 25,9$  Tage.

Bei 41,3 % der Patienten wurde zum Abschluss des Rehabilitationsaufenthaltes erneut ein Eisendefizit diagnostiziert. Verglichen mit den Männern (38,1 %) zeigten erneut die Frauen den größeren prozentualen Anteil der eisendefizitären Patienten (45,1 %) (Tabelle 10).

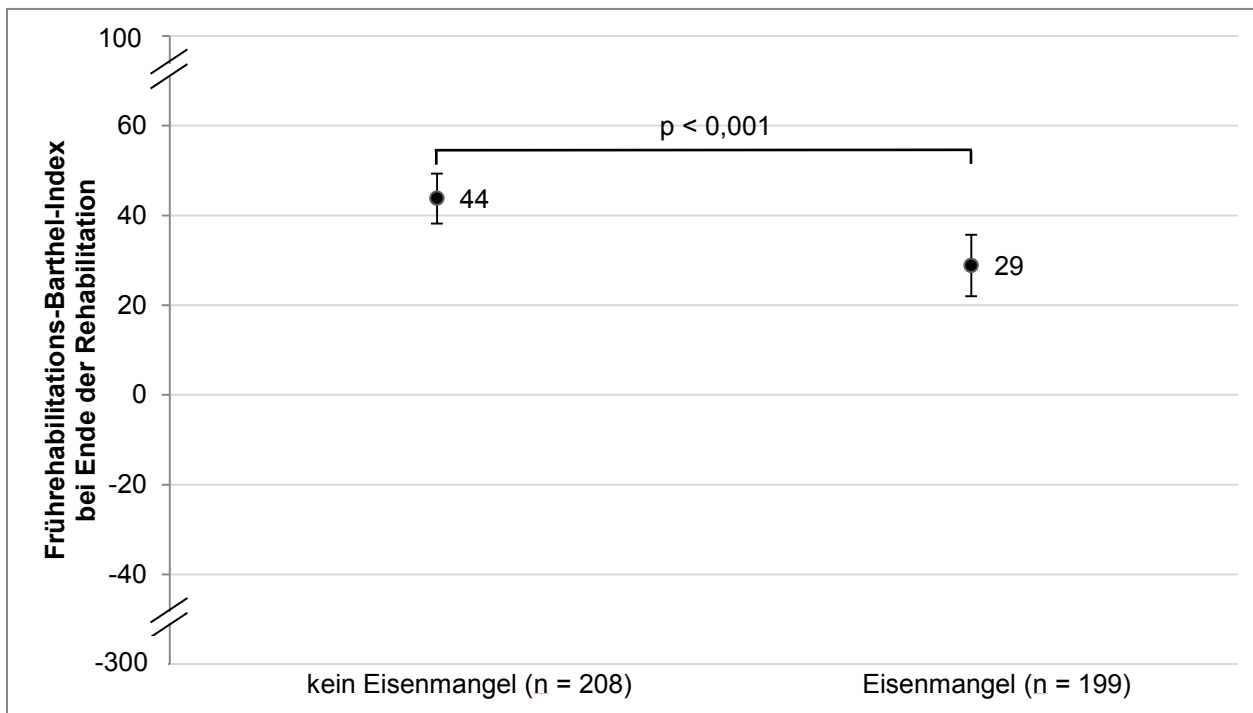
**Tabelle 10:** Eisenmangel zum Ende der Rehabilitation; getrennt nach Geschlecht

	Gesamt		Männer		Frauen	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]
<b>Eisenmangel gesamt</b>	64	[41,3]	32	[38,1]	32	[45,1]
<b>Absoluter Eisenmangel</b>	36	[23,2]	15	[17,9]	21	[29,6]
<b>funktioneller Eisenmangel</b>	28	[18,1]	17	[20,2]	11	[15,5]
<b>kein Eisenmangel</b>	91	[58,7]	52	[61,9]	39	[54,9]



#### 4.6.2. Funktionelle Beurteilung der Patienten im Verlauf der Rehabilitation

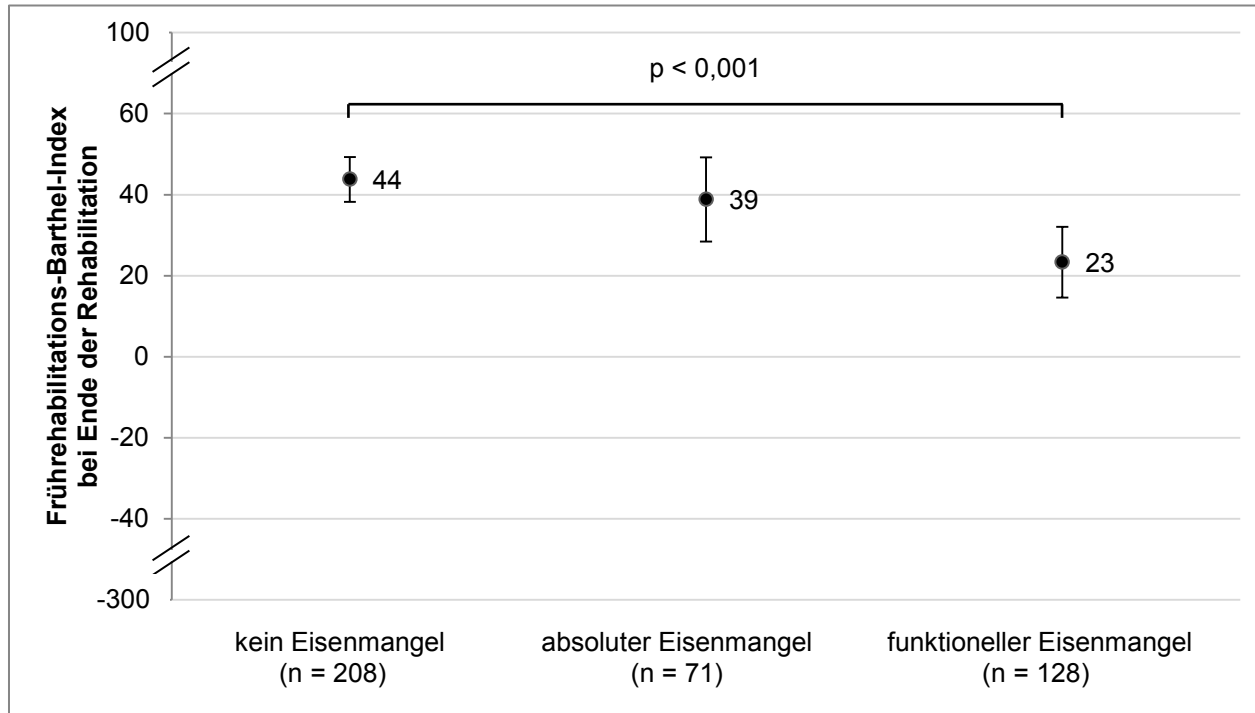
Der mittlere FRB aller Patienten lag am Ende der Rehabilitation bei  $37 \pm 46$ . Die FRB-Mittelwerte zum Ende der Rehabilitation betragen  $44 \pm 41$  in der Gruppe ohne Eisendefizit und  $29 \pm 49$  in der Gruppe mit Eisenmangel (Abbildung 13). Die FRB-Werte am Ende der Rehabilitationsphase unterscheiden sich signifikant voneinander ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 13:** Frührehabilitations-Barthel-Index bei Ende der Rehabilitation; (MW + 95%-KI)

## Ergebnisse

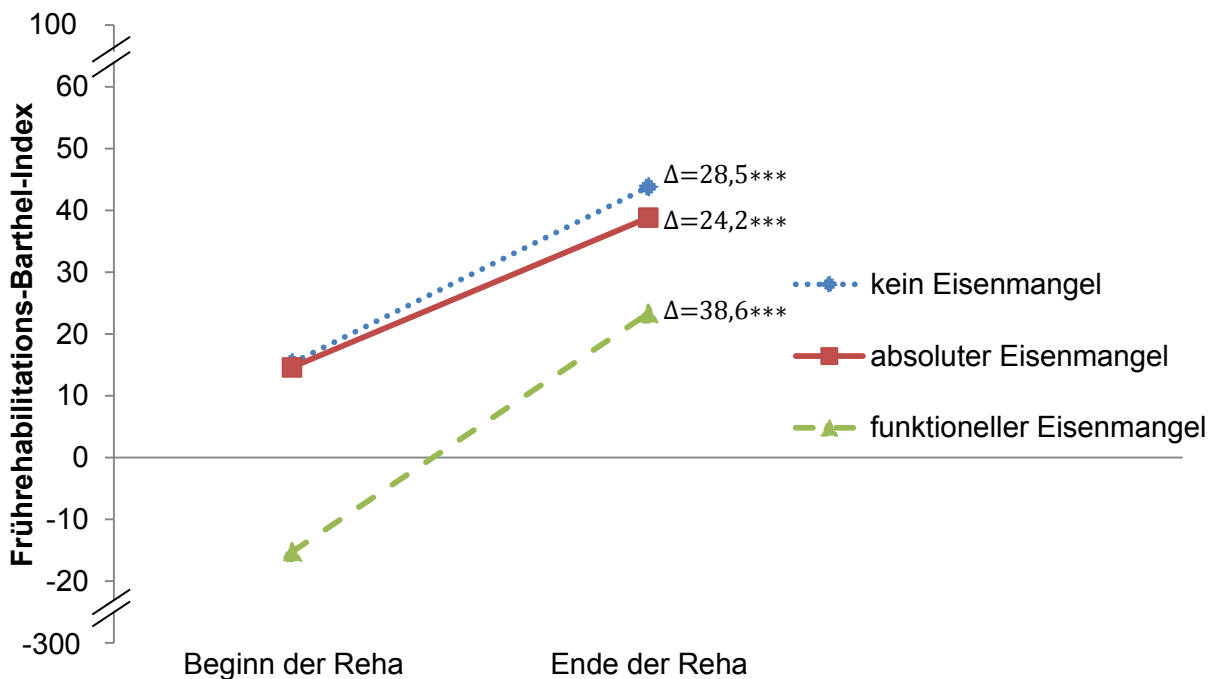
Bei Ende der Rehabilitation zeigte der Vergleich der FRB-Werte einzig zwischen der Gruppe der Patienten ohne Eisenmangel und der Gruppe mit einem funktionellen Eisenmangel eine signifikante Mittelwertdifferenz. In diesen Gruppen lagen die Mittelwerte des FRB bei  $44 \pm 41$  für die Patienten ohne Eisenmangel und bei  $23 \pm 50$  für Patienten mit einem funktionellen Eisenmangel ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Frührehabilitations-Barthel-Index bei Ende der Rehabilitation nach Eisenmangelzuständen gruppiert; (MW + 95%-KI)

## Ergebnisse

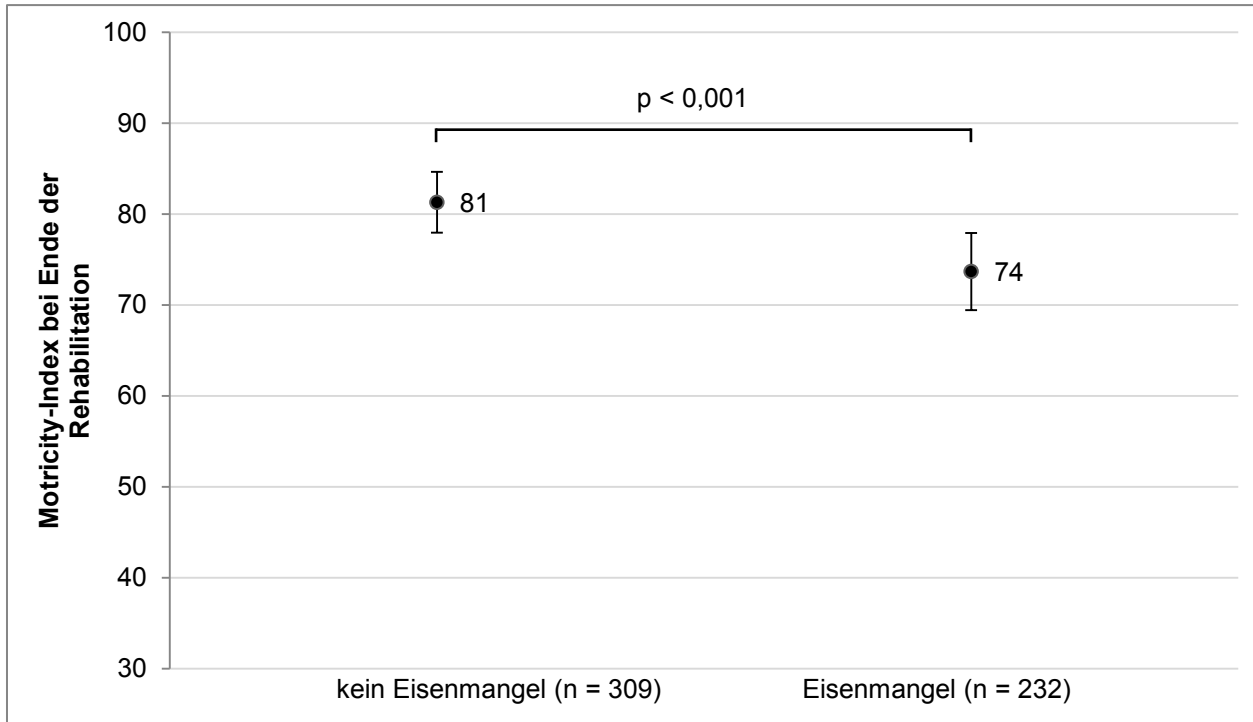
In Abbildung 15 ist der Unterschied des FRB zu Beginn und Ende der Rehabilitation dargestellt. Alle Patientensubgruppen zeigten eine signifikante Verbesserung dieses funktionellen Status. Die größte Verbesserung war mit durchschnittlich 38,6 Punkten in der Gruppe der Patienten mit einem funktionellen Eisenmangel zu verzeichnen. Patienten ohne Eisenmangel zeigten im Mittel einen Zugewinn von 28,5 Punkten, während Patienten mit einem absoluten Eisendefizit sich im Mittel um 24,2 Punkte verbesserten. Ein signifikante Unterschied des mittleren FRB bei Aufnahme im Vergleich zum mittleren FRB bei Entlassung konnten innerhalb aller drei Gruppen gefunden werden ( $p < 0,001$  für alle Gruppen). Die Verbesserung im FRB während der Rehabilitation unterschied sich nicht signifikant in den drei genannten Patientengruppen.



**Abbildung 15:** Unterschied des FRB zwischen Beginn und Ende der Rehabilitation nach Eisenmangelzuständen gruppiert (MW; gepaarter t-Test; \*\*\*  $p < 0,001$ )

## Ergebnisse

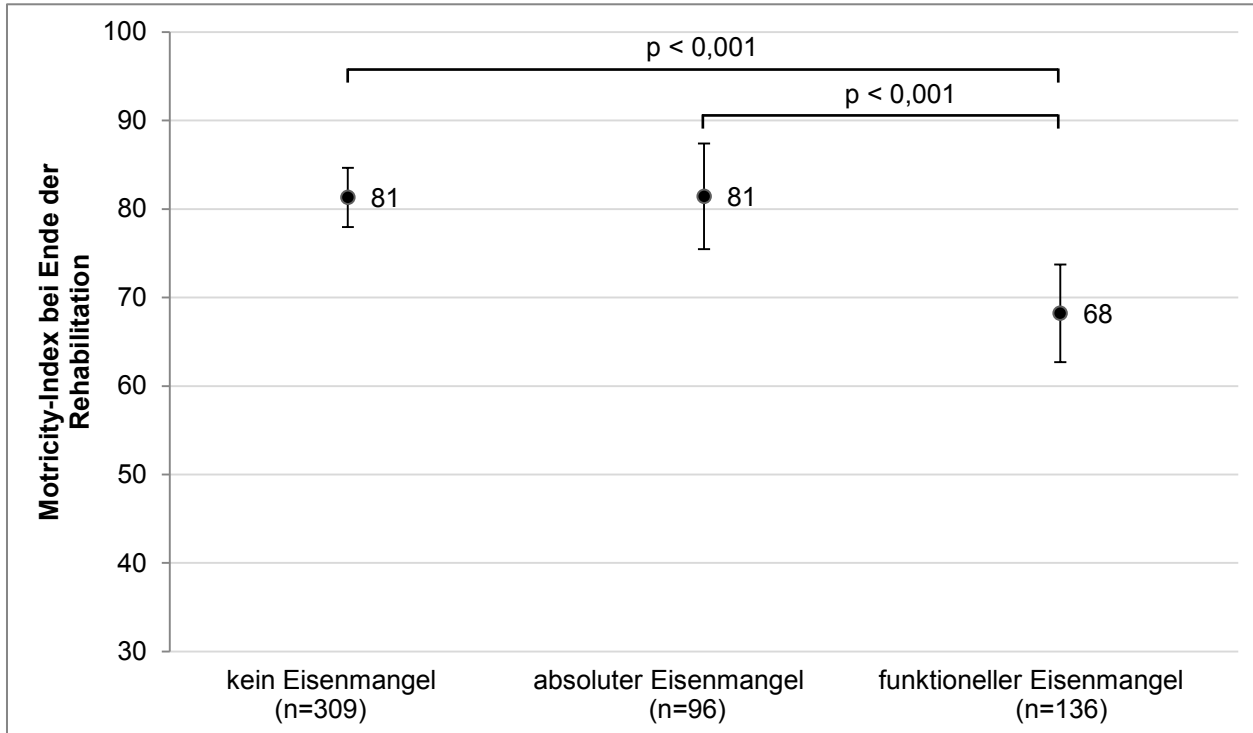
Der mittlere MI bei Ende der Rehabilitation aller Patienten lag bei  $78 \pm 25$ . Bei Patienten ohne Eisenmangel betrug der mittlere MI zum Ende der Rehabilitation  $81 \pm 23$ , bei Patienten mit Eisenmangel  $74 \pm 27$ . Die Mittelwerte der Patienten mit und ohne Eisendefizit zum Ende der Rehabilitation unterschieden sich signifikant voneinander ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 16).



**Abbildung 16:** Motricity-Index bei Ende der Rehabilitation nach Eisenmangel gruppiert; (MW + 95%-KI)

## Ergebnisse

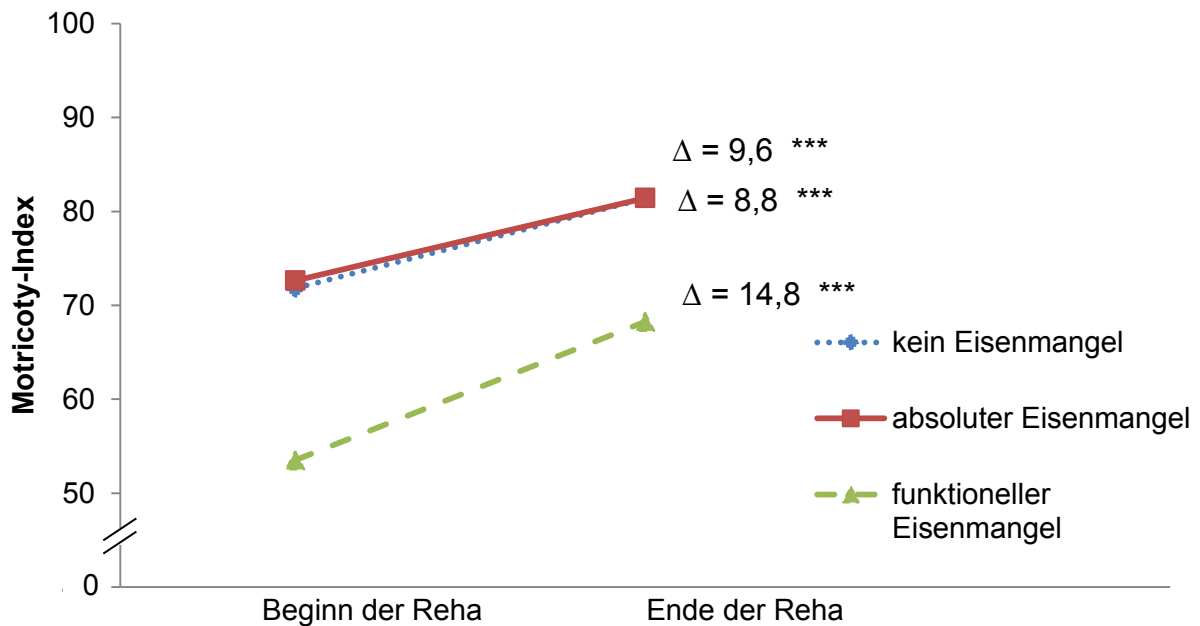
Der mittlere Motricity-Index am Ende der Rehabilitationsphase unterschied sich bei Patienten mit einem funktionellen Eisendefizit signifikant von dem mittleren Motricity-Index der Patienten ohne ein Eisendefizit und der Patienten mit einem absoluten Eisenmangel ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 17).



**Abbildung 17:** Motricity-Index bei Ende der Rehabilitation nach Eisenmangelzuständen gruppiert; (MW + 95%-KI; \*\*\*  $p < 0,001$ )

## Ergebnisse

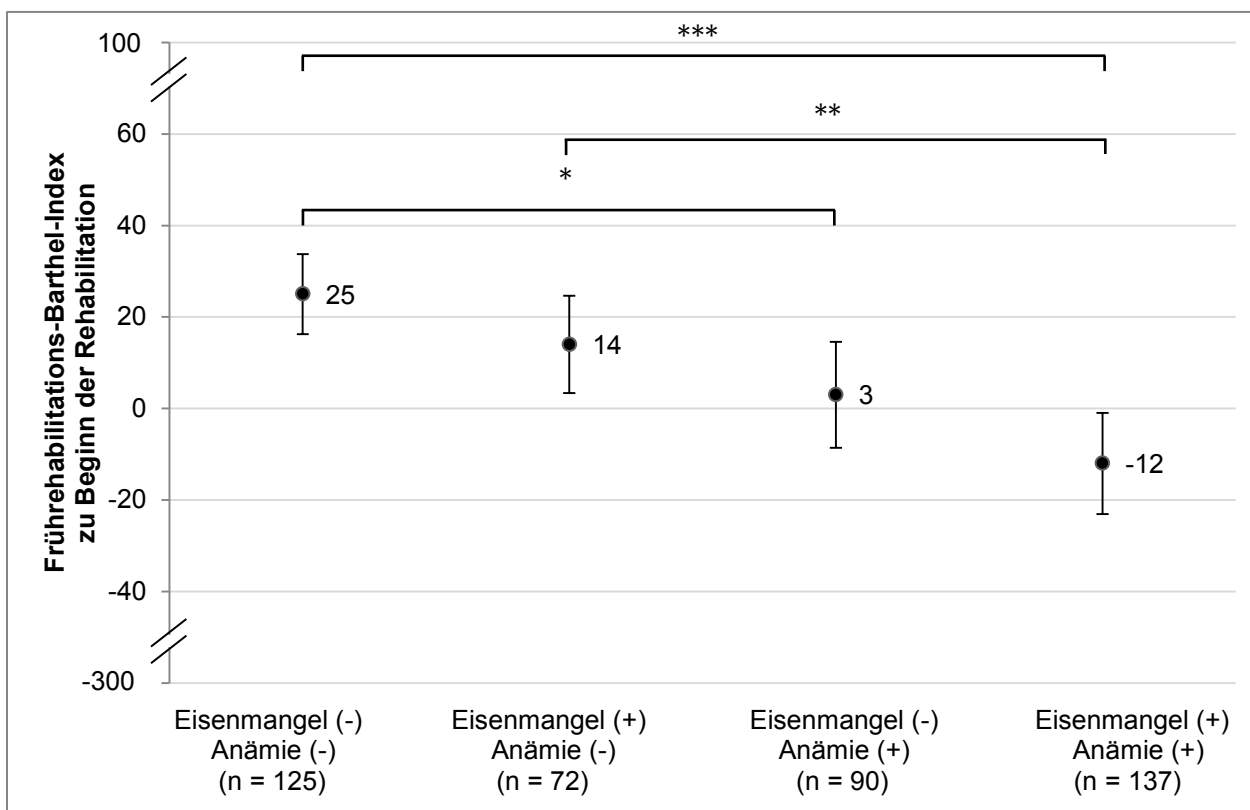
Abbildung 18 zeigt die Veränderungen des Motricity Index über die Zeit vom Beginn bis zum Ende der Rehabilitation der Patienten. Alle drei Gruppen verzeichneten eine signifikante Verbesserung des MI bei Entlassung im Vergleich mit dem MI bei Aufnahme. Signifikante Unterschiede über die Zeit konnten in allen Gruppen gefunden werden ( $p < 0,001$  für alle Gruppen). In einer Varianzanalyse wurden keine signifikanten Unterschiede der Veränderungen zwischen den Gruppen identifiziert.



**Abbildung 18:** Unterschied des Motricity-Index nach Eisenmangelzuständen gruppiert; (MW; gepaarter t-Test; \*\*\*  $p < 0,001$ )

#### 4.6.3. Anämie und Eisenmangel in Relation zum funktionellen Status der Patienten

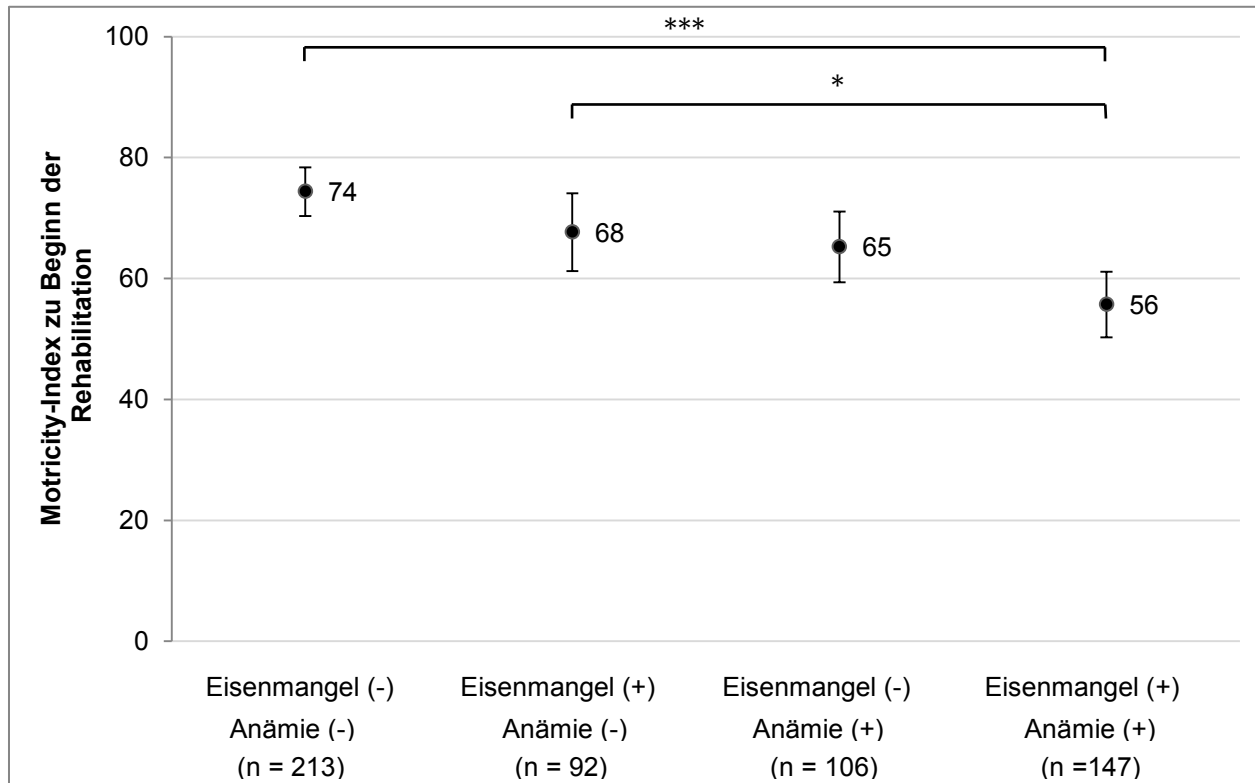
Zu Beginn der Rehabilitation zeigten im Gruppenvergleich die Patienten ohne Eisenmangel und ohne Anämie die höchsten Werte im FRB ( $MW = 25$ ;  $SD = 50$ ). Es folgt eine stufenweise Verschlechterung in den restlichen Gruppen. Den schlechtesten funktionellen Status zeigt die Gruppe mit einem Eisenmangel und einer Anämie ( $MW = -12$ ;  $SD = 66$ ). Die Varianzanalyse zeigte, dass sich die vier Gruppen signifikant voneinander unterscheiden (Abbildung 19).



**Abbildung 19:** FRB zu Beginn der Rehabilitation nach Anämie und Eisenmangel gruppiert; (MW + 95%-KI; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

## Ergebnisse

Kongruent zu den Daten des FRB zeigte sich auch bei den Mittelwertvergleichen des Motricity-Index eine stufenweise Verschlechterung in den Gruppen. In den Post-hoc-Tests war zu beobachten, dass sich die Gruppe mit Eisenmangel und mit Anämie signifikant von der Gruppe mit Eisenmangel und ohne Anämie ( $p < 0,05$ ) und von der Gruppe ohne Eisenmangel und ohne Anämie unterschied ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 20).

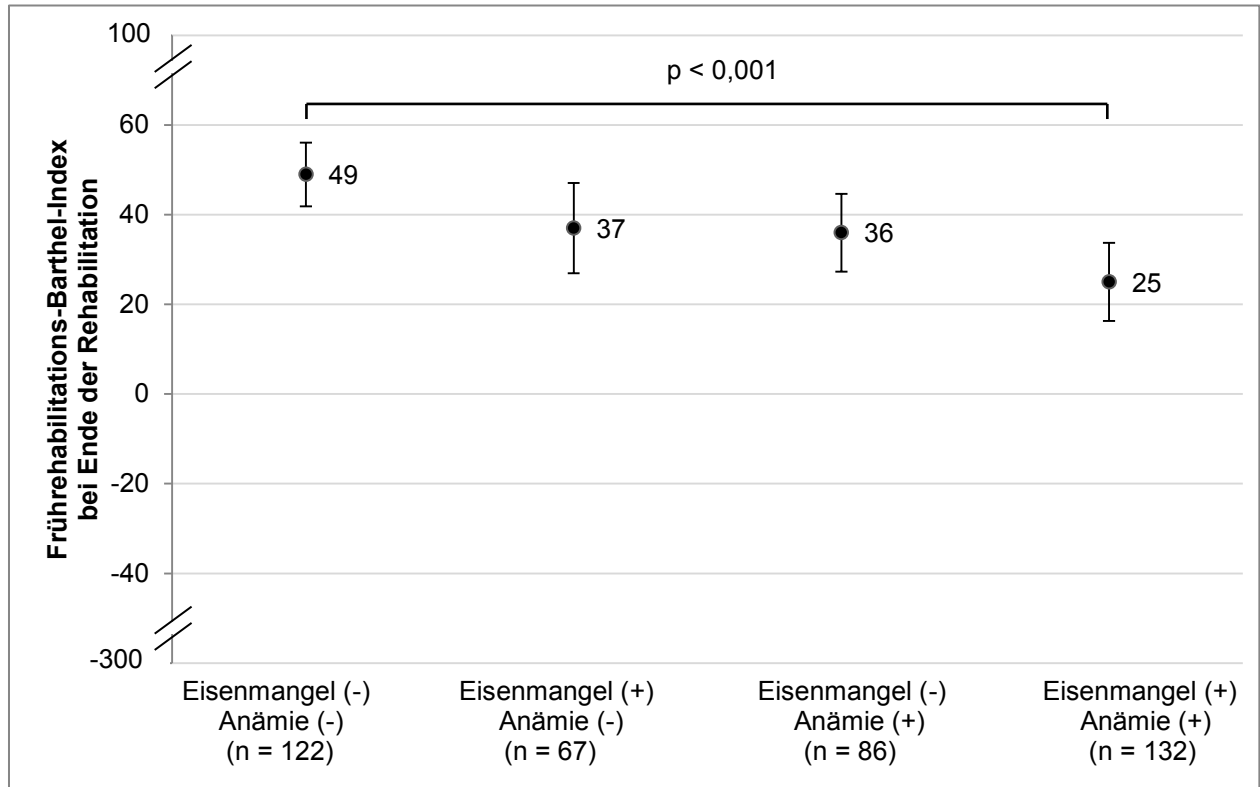


**Abbildung 20:** Motricity-Index zu Beginn der Rehabilitation nach Anämie und Eisenmangel gruppiert; (MW + 95%-KI; \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )



## Ergebnisse

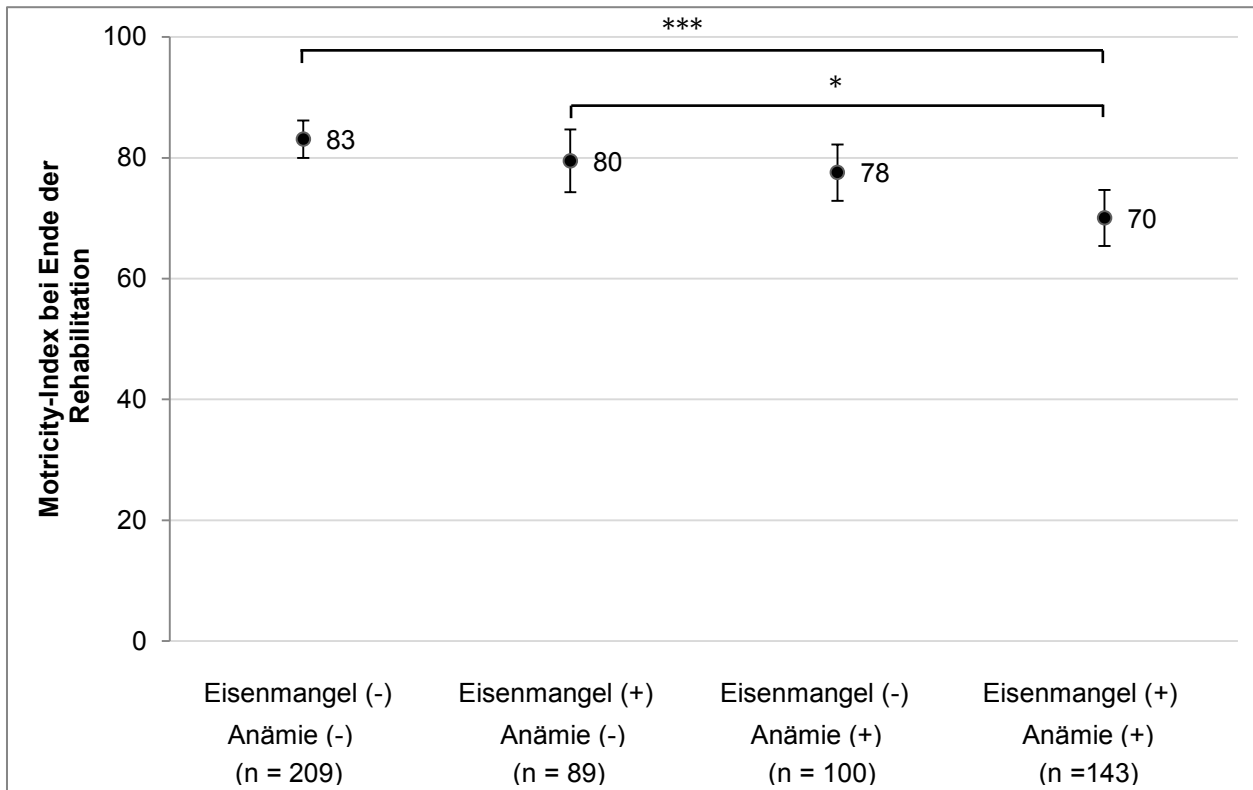
Diese stufenweise Verteilung der funktionellen Leistungsfähigkeit der Patienten in Abhängigkeit von einer Anämie und einem Eisendefizit war auch am Ende der Rehabilitationsphase im FRB zu beobachten (Abbildung 21). Hier zeigte die Gruppe mit einem Eisendefizit und mit einer Anämie einen signifikanten Unterschied zur Gruppe ohne Eisenmangel und ohne Anämie ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 21:** FRB bei Ende der Rehabilitation nach Anämie und Eisenmangel gruppiert; (MW + 95%-KI)

## Ergebnisse

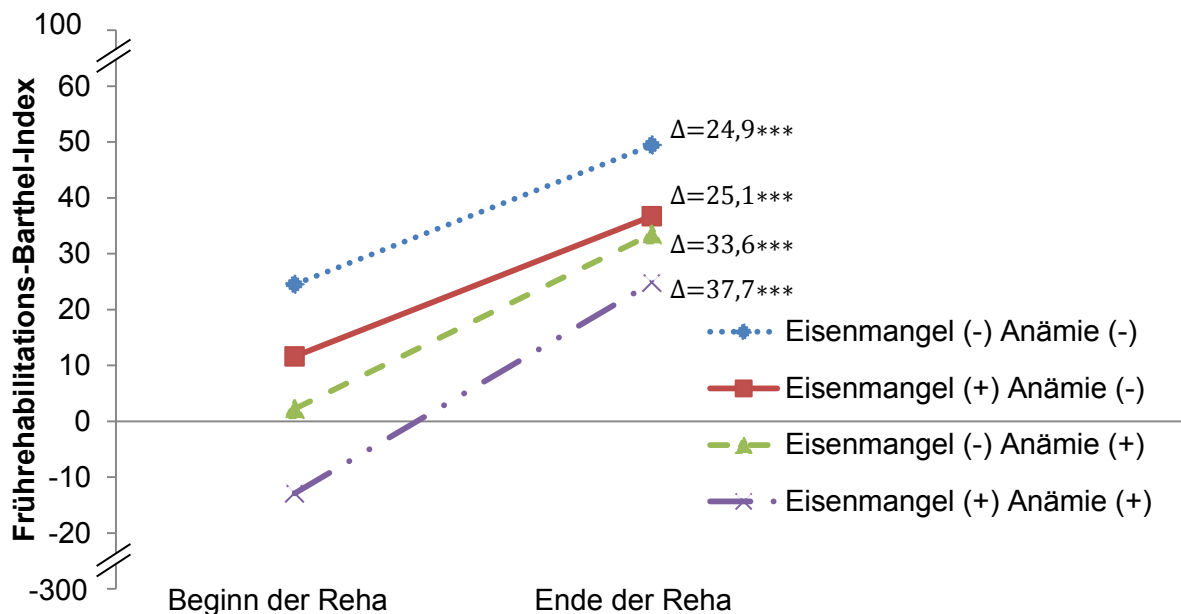
Auch im Motricity-Index waren am Ende der Rehabilitation signifikante Unterschiede in den Anämie und Eisenmangelgruppen zu beobachten (Abbildung 22).



**Abbildung 22:** FRB bei Ende der Rehabilitation nach Anämie und Eisenmangel gruppiert; (MW + 95%-KI; \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

## Ergebnisse

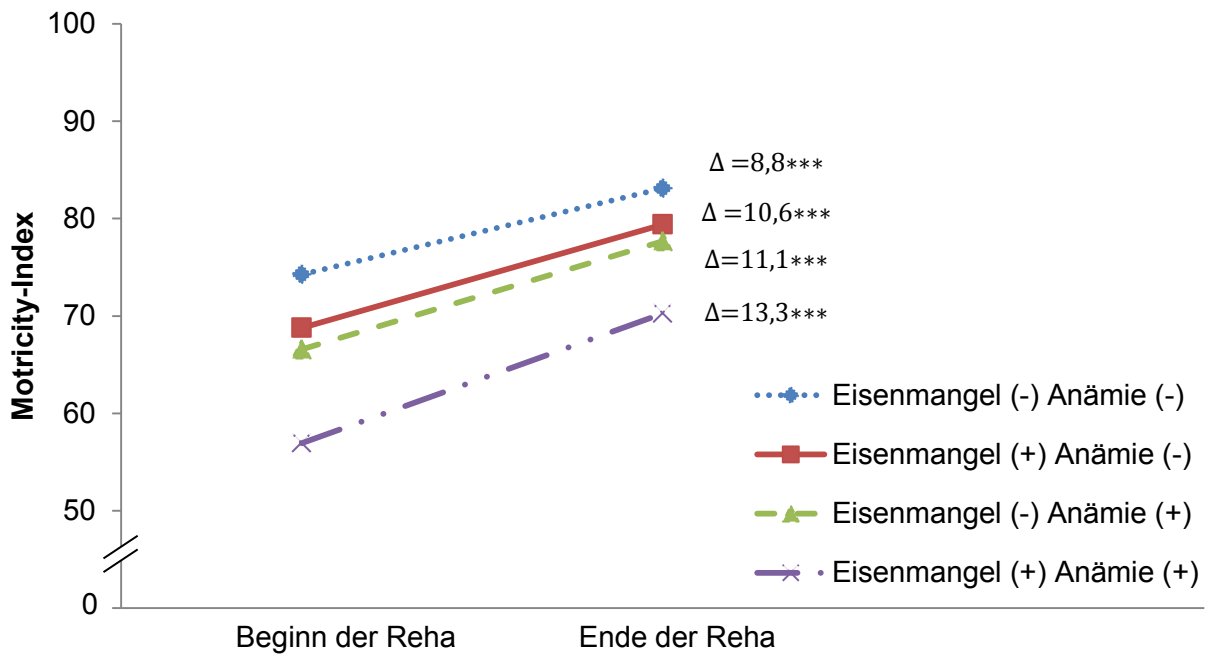
Abbildung 23 zeigt die Veränderung des FRB von der Aufnahme bis zur Entlassung der Patienten verglichen über die vier Kombinationen von Eisenmangel und Anämie. Für diese Graphik wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen sowohl zu Beginn als auch am Ende der Rehabilitation Werte im FRB erhoben werden konnten. In allen Gruppen sind signifikante Unterschiede zwischen den FRB-Werten zu Beginn und den Werten bei Ende der Rehabilitation festgestellt worden ( $p < 0,001$  für alle Gruppen). Der größte Unterschied ist in der Gruppe der Patienten, welche sowohl eine Anämie als auch einen Eisenmangel aufzuweisen hatten, gemessen worden (37,7 Punkte). Die Verbesserung der Punktwerte zwischen Beginn und Ende der Rehabilitation im FRB zwischen den Gruppen war in den Post-hoc-Tests allerdings nicht signifikant.



**Abbildung 23:** Unterschiede des FRB zwischen Beginn und Ende der Rehabilitation nach Eisenmangelzuständen und Anämie gruppiert; (MW; t-Test; \*\*\*  $p < 0,001$ )

## Ergebnisse

Analog zu den Ergebnissen des FRB bezüglich der Unterschiede von Beginn zu Ende der Rehabilitation verhielten sich auch die Daten des Motricity-Index. Auch hier konnten in allen Gruppen signifikante Unterschiede zwischen den Werten zu Beginn und am Ende der Rehabilitation identifiziert werden ( $p < 0,001$  für alle Gruppen). Jedoch gab es auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Abbildung 24).



**Abbildung 24:** Unterschiede des MI zwischen Beginn und Ende der Rehabilitation nach Eisenmangelzuständen und Anämie gruppiert; (MW; t-Test; \*\*\*  $p < 0,001$ )

## **5. Diskussion**

In der vorliegenden Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass ein Eisendefizit bei Schlaganfallpatienten häufig ist und im Zuge dessen wurden das Auftreten und die Auswirkungen im Verlauf einer neurologischen Rehabilitationsmaßnahme untersucht. Hierzu wurden Daten von 664 Frauen und Männern während eines Zeitraumes von 11 Monaten in einer stationären Rehabilitation analysiert.

Die Ergebnisse zeigen, dass Eisenmangel häufig bei Patienten mit Schlaganfall auftritt. Etwa 44,7 % der Schlaganfallpatienten weisen zu Beginn der Rehabilitation einen Eisenmangelzustand auf. Patienten mit Eisenmangel zeigen einen signifikant schlechteren funktionellen Status anhand des Frührehabilitations-Barthel-Index und des Motricity-Index als Patienten ohne ein Eisendefizit. Im Verlauf der Rehabilitation kommt es nicht zu einer prozentualen Verringerung der Patienten mit Eisenmangel. Nach Abschluss der Rehabilitation wurde bei 41 % der Patienten ein Eisenmangel diagnostiziert. Eisenmangel und Anämie haben einen additiven Effekt bezüglich der Beurteilung des funktionellen Status (FRB und MI).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass bei Schlaganfallpatienten häufig (45,6 %) eine Anämie auftritt. Ein funktioneller Eisenmangel nimmt mit zunehmendem Alter der Schlaganfallpatienten zu. Es kann zusätzlich beobachtet werden, dass sich der funktionelle Status der Patienten während der Rehabilitationsphase verbessert. Der Grad der Verbesserung ist nicht verschieden zwischen Patienten mit und ohne Eisenmangel. Jedoch zeigen die eisendefizitären Patienten auch am Ende der Rehabilitation einen schlechteren funktionellen Status in den verwendeten Indices.

### **5.1. Klinische Charakteristika der Studienpopulation**

Die in dieser Studie untersuchten Patienten wiesen ein typisches Risikoprofil für kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus Typ 2, Vorhofflimmern, chronisch ischämische Herzkrankheit und Adipositas sind typische Beispiele und wiesen somit auch schon im Vorfeld auf ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall hin [30, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108].

### **5.2. Eisenmangel**

Bisher wurden keine Ergebnisse zur Eisenmangelprävalenz und deren Auswirkung im Verlauf einer Rehabilitationsmaßnahme bei Patienten mit einem Schlaganfall publiziert.

## Diskussion

Auf Grund der bisher fehlenden Studien werden die in dieser Arbeit gewonnenen Daten mit Daten von kardiovaskulären Erkrankungen im Zusammenhang mit einem Eisenmangel diskutiert.

Der prozentuale Anteil der Patienten mit Eisenmangel lag in diesem Studienkollektiv bei 44,7 %. Bei 18,4 % der Probanden konnte ein absolutes Eisendefizit identifiziert werden, 26,3 % hatten einen funktionellen Eisenmangel. Die vorliegende Studie zeigt weiterhin dass es mit steigendem Alter, unabhängig vom Geschlecht, zu einer prozentualen Zunahme des funktionellen Eisenmangels kommt. Der absolute Eisenmangel hingegen weist ein prozentuales Minimum in den Gruppen der 60-75-Jährigen auf (sowohl Frauen als auch Männer).

Ähnliche Werte konnten auch Schou und Kollegen (2015) in einer Studie an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (n = 149) zeigen. Bei einem Altersmedian von 70 Lebensjahren wurde hier bei 45 % der Patienten ein Eisenmangel diagnostiziert [109]. Auch Klip et al. (2014) konnten einen Eisenmangel bei 50,0 % ihrer Studienteilnehmer mit chronischer Herzinsuffizienz (n = 1.506) finden [110]. Jankowska et al. (2015) haben bei 48 % ihrer Studienteilnehmer mit koronarer Herzkrankheit (n = 65) im Knochenmarkbiopsat einen Eisenmangel identifiziert [111].

Diese Vergleiche zeigen, dass die zerebrovaskuläre Erkrankung Schlaganfall in Bezug auf einen defizitären Eisenhaushalt durchaus mit kardiovaskulären Erkrankungen gleichgestellt werden kann. Die in dieser Studie gezeigten Ergebnisse zeigen einen hohen Deckungsgrad zu den oben genannten Ergebnissen kardiovaskulärer Ätiologie.

Die Unterteilung eines Eisendefizites in funktionell und absolut ist bisher nur in wenigen anderen Studien vorgenommen worden. Die Ergebnisse dieser Studien weichen jedoch erheblich von den in der vorliegenden Studie gezeigten Ergebnissen ab. Cohen-Solal et al. (2014) wiesen bei 44,9 % eines an akutem dekompensierten Herzversagen erkrankten Patientenkollektivs (n = 832) ein absolutes Eisendefizit nach (funktionelles Eisendefizit bei 27 % der Studienpopulation) [112]. Scherbakov et al. (2015) zeigten bei 43 % der weiblichen und 18 % der männlichen Teilnehmer einer Studie (n = 80) mit Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall ein funktionelles Eisendefizit [113].

Diese unterschiedlichen Studienergebnisse hinsichtlich der Verteilung von funktionellem Eisenmangel sind einerseits mit anderen Definitionen des funktionellen Eisenmangels in verschiedenen Studien, andererseits mit den verschiedenen Krankheitsbildern und

## Diskussion

deren Ausprägung zu erklären. In der vorliegenden Studie wurden auch Patienten mit einem Ferritin-Wert  $> 300 \mu\text{g/l}$  bei einer Transferrinsättigung von  $\leq 20 \%$ , sofern eine CrP-Konzentrationen von  $\geq 5 \text{ mg/l}$  das Vorliegen einer erhöhten Inflammation dokumentiert, in die Gruppe der Patienten mit einem funktionellen Eisendefizit eingeschlossen. In einigen anderen Studien werden Ferritin-Werte  $> 300 \mu\text{g/l}$  nicht als eisendefizitär betrachtet, wobei eine stark erniedrigte Transferrinsättigung keine Berücksichtigung fand [112, 113].

In mehreren Veröffentlichungen bei anderen Patientenkohorten wurde bisher gezeigt, dass ein Eisendefizit, allein oder als Begleit- bzw. Nebenerscheinung einer anderen Erkrankung, Auswirkungen auf den Leistungszustand, das Wohlbefinden bzw. die Überlebensrate des Probanden bzw. Patienten hat [80, 110, 114, 115, 116, 117]. Viele dieser Studien zeigen Daten, die aus Patientenkollektiven mit kardiovaskulären Erkrankungen gewonnen wurden. Die Schlaganfallerkrankungen der vorliegenden Studie sind cerebrovaskulärer Ursache, so dass Vergleiche mit Erkrankungen kardiovaskulärer Ursache naheliegend sind. Für die Erkrankung Schlaganfall wurden bisher keine Untersuchungen im Zusammenhang mit einem Eisenmangel durchgeführt. Die vorliegende Studie dokumentiert daher erstmals einen Zusammenhang zwischen Eisenmangel bzw. einer Anämie und dem funktionellen Status von Schlaganfallpatienten in der Frührehabilitation.

In der vorliegenden Studie zeigen Patienten mit Eisenmangel gegenüber Patienten ohne Eisenmangel ein signifikant schlechteres Abschneiden sowohl im Frührehabilitations-Barthel-Index als auch im Motricity-Index bei Beginn und Ende der Rehabilitation ( $p < 0,001$ ). Dies steht im Einklang mit Daten, die Jankowska et al. (2011) veröffentlichten, in denen bei Patienten mit chronischem systolischem Herzversagen und einem Eisenmangel eine geringere Leistungskapazität (verringerte maximale Sauerstoffaufnahmekapazität) beobachtet wurde als bei Patienten derselben Erkrankung jedoch ohne ein Eisendefizit [79].

Eine Identifizierung, weshalb es große Unterschiede in den Ergebnissen des Frührehabilitations-Barthel-Index und des Motricity-Index in Bezug auf die verschiedenen Eisenmangelzustände gibt, ist mit pathophysiologischen Reaktionsmechanismen zu erklären. Patienten, die in dieser Studie in die Kohorte des funktionellen Eisenmangels eingruppiert wurden, hatten häufig auch signifikant erhöhte

## Diskussion

CrP-Werte. Erhöhte CrP-Werte sprechen für einen entzündlichen Vorgang im Körper. Ferritin als Akute-Phase-Protein steigt naturgemäß an, um den Organismus bedrohenden Bakterien Eisen als Wachstumssubstrat zu entziehen [118]. Sujarwoto und Tampubolon (2015) berichten, dass bei erhöhten Werten des C-reaktiven Proteins (CrP) eine Verminderung der Aktivitäten des täglichen Lebens (activities of daily living (ADL)) eintritt [119].

Beachtenswert ist, dass lediglich 59,8% der Patienten mit einem absoluten Eisendefizit eine Transferrinsättigung unter 20% aufwiesen. In der Gruppe der Patienten mit einem funktionellen Eisendefizit zeigen, laut Definition der Gruppe, alle Patienten Transferrinwerte unter 20%. Es wäre in weiteren Studien zu eruieren, ob die Sättigung der Transferrinmoleküle einen stärkeren Einfluss auf den funktionellen Status der Patienten hat, als entleerte Eisenspeicher in Form des Ferritins.

Zu einem weiteren Messzeitpunkt am Ende der Rehabilitation wurden die Eisenparameter in dieser Studie gemessen. Während zu Beginn der Rehabilitation 44,7% der Patienten ein Eisendefizit auswiesen, waren es am Ende der Rehabilitation 41,3% des Patientenkollektivs.  $31 \pm 26$  Tage lagen zwischen den beiden Messzeitpunkten der Eisenstoffwechselfparameter. Bei nur sporadischer Anwendung oraler Eisensubstitutionspräparate konnte keine spontane Verbesserung des Eisenmangels der Schlaganfallpatienten beobachtet werden.

Es handelt sich bei dieser vorliegenden Studie um eine reine Beobachtungsstudie. Aus klinischer Routine in einer Rehabilitationsphase bestand nicht die Absicht, dieses Eisendefizit durch eine i. v. Therapie auszugleichen. Andererseits zeigt es auch, dass es bislang nicht als therapeutisch notwendig erachtet wird, diesen Mangel zu beheben und eventuell auch eine rehabilitative Verbesserung herbei zu führen.

### **5.3. Limitationen der Studie und Ausblick**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Observationsstudie bezüglich des Eisenhaushaltes bei Schlaganfallpatienten. Das Probandenkollektiv mit  $N = 664$  stellt eine eher große, aber monozentrische Gruppe dar. Die Ergebnisse müssen durch Untersuchungen an weiteren vergleichbaren Patientengruppen bestätigt werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen jedoch deutliche Tendenzen auf, wie sich die allgemeinen Parameter und Leistungsentwicklungen bei einem Eisendefizit im Rahmen



## Diskussion

einer neurorehabilitativen Maßnahme verändern und den Gesamterfolg dieser Rehabilitation beeinflussen.

Ein weiterer Aspekt, der in dieser Studie eine sicherere Einschätzung der Daten ermöglicht hätte, ist die Anzahl der Patienten, bei denen bei Beendigung der Rehabilitation der Eisenstatus erneut bestimmt wurde. Dieses wurde bei lediglich 155 Patienten veranlasst. Initial wurde jedoch bei 664 Patienten eine Bestimmung des Eisenhaushaltes durchgeführt.

Für die Beurteilung des Rehabilitationserfolges wurden in dieser Studie der Frührehabilitations-Barthel-Index sowie der Motricity-Index verwendet. Dies sind Instrumente zur Erfassung des Grades der noch vorhandenen Selbständigkeit bzw. der Pflegebedürftigkeit eines Patienten. Nachteilig an diesen Verfahren ist, dass sie einen sogenannten Deckeneffekt aufweisen. Das heißt, eine Skala kann dann bei Patienten mit zu guter Ausgangssituation keine Unterschiede mehr widerspiegeln, obwohl nicht alle ursprünglichen Fähigkeiten wiedererlangt wurden [120]. Denkbar wäre hier auch noch die zusätzliche Verwendung anderer Messinstrumente wie beispielsweise des FIM™ (Functional Independence Measure), der sich in einen motorischen und einen kognitiven Bereich gliedert und differenziertere Aussagen ermöglicht.

Eine größere Trennschärfe der funktionellen Testmethoden, speziell in der Gruppe mit einem funktionellen Eisendefizit, hätte eventuell differenzierter Auskunft über den Einfluss einer Inflammation bzw. des funktionellen Eisenmangels der Patienten über den Verlauf bzw. Erfolg der Rehabilitation geben können.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es eine erhebliche Anzahl von Patienten mit einem Eisendefizit in der neurologischen Rehabilitationsmaßnahme gibt. Diese Problematik und die Bedeutung für die Patienten sind bislang nicht untersucht worden. Weiterhin ist eine Betrachtung, wie in der vorliegenden Studie, von Patienten nach einem Schlaganfall bezüglich des Eisendefizits bisher nicht zu finden.

Weitere Studien sind erforderlich, um die in dieser Studie beobachteten Ergebnisse zu bestätigen. Auf dieser Grundlagen sollte dann untersucht werden, ob eine Substitutionstherapie zur Verbesserung des Eisendefizits eine Verbesserung des funktionellen Status und damit maßgeblich des Rehabilitationserfolges bei Patienten nach einem Schlaganfall bewirken kann.

# LITERATURVERZEICHNIS

1. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, Gutnikiv SA, Edwards P, Mant D, Sackley CM, Farmer A, Sandercock PA, Dennis MS, Warlow CP, Bamford JM, Anslow P. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;365:1925-33.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes – gemeinsam von RKI und Destatis. Todesursachenstatistik - Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). (Accessed December 28, 2015, at [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/\\_XWD\\_PROC?\\_XWD\\_112/1/XWD\\_CUBE.DRILL/\\_XWD\\_140/D.946/14497.](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_112/1/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_140/D.946/14497.)).
3. Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Pan W, Olson D, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH, Get With The Guidelines Steering Committee and Hospitals. Hospital-level variation in mortality and rehospitalization for medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:159-66.
4. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 2010;37:333-40.
5. Hensler S, Barzel A, Koneczny N. Leitlinien der DEGAM – Schlaganfall (S3). (Accessed March 10, 2015, at [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-011l\\_S3\\_Schlaganfall\\_2012-10.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-011l_S3_Schlaganfall_2012-10.pdf)).
6. 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;37:1179-83.
7. Hacke W. Neurologie. 13th ed. Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag, 2010:167-81.
8. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU. Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002;70:657-62.
9. Sudlow CL, Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke* 1996;27:550-8.
10. Kolominsky-Rabas PL, Santi C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S,

## Literaturverzeichnis

- Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR. A prospective community-based study of stroke in Germany – the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 1998;29:2501-6.
11. Stroke Association. State of the Nation – Stroke statistics January 2015. (Accessed March 11, 2015, at [http://www.stroke.org.uk/sites/default/files/State%20of%20the%20Nation\\_2015\\_0.pdf](http://www.stroke.org.uk/sites/default/files/State%20of%20the%20Nation_2015_0.pdf)).
  12. Matarin M, Singleton A, Meschia J. The genetics of ischaemic stroke. *J Intern Med* 2010. 267:139-55.
  13. Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S. *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis* 6th ed. Stuttgart, Deutschland: Thime Verlagsgruppe, 2013:68-82.
  14. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996;27:373-80.
  15. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T, American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006;113:e409-49.
  16. Wahid ZU. Higher prevalence of stroke in Afro-Americans. *J Natl Med Assoc* 2002;94:420-1.
  17. Yang Y, Rudd AG, Wolfe CD. Age and ethnic disparities in incidence of stroke over time: the South London Stroke Register. *Stroke* 2013;44:3298-304.
  18. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010;376:2018-31.
  19. Lewington S, Clark R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61

## Literaturverzeichnis

- prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
20. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28-e292.
  21. Gubitz G, Sandercock P. Prevention of ischaemic stroke. *BMJ* 2000; 321:1455-9.
  22. Neal B, MacMahon S, Chapman N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-64.
  23. Mackay J, Mensah G, World Health Organization. Deaths from stroke. In: *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. 1st ed. Brighton, United Kingdom: Myriad Editions Limited, 2004:56.
  24. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
  25. Helgason C. Blood glucose and stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2012;14:284-7.
  26. Helgason C. Blood glucose and stroke. *Stroke* 1988;19:1049-53.
  27. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-4.
  28. Benavente O, Hart R, Koudstaal P, Laupacis A, McBride R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks.

## Literaturverzeichnis

- Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD001927.
29. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic Brain Embolism: The Second Report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989;46:727-42.
  30. Robert Koch – Institut. Fettstoffwechselstörungen. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. (Accessed July 20, 2015, at [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Fettstoffwechselstoerungen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Fettstoffwechselstoerungen.pdf?__blob=publicationFile)).
  31. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Schlaganfall – DEGAM-Leitlinie Nr. 8 – Kurzversion. Frankfurt a.M., 2012. (Accessed April 14, 2015, at [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-011k\\_S3\\_Schlaganfall\\_2014-03.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-011k_S3_Schlaganfall_2014-03.pdf)).
  32. White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, Colquhoun DM, Glasziou P, MacMahon S, Kirby AC, West MJ, Tonkin AM. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000;343:317-26.
  33. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
  34. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001;103:926-33.
  35. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-94.
  36. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-9.
  37. Berger K, Ajani UA, Kase CS, Gaziano JM, Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med* 1999;341:1557-64.
  38. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A Prospective Study of Moderate Alcohol Consumption and the Risk of Coronary Disease and Stroke in Women. *N Engl J Med* 1988;319:267-73.
  39. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and

## Literaturverzeichnis

- coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000;95:1505-23.
40. Zhou BF. Effect of body mass index on all-cause mortality and incidence of cardiovascular diseases—report for meta-analysis of prospective studies on optimal cut-off points of body mass index in Chinese adults. *Biomed Environ Sci* 2002;15:245-52.
  41. Lee IM, Hennekens CH, Berger K, Buring JE, Manson JE. Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke* 1999;30:1-6.
  42. Reimers CD, Knapp G, Reimers AK. Bewegung zur Prophylaxe von Schlaganfällen. *Dt Ärztebl* 2009;106:715-21.
  43. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-81.
  44. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, Savvari P, Vemmou A, Pappa T, Manios E, Georgiopoulos G, Alevizaki M. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox. *Stroke* 2011;42:30-6.
  45. Scherbakov N, Dirnagl U, Doehner W. Body weight after stroke: lessons from the obesity paradox. *Stroke* 2011;42:3646-50.
  46. Doehner W, Schenkel J, Anker S, Springer J, Audebert H. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial. *Eur Heart J* 2013;34:268-77.
  47. Olsen TS, Dehlendorff C, Petersen HG, Andersen KK. Body mass index and poststroke mortality. *Neuroepidemiology* 2008;30:93-100.
  48. Mattle H, Mumenthaler M. Zerebrale Durchblutungsstörungen und nicht traumatische intrakranielle Blutungen. In: Mattle H, Mumenthaler M, eds. *Neurologie*. 13th ed. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG, 2012:103-171.
  49. Lippert H. Kopf (Caput) I. In Lippert H, eds. *Lehrbuch Anatomie*. 6th ed. München, Deutschland: Urban & Fischer Verlag, 2003:481-601.
  50. Bähr M, Frotscher M. Gefäßversorgung und Gefäßerkrankungen des ZNS. In: Bähr M, Frotscher M eds. *Neurologisch-topische Diagnostik*. 9th ed. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG, 2009:419-91.
  51. 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

## Literaturverzeichnis

- Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
52. Correia M, Magalhães R, Silva MR, Matos I, Silva MC. Stroke types in rural and urban northern Portugal: incidence and 7-year survival in a community-based study. *Cerebrovasc Dis Extra* 2013;3:137-49.
  53. Steinmetz H. Leitlinie – Subarachnoidalblutung (SAB) (S1). In: Diener HC, Weimar C, eds. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der DGN. 5th ed. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG, 2012:360-68.
  54. Pereira VC, de Freitas CC, Luvizutto GJ, Sobreira ML, Peixoto DE, Magalhães Ido N, Bazan R, Braga GP. Stroke as the First Clinical Manifestation of Takayasu's Arteritis. *Case Rep Neurol* 2014;6:271-4.
  55. Jelkmann W. Blut und Immunabwehr. In: Schmidt RF, Lang F, Thews G eds. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 29th ed. Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag Heidelberg 2005:509-37.
  56. Saadatnia M, Sayed-Bonakdar Z, Mohammad-Sharifi G, Sarrami AH. The necessity of stroke prevention in patients with systemic lupus erythematosus. *J Res Sci* 2012;17:894-5.
  57. Jaigobin C, Silver FL. Stroke and pregnancy. *Stroke* 2000;31:2948-51.
  58. Ringelstein EB. Leitlinie – Spontane Dissektionen der extrakraniellen und intrakraniellen hirnversorenden Arterien (S2k). In: Diener HC, Weimar C, eds. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der DGN. 5th ed. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG, 2012:348-56.
  59. Loeffler G. Ernährung, Verdauung, Resorption. In: Loeffler G, eds. *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*. 6th ed. Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2005:590-640.
  60. Von Haehling S, Anker SD. Iron metabolism. In: Anker SD, von Haehling S, eds. *Iron deficiency and anaemia in heart failure*. 2nd ed. Bremen, Deutschland: UNI-MED Verlag AG, 2012:25-35.
  61. Link H, Schiefke I, Balck K, Doehner W. Eisenmangelanämie: Wann i.v. behandeln? *MMW – Fortschritt der Medizin*. Springer Medizin. 2015;18:56-8.
  62. Wick M, Pinggera W, Lehmann P. Eisenstoffwechsel. In: Wick M, Pinggera W, Lehmann P, eds. *Klinik und Labor – Eisenstoffwechsel und Anämien*. Neue

## Literaturverzeichnis

- Konzepte bei Renalen- und Tumoranämien und Rheumatoider Arthritis. 7<sup>th</sup> ed. Wien, Österreich: Springer – Verlag Wien New York, 2002: 2-16.
63. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, Mudaly M, Richardson C, Barlow D, Bomford A, Peters TJ, Raja KB, Shirali S, Hediger MA, Farzaneh F, Simpson RJ. An iron-regulated ferric reduktase associated with the absorption of dietary iron. *Science* 2001;291:1755-9.
  64. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, Khan Y, Warley A, McCann FE, Hider RC, Frazer DM, Anderson GJ, Vulpe CD, Simpson RJ, McKie AT. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005;122:789-801.
  65. Frazer DM, Anderson GJ. Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:G631-5.
  66. Sauer N. Cholesterin-, Triglycerid- und Fettsäureprofile bei Eisenüberladung und Eisenmangel. Dissertation, Universität Hamburg, 2009.
  67. Röhrig G, Doehner W, Schaefer RM, Schulz RJ. Anemia and iron deficiency in the elderly. Prevalence, diagnostics and new therapeutic options. *Z Gerontol Geriatr* 2012;45:191-6.
  68. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudort S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferraemia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271-6.
  69. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011;117:4425-33.
  70. Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G403-14.
  71. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF. Disorders of iron metabolism. Part I: molecular basis of iron homeostasis. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* 2011;64:281-96.
  72. Thorausch P, Mydlak K. Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR) – Akut-Phase-unabhängiger Parameter des Eisenstoffwechsels. Gemeinschaftslabor Cottbus, 2007. (Accessed April 23, 2015, at [http://www.labor-cottbus.de/uploads/media/Loeslicher\\_Transferrinrezeptor\\_sTfR.pdf](http://www.labor-cottbus.de/uploads/media/Loeslicher_Transferrinrezeptor_sTfR.pdf))
  73. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75(9):1870-6.
  74. Hastka J, Heimpel H, Metzgeroth G. Eisenmangel und Eisenmangelanämie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO),



## Literaturverzeichnis

2011. (Accessed April 23, 2015, at <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie>)
75. Cook JD, Finch CA. Assessing iron status of a population. *Am J Clin Nutr* 1979;32:2115-9.
76. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370:511-20.
77. Harvey LJ, Armah CN, Dainty JR, Foxall RJ, John Lewis D, Langford NJ, Fairweather-Tait SJ. Impact of menstrual blood loss and diet on iron deficiency among women in the UK. *Br J Nutr* 2005;94:557-64.
78. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Pressemitteilung „Presstext DGK 09/2015“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zum europäischen Kardiologiekongress (ESC) 2015 in London. Herzschwäche: Nur jeder Zehnte mit Eisenmangel bekommt Therapie – Bedeutung der Anämie unterschätzt, 2015. (Accessed December 04, 2015, at <http://dgk.org/daten/Wienbergen-Eisenmangel1.pdf>).
79. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Polonski L, Flippatos G, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail* 2011;17:899-906.
80. Reinke S, Taylor W, Duda G, von Haehling S, Reinke P, Volk HD, Anker SD, Doehner W. Absolute and functional iron deficiency in professional athletes during training and recovery. *Int J Cardiol* 2012;156:186-91.
81. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013;34:816-29.
82. Von Haehling S, Anker SD. Iron deficiency in health and disease. In: Anker SD, von Haehling S, eds. *Iron deficiency and anaemia in heart failure*. 2nd ed. Bremen, Deutschland: UNI-MED Verlag AG, 2012:37-43.
83. Thomas L, Thomas C, Heimpel H. Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen: Retikulozytenhämoglobin und löslicher Transferrinrezeptor. *Dtsch Arztebl* 2005;102:A580-86.

## Literaturverzeichnis

84. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1585-94.
85. Von Haehling S, Anker SD. Anaemia in heart failure. In: Anker SD, von Haehling S, eds. *Iron deficiency and anaemia in heart failure*. 2nd ed. Bremen, Deutschland: UNI-MED Verlag AG, 2012:45-66.
86. Qian C, Wie B, Ding J, Wu H, Wang Y. The Efficacy and Safety of Iron Supplementation in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016;32:151-9.
87. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the barthel index. *Maryland State Med J* 1965;21:61-5.
88. Lübke N, Meinck M, vonn Renteln-Kruse W. 317 Der Barthel-Index in der Geriatrie. Eine Kontextanalyse zum Hamburger Einstufungsmanual *Z Gerontol Geriat* 2004;37:316-26.
89. Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The barthel index: a reliability study. *Int Disabil Studies* 1988;10:61-3.
90. Richards SH, Peters TJ, Coast J, Gunnell DJ, Darlow M-A, Pounsford J. Inter-rater- reliability of the Barth-ADL-Index: How does a researcher compare to a nurse? *Clin Rehabil* 2000;14:72-8.
91. Schönle PW. Frühe Phasen der Neurologischen Rehabilitation: Differentielle Schweregradbeurteilung bei Patienten in der Phase B (Frührehabilitation) und in der Phase C (Frühmobilisation/Postprimäre Rehabilitation) mithilfe des Frühreha-Barthel-Index (FRB). *Neurol Rehabil* 1996;1: 21-5.
92. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Nolte CH, Hünermund G, Ruf HU, Laumeier I, Meyrer R, Alberti T, Rahmann A, Kurth T, Berger K. Untersuchung der Reliabilität der deutschen Version des Barthel-Index sowie Entwicklung einer postalischen und telefonischen Fassung für den Einsatz bei Schlaganfall-Patienten. *Fortschr Neurol Psychiat* 2005;73:74-82.
93. Van de Port I, Kwakkel G, Schepers ,V, Lindemann E. Predicting mobility outcome one year after stroke: a prospective cohort study. *J Rehabil Med* 2006;38:218-23.
94. Collin C, Wade D. Assessing motor impairment after stroke: a pilot reliability study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:576-9.
95. Fayazi M, Dehkordi S N, Dadgoo M, Salehi M. Test-retest reliability of Motricity

## Literaturverzeichnis

- Index strength assessments for lower extremity in post stroke hemiparesis. *Med J Islam Republ Iran* 2012;26:27-30.
96. Bohannon R. Motricity Index Scores are Valid Indicators of Paretic Upper Extremity Strength Following Stroke. *J Phys Ther Sci* 1999;11:59-61.
97. Arbeitsgemeinschaft Neurologische Frührehabilitation. Der Frühreha-Index: Ein Manual zur Operationalisierung. *Rehabilitation (Stuttg)* 2010;49:22-9.
98. Demeurisse G, Demol O, Robaye E. Motor Evaluation in Vascular Hemiplegia. *European Neurology* 1980;19:382-9.
99. Platz T, Roschka S. Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall. *Neurol Rehabil* 2009;15:81-106.
100. Sunderland A, Tinson D, Bradley L, Hewer R. Arm function after stroke. An evaluation of grip strength as a measure of recovery and a prognostic indicator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1267-72.
101. Bundesamt, Statistisches. Gesundheitszustand & -relevantes Verhalten – Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. (Accessed July 3, 2015, at <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>).
102. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. Die Herausforderung Adipostas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der Europäischen Region der Region der WHO – Zusammenfassung. (Accessed July 3, 2015, at [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/98247/E89858G.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/98247/E89858G.pdf)).
103. Robert Koch – Institut. Übergewicht und Adipositas. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. (Accessed July 16, 2015, at [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/uebergewicht\\_adipositas.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/uebergewicht_adipositas.pdf?__blob=publicationFile)).
104. Robert Koch – Institut. Bluthochdruck. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. (Accessed July 16, 2015, at [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Bluthochdruck.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Bluthochdruck.pdf?__blob=publicationFile)).
105. Robert Koch – Institut. Diabetes mellitus. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. (Accessed July 20, 2015, at <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/>

## Literaturverzeichnis

- Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Diabetes\_mellitus.pdf?\_\_blob=publicationFile).
106. Robert Koch – Institut. Koronare Herzkrankheit. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. (Accessed July 20, 2015, at [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/koronare\\_herzerkrankung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/koronare_herzerkrankung.pdf?__blob=publicationFile)).
  107. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-53.
  108. Haeusler KG, Hellwig S, Doehner W, Endres M. Heart failure as a risk of acute ischemic stroke – A combination with comparatively poor prognosis. *Diabetes aktuell* 2015;13:110-4.
  109. Schou M, Bosselmann H, Gaborit F, Iversen K, Goetze JP, Soletomas G, Rasmussen J, Kistorp C, Kober L, Gustafsson F, Tonder N. Iron deficiency: Prevalence and relation to cardiovascular biomarkers in heart failure outpatients. *Int J Cardiol* 2015;195:143-8.
  110. Klip IT, Jankowska EA, Enjuanes C, Voors AA, Banasiak W, Bruguera J, Rozentryt P, Polonski L, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Comin-Colet J, van der Meer P. The additive burden of iron deficiency in the cardiorenal-anaemia axis: scope of a problem and its consequences. *Eur J Heart Fail* 2014;16:655-62.
  111. Jankowska EA, Wojtas K, Kasztura M, Mazur G, Butrym A, Kalicinska E, Rybinska I, Skiba J, von Haehling S, Doehner W, Anker SD, Banasiak W, Cleland JG, Ponikowski P. Bone marrow iron depletion is common in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2015;182:517-22.
  112. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, Kerebal S, Baguet JP, Hanon O, Zannad F, Laperche T, Leclercq C, Concas V, Duvillé L, Damé B, Anker S, Mebazaa A. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:984-91.
  113. Scherbakov N, Knops M, Sandek A, Ebner N, Valentova M, von Haehling S, Anker SD, Doehner W. (2015, April). P1097 - Functional iron deficiency deteriorates clinical and functional outcome in patients with acute ischemic

## Literaturverzeichnis

- stroke. Paper presented at the 81th Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim, Germany. (Abstract)
114. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.
  115. Rangel I, Gonçalves A, de Sousa C, Leite S, Campelo M, Martins E, Amorim S, Moura B, Silva Cardoso J, Maciel MJ. Iron deficiency status irrespective of anemia: a predictor of unfavorable outcome in chronic heart failure patients. *Cardiology* 2014;128:320-6.
  116. Ebner N, von Haehling S. Iron Deficiency in Heart Failure: A Practical Guide. *Nutrients* 2013;5:3730-9.
  117. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, McMurray JJ, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872-80.
  118. Petrides PE. Blut. In: Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC, eds. *Biochemie und Pathobiochemie*. 8th ed. Heidelberg, Germany: Springer Medizin Verlag, 2007:972-6.
  119. Sujarwoto S, Tampubolon G. Inflammatory markers and physical performance in middle-aged and older people in Indonesia. *Age Ageing* 2015;44:610-5.
  120. Prosiegel M, Böttger S, Schenk T, König N, Marolf M, Vaney C, Garner C, Yassouridis A. Der Erweiterte Barthel-Index (EBI) – eine neue Skala zur Erfassung von Fähigkeitsstörungen bei neurologischen Patienten. *Neurol Rehabil* 1996;1:7-13.

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Tim Schellenberg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung zur Prävalenz von Eisenmangel und dessen Bezug zum funktionellen Status bei Patienten nach Schlaganfall im Verlauf der Frührehabilitation“ 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 (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und 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. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

22.07.2016

Tim Schellenberg

## **LEBENS LAUF**

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

## **DANKSAGUNG**

Ich möchte mich herzlich bei allen Personen bedanken, die mir bei der Vollendung dieser Promotion mit Rat und Tat zur Seite standen.

Mein besonderer Dank gilt zu allererst meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Dr. med. Wolfram Döhner, nicht nur für die Überlassung dieses Themas, sondern insbesondere für die mir entgegengebrachte Geduld sowie die konstruktive und kritische Prüfung der Arbeit, die vielen wertvollen Hinweise und den roten Faden dieser Arbeit.

Ich möchte mich sehr herzlich bei Frau Anja Kresse und Frau Katja Wartenberg für die Beantwortung der vielen kleinen Fragen und für die Unterstützung bei Suche nach den Patientenakten bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei der Brandenburgklinik Berlin-Brandenburg in Wandlitz für die Überlassung der Patientendaten, sowie beim hospital Laborverbund Brandenburg-Berlin GmbH für die Analyse der Blutparameter.

Meinen tiefsten Dank möchte ich an meine Familie richten, speziell an meine Eltern und an meine Schwester Tine, die mich jederzeit bedingungs- und grenzenlos unterstützt haben und mir auf meinem Weg mit ihrer Liebe immer zur Seite standen.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei Julia Sander für Ihre Skepsis, Ihre Geduld, Ihre Motivationsfähigkeit und vor allem für Ihre Liebe bedanken!