

DISSERTATION

Nierenfunktion nach Kontrastmittel-Gabe im Rahmen der  
Akutdiagnostik nach ischämischem Schlaganfall und Relevanz einer  
Nierenfunktionsstörung für das Outcome

Renal function after administration of contrast medium in acute  
diagnosis after ischemic stroke and relevance of renal dysfunction  
for outcome

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Lena Breucker

Erstbetreuer: Prof. Dr. med. Karl Georg Häusler  
Datum der Promotion: 30.11.2023

## Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Anmerkung zur geschlechtergerechten Sprache</b> .....	<b>8</b>
<b>Kurzzusammenfassung</b> .....	<b>9</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>11</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>13</b>
1.1. Epidemiologie und Ätiologie des Schlaganfalls .....	13
1.2. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls.....	14
1.3. Niereninsuffizienz .....	15
1.4. Nierenfunktion und Mortalität.....	17
1.5. Assoziation zwischen Schlaganfall und Niereninsuffizienz .....	18
1.6. Kontrastmittel-assoziierte Nephropathie.....	19
1.7. Herleitung der Aufgabenstellung .....	20
<b>2. Methoden</b> .....	<b>22</b>
2.1. Studienpopulation.....	22
2.2. Datenerhebung in die Datenbank .....	24
2.3. Definition einer Nierenfunktionsstörung.....	26
2.4. Definition von Gefäßpathologien.....	26
2.5. Apparative Diagnostik und Einsatz von Kontrastmittel.....	27
2.6. Statistische Auswertung .....	28
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
3.1. Charakteristika der Studienpopulation .....	29
3.2. Gefäßpathologie der hirnersorgenden Gefäße bei stationärer Aufnahme .....	32
3.2.1. Häufigkeit von Gefäßpathologien .....	32
3.2.2. Einflussfaktoren für eine Gefäßpathologie bei Aufnahme .....	32
3.3. Nierenfunktion.....	36
3.3.1. Nierenfunktion bei stationärer Aufnahme nach akutem Schlaganfall.....	36
3.3.2. Dynamik der Nierenfunktion .....	37

3.4. Kontrastmittel-assoziierte Nephropathie bei akuten Schlaganfallpatienten.....	42
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>53</b>
4.1. Häufigkeit einer Nierenfunktionsstörung bei Schlaganfallpatienten .....	53
4.2. Pathologie der hirnversorgenden Arterien bei Nierenfunktionsstörung bei Aufnahme	54
4.3. Nierenfunktionsstörung bei Aufnahme und Ein-Jahres-Mortalität nach Schlaganfall .	57
4.4. Limitationen .....	59
4.5. Conclusio.....	60
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>62</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>71</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>72</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>75</b>
<b>Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....</b>	<b>76</b>

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> Grundcharakteristika der 791 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall oder TIA, separiert nach behandelnder Klinik. ....	30
<b>Tabelle 2.</b> Grundcharakteristika und Risikofaktoren für das Vorliegen keiner, zumindest einer symptomatischen oder einer ausschließlich asymptomatischen Gefäßpathologie (der intra- und extrakraniellen arteriellen hirnversorgenden Gefäße) in der initialen Gefäßdarstellung bei 791 Patienten mit akutem Schlaganfall oder TIA. ....	33
<b>Tabelle 3.</b> Vorliegen einer Pathologie der intra- und extrakraniellen arteriellen hirnversorgenden Gefäße bei Aufnahme bei 791 Patienten mit akutem Schlaganfall. ....	34
<b>Tabelle 4.</b> Risikofaktoren für das Bestehen einer symptomatischen Gefäßpathologie in der initialen Gefäßdarstellung in der Gesamtkohorte von 791 Patienten mit ischämischem Schlaganfall. ....	35
<b>Tabelle 5.</b> Risikofaktoren für das ausschließliche Bestehen einer asymptomatischen Gefäßpathologie in der initialen Gefäßdarstellung in der Gesamtkohorte von 791 Patienten mit ischämischem Schlaganfall. ....	35
<b>Tabelle 6.</b> Basisparameter von 791 Schlaganfallpatienten mit bzw. ohne zumindest moderate Nierenfunktionseinschränkung bei stationärer Aufnahme. ....	37
<b>Tabelle 7.</b> Basisparameter von 791 Schlaganfallpatienten mit bzw. ohne wiederholte Messung der Nierenfunktionsparameter während des stationären Aufenthaltes. ....	38
<b>Tabelle 8.</b> Basisparameter von 442 Schlaganfallpatienten mit bzw. ohne Kreatinin-Anstieg um $\geq 25\%$ im Verlauf des stationären Aufenthaltes. ....	41
<b>Tabelle 9.</b> Basisparameter von 442 Schlaganfallpatienten mit serieller Bestimmung der Nierenfunktion gemäß Kontrastmittel-Gabe im Rahmen der Gefäßdarstellung während des stationären Aufenthaltes. ....	43
<b>Tabelle 10.</b> eGFR bei Aufnahme von 442 Schlaganfallpatienten ohne, mit jodhaltiger oder gadolinium-haltiger Kontrastmittel-Exposition während des stationären Aufenthaltes. ....	44
<b>Tabelle 11.</b> Basisparameter von 287 Schlaganfallpatienten mit serieller Bestimmung der Nierenfunktion nach einmaliger oder mehrfacher Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel im Rahmen der Gefäßdarstellung während des stationären Aufenthaltes. ....	44

<b>Tabelle 12.</b> Ergebnisse des paarweisen Vergleichs bezüglich der eGFR bei 287 Patienten mit ein- bis mehrfacher kumulativer Kontrastmittel-Exposition während des stationären Aufenthaltes. ....	45
<b>Tabelle 13.</b> Einflussfaktoren für einen Kreatinin-Anstieg um $\geq 25$ % bei 442 Schlaganfallpatienten mit serieller Bestimmung der Nierenfunktion. ....	46
<b>Tabelle 14.</b> Basisparameter von 791 Schlaganfallpatienten gemäß Vitalstatus ein Jahr nach dem Akutereignis. ....	47
<b>Tabelle 15.</b> Basisparameter von 642 Schlaganfallpatienten gemäß Vitalstatus ein Jahr nach dem Akutereignis. ....	49
<b>Tabelle 16.</b> Einflussfaktoren auf die Ein-Jahres-Mortalität nach ischämischem Schlaganfall oder TIA unter Berücksichtigung von 642 Patienten mit bekanntem Vitalstatus. ....	50
<b>Tabelle 17.</b> Einflussfaktoren auf die Ein-Jahres-Mortalität nach ischämischem Schlaganfall oder TIA bei 362 Patienten mit serieller Nierenfunktionsbestimmung und bekanntem Vitalstatus. ....	52

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> Entwicklung der Studienkohorte.....	23
<b>Abbildung 2.</b> Entwicklung der Nierenfunktion zwischen erster und letzter Messung während des stationären Aufenthaltes nach ischämischem Schlaganfall oder TIA, n = 442.....	40
<b>Abbildung 3.</b> Vitalstatus von 642 Schlaganfallpatienten mit oder ohne symptomatische Gefäßstenose und/oder -verschluss der hirnversorgenden Gefäße in der initialen Gefäßdarstellung bei stationärer Aufnahme aufgrund des Index-Schlaganfalls.....	51
<b>Abbildung 4.</b> Vitalstatus von 362 Patienten mit und ohne Kreatinin-Anstieg um $\geq 25$ % im stationären Verlauf aufgrund des Index-Schlaganfalls.....	52

## Abkürzungsverzeichnis

CBF	Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
Cox-Regression	Coxsches Regressionsmodell
CT/CT-A	Computertomografie/ computertomografische Angiografie
CVK	Campus Virchow Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
eGFR	estimated glomerular filtration rate (Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
HR	Hazard Ratio
ICB	Intrakranielle Blutung
IQR	Interquartil range (Interquartilsabstand)
KHK	Koronare Herzerkrankung
KM	Kontrastmittel
mRS	modified Ranking Scale (Ausmaß des Behinderungsgrades nach Schlaganfall)
MRT/MR-A	Magnetresonanztomografie/ magnetresonanztomografische Angiografie
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale (Ausmaß der neurologischen Defizite nach Schlaganfall)
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOF-MRA	Time-of-flight magnetresonanztomografische Angiografie

## **Anmerkung zur geschlechtergerechten Sprache**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern in dieser Promotionsarbeit die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Mit *Patienten* sind also gleichzeitig *Patientinnen* gemeint. Die verkürzte Sprachform beinhaltet keine Wertung und dient lediglich der flüssigeren Aufnahme des Geschriebenen.

## Kurzzusammenfassung

### Hintergrund

Ziel der Studie war es, die Assoziation zwischen Nierenfunktion und Kontrastmittel-Exposition in der Akutdiagnostik nach ischämischem Schlaganfall oder einer Transitorisch Ischämischen Attacke (TIA) zu analysieren. Zudem wurde die Relevanz einer Nierenfunktionsstörung für den zerebralen Gefäßstatus und die Ein-Jahres-Mortalität nach Schlaganfall untersucht.

### Methoden

Die retrospektive Analyse umfasst Patienten, die im Jahr 2015 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin aufgrund eines akuten ischämischen Schlaganfalls oder einer TIA stationär behandelt wurden und innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme eine zerebrale Gefäßdarstellung mittels computertomografischer (CT-A) bzw. magnetresonanztomografischer Angiografie (MR-A) erhielten. Die Nierenfunktion bei Aufnahme, ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  während des stationären Aufenthaltes, die Prävalenz einer Gefäßpathologie der hirnversorgenden Arterien (Stenose oder Verschluss) und die Ein-Jahres-Mortalität wurden erfasst.

### Ergebnisse

Bei 215 (27.2%) von 791 Patienten (Altersmedian 73 Jahre [IQR 62-80], 47.5% weiblich, medianer NIHSS score bei Aufnahme 3 Punkte [IQR 1-8]) lag initial eine zumindest moderat reduzierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR;  $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) vor.

Initial erhielten 351 (44.4%) Patienten eine CT-A, 369 (46.5%) Patienten eine MR-A und 71 (9.0%) Patienten zusätzlich eine Digitale Subtraktionsangiografie (DSA). Ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  wurde bei 33 (7.5%) von 442 Patienten mit zumindest einer stationären Laborkontrolle. Der kumulative Einsatz von jodhaltigem Kontrastmittel im Rahmen der CT-A und/oder DSA bei 286 Patienten mit serieller Nierenwertbestimmung führte im Vergleich zu 134 Patienten mit MR-A ohne jodhaltiges Kontrastmittel nicht signifikant häufiger zu einem Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  (8.7% vs. 4.5%,  $p=.29$ ).

Eine initial zumindest moderate Nierenfunktionsstörung war kein Risikofaktor für das Vorliegen einer symptomatischen (OR=1.31 [95% KI 0.90-1.91],  $p=.15$ ) oder asymptomatischen Gefäßpathologie (OR=0.66 [95% KI 0.36-1.22],  $p=.18$ ).

Im ersten Jahr nach dem Index-Schlaganfall verstarben 107 (16.7%) der 642 Patienten mit bekanntem Vitalstatus. Patienten mit einer eGFR  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> verstarben häufiger als Patienten mit einer eGFR  $\geq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (26.6% vs. 13.0%;  $p < .001$ ). Ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  (HR=2.3 [95% KI 1.31-4.05],  $p = .004$ ) und eine symptomatische Gefäßpathologie bei Aufnahme (HR=2.9 [95%KI 1.74-4.70],  $p < .001$ ) waren mit einer höheren Ein-Jahres-Mortalität assoziiert.

### Schlussfolgerung

Etwa ein Viertel der Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall oder TIA wies eine zumindest moderate Nierenfunktionsstörung auf, die mit einer erhöhten Ein-Jahres-Mortalität assoziiert war. Die Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels führte nicht signifikant häufiger zu einem Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$ , sodass der Einsatz von jodhaltigem Kontrastmittel in der Akutdiagnostik auch in Unkenntnis der Nierenfunktion vertretbar erscheint.

## Abstract

### Background

The aim of the study was to analyse the association between renal function and contrast agent exposure in acute diagnostics after ischaemic stroke or transient ischaemic attack (TIA). In addition, the relevance of renal dysfunction for cerebral vascular status and one-year mortality after stroke was assessed.

### Methods

The retrospective analysis included patients who were hospitalised at Charité – Universitätsmedizin Berlin in 2015 for acute ischaemic stroke or TIA and underwent cerebral vascular imaging by computed tomographic (CT-A) or magnetic resonance angiography (MR-A) within 24 hours of admission. Renal function on admission, a creatinine increase of  $\geq 25\%$  during the inpatient stay, the prevalence of vascular pathology of the brain-supplying arteries (stenosis or occlusion) and the one-year mortality were recorded.

### Results

In 215 (27.2%) of 791 patients (median age 73 years [IQR 62-80], 47.5% female, median NIHSS score on admission 3 points [IQR 1-8]), an at least moderately reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR;  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) was present on admission. A creatinine increase of  $\geq 25\%$  was seen in 33 (7.5%) of 442 patients with at least one inpatient laboratory check.

Initially, 351 (44.4%) patients received CT-A, 369 (46.5%) patients received MR-A and 71 (9.0%) patients additionally received digital subtraction angiography (DSA). Cumulative use of iodine-containing contrast medium as part of CT-A and/or DSA in 286 patients with serial renal assessment was not significantly more likely to result in a creatinine increase of  $\geq 25\%$  (8.7% vs. 4.5%,  $p=.29$ ) compared to 134 patients with MR-A without iodine-containing contrast medium.

Initial at least moderate renal dysfunction was not a risk factor for the presence of symptomatic (OR=1.31 [95% CI 0.90-1.91],  $p=.15$ ) or asymptomatic vascular pathology (OR=0.66 [95% CI 0.36-1.22],  $p=.18$ ).

In the first year after the index stroke, 107 (16.7%) of the 642 patients with known vital status died. Patients with initial eGFR  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> died more frequently than patients with eGFR  $\geq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (26.6% vs. 13.0%;  $p < .001$ ). A creatinine increase of  $\geq 25\%$

(HR=2.3 [95% CI 1.31-4.05], p=.004) and symptomatic vascular pathology on admission (HR=2.9 [95% CI 1.74-4.70], p < .001) were associated with higher one-year mortality.

### Conclusion

Approximately one quarter of patients with acute ischaemic stroke or TIA had at least moderate renal dysfunction, which was associated with increased one-year mortality. The administration of an iodine-containing contrast medium did not lead significantly more often to a creatinine increase of  $\geq 25\%$ , so that the use of iodine-containing contrast medium in acute diagnostics seems justifiable even in ignorance of renal function.

## 1. Einleitung

### 1.1. Epidemiologie und Ätiologie des Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist die zweithäufigste Todesursache in Deutschland nach dem Herzinfarkt und ist der häufigste Anlass einer langfristigen, krankheitsbedingten Behinderung in Deutschland (1, 2). Die Inzidenz des Schlaganfalls beträgt in Deutschland ca. 270/100.000 Einwohner pro Jahr, wobei aufgrund des demografischen Wandels mit einer weiter steigenden Inzidenz zu rechnen ist (3, 4). Fast 80 % aller Schlaganfälle ereignen sich in der Altersgruppe ab dem 60. Lebensjahr. Die 12-Monats-Prävalenz des Schlaganfalls liegt deutlich unter 1 % für die unter 55-jährigen, steigt für die über 75-jährigen jedoch auf 6.3 % (5) mit einer für Männer und Frauen vergleichbaren Häufigkeit.

Der Schlaganfall ist definiert als eine Infarzierung zerebralen oder spinalen Gewebes in Folge eines arteriellen Gefäßverschlusses, welcher einen irreversiblen Funktionsverlust von Nervenzellen nach sich ziehen kann. Eine temporäre Unterbrechung des zerebralen Blutstroms kann zu passageren neurologischen Defiziten führen, einer sogenannten Transitorischen Ischämischen Attacke (TIA). Die klinische Symptomatik variiert in Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation der Hirnschädigung. Etwa 80 % der Schlaganfälle sind ischämischer Genese, in etwa 20 % der Fälle ist eine intrazerebrale bzw. subarachnoidale Blutung ursächlich für die klinische Symptomatik (6).

Ätiologisch werden ischämische Schlaganfälle entsprechend der TOAST-Klassifikation differenziert (7). Vorhofflimmern und eine Herzinsuffizienz sind die bedeutendsten Risikofaktoren für kardioembolisch bedingte ischämische Schlaganfälle, die etwa 25 % aller ischämischen Schlaganfälle ausmachen. Je etwa 20-25 % aller ischämischen Schlaganfälle werden durch atherosklerotische Veränderungen der hirnversorgenden Arterien (sogenannte Makroangiopathie) bzw. eine lokale Thrombosierung kleiner Arterien (sogenannte Mikroangiopathie) bedingt. Atherosklerotische Plaques können sowohl extra- als auch intrakraniell durch eine Verengung des arteriellen Gefäßlumens (sogenannte Stenose) bzw. durch eine spontane Ruptur oder einen lokalen Verschluss eine Ischämie des nachgeschalteten zerebralen Gefäßgebietes verursachen (8). Hämodynamisch relevante extra- und intrakranielle Stenosen sind mit einem erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle assoziiert (9). Ursächlich für die Entstehung einer Atherosklerose sind Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie, eine Dyslipidämie, ein Diabetes mellitus oder eine chronische Niereninsuffizienz (CNI) (10). Etwa 10 % aller Schlaganfälle werden durch eine sogenannte definitive Ursache wie eine Gefäß-Dissektion oder eine Vaskulitis bedingt. Die Genese des ischämischen

Schlaganfalls bleibt im Zuge der regelhaft stationär erfolgenden diagnostischen Abklärung bei ca. 20-25 % aller ischämischen Schlaganfälle ungeklärt („kryptogen“) (11).

Die Versorgung von Schlaganfallpatienten erfolgt in spezialisierten stationären Abteilungen, sogenannten „Stroke Units“, die eine kontinuierliche Monitorüberwachung, eine umfassende Diagnostik und multidisziplinäre Therapiekonzepte gewährleisten. Aktuell sind mehr als 340 Stroke Units in Deutschland zertifiziert und versorgen über 90 % aller Schlaganfallpatienten. Zur Standarddiagnostik in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls gehört eine umgehende Blutabnahme bei Eintreffen in der Klinik, die neben der Blutgerinnung und des Blutzuckerspiegels auch die Bestimmung der Nierenfunktion anhand des Kreatinin-Wertes und der davon abgeleiteten geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) umfasst.

Die zerebrale Bildgebung mittels Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) dient der Differenzierung zwischen zerebraler Ischämie und intrazerebraler bzw. subarachnoidaler Blutung. Die MRT-Bildgebung ist als Goldstandard in der Schlaganfalldiagnostik anzusehen, da neben dem Blutungsnachweis bzw. -ausschluss bereits innerhalb von Minuten nach Symptombeginn ein Nachweis einer zerebralen Ischämie möglich ist, was anhand des nativen CT erst nach Stunden möglich ist. Die Gefäßdarstellung in der Akutphase mittels CT-Angiografie (CT-A) und/oder MR-Angiografie (MR-A) ist wegweisend für das therapeutische Vorgehen nach einem Schlaganfall. Zeigt sich in der Gefäßdarstellung ein akuter Gefäßverschluss der proximalen intrazerebralen Gefäßabschnitte, kann die zerebrale Durchblutung innerhalb eines Zeitfensters von aktuell bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn oder ab dem Zeitpunkt gesicherter Beschwerdefreiheit bei selektierten Patienten mittels endovaskulärer kathetergestützter Entfernung des Thrombus wiederhergestellt werden (sogenannte mechanische Rekanalisation) (12).

## 1.2. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls

In der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls steht die sogenannte systemische Lysetherapie durch intravenöse Gabe eines rekombinant hergestellten Plasminogenaktivators zur Verfügung, die das Outcome von Schlaganfallpatienten hinsichtlich funktioneller Unabhängigkeit und Überleben in Abhängigkeit vom Intervall zwischen Symptombeginn und Therapiebeginn verbessert (13). Die Indikationsstellung für eine intravenöse Lysetherapie setzt ein klinisch als relevant eingeschätztes fokales neurologisches Defizit voraus. Entscheidend für den Behandlungserfolg ist eine zeitnahe Reperfusion. Mittels mechanischer Rekanalisation für selektierte Patienten mit persistierendem, proximalem Gefäßverschluss

kann das Outcome von Schlaganfallpatienten bezüglich der Mortalität und der funktionellen Unabhängigkeit zusätzlich verbessert werden (14). Die Indikationsstellung zur endovaskulären Thrombektomie setzt eine Darstellung der hirnversorgenden Arterien voraus, die in der Akutphase regelhaft mittels CT-A oder MR-A erfolgt. Eine Kontrastmittel-Gabe ist für die CT-A und die extrakranielle MR-A erforderlich und erfolgt regelhaft in Unkenntnis der aktuellen Nierenfunktion. Dieses Vorgehen zugunsten einer raschen zerebralen Bildgebung wird standardmäßig gewählt, da eine Kenntnisnahme der bei stationärer Aufnahme abgenommenen Laborwerte eine nicht zu tolerierende Zeitverzögerung für die in einem hohen Maße zeitabhängige Akuttherapie mittels mechanischer Rekanalisation darstellt (15).

Bei der intrakraniellen Darstellung der hirnversorgenden Arterien mittels sogenannter „Time of Flight (TOF)“-MR-A kommt im Gegensatz zur CT-A kein Kontrastmittel zum Einsatz. Eine Strahlenbelastung findet im MRT im Gegensatz zum CT nicht statt. Für die Darstellung der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien mittels MR-A ist jedoch ein Kontrastmittel erforderlich, das auf Gadolinium basiert, aber kein Jod enthält (16). Die CT-A und MR-A haben in Bezug auf die Detektion und Differenzierung von zerebralen Gefäßstenosen und -verschlüssen eine vergleichbare Aussagekraft, die jedoch hinter der Aussagekraft einer Digitalen Subtraktionsangiografie (DSA) anzusiedeln ist, welche ebenso wie die CT-A die Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels erfordert und für den Patienten eine Strahlenbelastung darstellt.

Die MRT/MR-A ist im Vergleich zur Bildgebung mittels CT/CT-A in Kliniken in Deutschland seltener ganztägig verfügbar und nimmt etwas mehr Zeit für die Durchführung in Anspruch. Zudem können nicht alle Patienten im MRT untersucht werden, da im Körper verbliebene metallische Fremdkörper (beispielsweise Metallsplitter an kritischen Lokalisationen) und elektronische Implantate (beispielsweise einige Herzschrittmacher, Defibrillatoren oder Cochlea-Implantate) eine absolute Kontraindikation für eine Untersuchung im MRT darstellen.

### 1.3. Niereninsuffizienz

Eine akute Niereninsuffizienz oder eine akute Nierenschädigung (AKI), definiert als ein Anstieg des Serum-Kreatinins um  $\geq 0.3$  mg/dl, stellt eine plötzlich einsetzende, potenziell reversible Reduktion der renalen Filtrationsfunktion dar, die sich in einer verminderten Urinausscheidung (Oligurie bis Anurie) äußert. Häufigste Ursache ist eine verminderte

Nierenperfusion (z. B. durch ein verringertes Herzzeitvolumen), daneben können auch intrarenale Schädigungen der Nephrone (z. B. durch den Einsatz von Kontrastmittel) oder postrenale Abflussstörungen (z. B. im Rahmen einer Nephrourolithiasis) einen akuten Nierenschaden auslösen. Der resultierende ischämische Schaden der Nephrone bildet sich laborchemisch in einem steigenden Kreatinin-Wert im Serum ab. Mit einer Inzidenz von 12 % stellt die AKI bei Schlaganfallpatienten eine relevante Begleiterkrankung dar und geht gemäß einer Meta-Analyse unter Berücksichtigung von elf zumeist retrospektiven Beobachtungsstudien mit einem schlechten funktionalen Outcome sowie einem erhöhten Mortalitätsrisiko innerhalb des ersten Monats nach dem Akutereignis einher (17). Als spezifische Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI nach Schlaganfall konnten laut dieser Meta-Analyse ein hoher NIHSS score (National Institute of Health Stroke Scale) bei Aufnahme (der mit dem klinischen Schweregrad gleichzusetzen ist) sowie eine bekannte arterielle Hypertonie identifiziert werden. Jedoch wurde nicht für den Einsatz von jodhaltigem Kontrastmittel im Rahmen der Akutdiagnostik adjustiert.

Die chronische Niereninsuffizienz (CNI), definiert als eine über drei Monate bestehende Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR;  $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ), betrifft ca. 10 % der über 18 Jahre alten Deutschen. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter deutlich zu, sodass in der Gruppe der Über-65-jährigen ca. 25 % eine CNI aufweisen (18). Bei der CNI kommt es unter anderem zu Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes des Körpers. Die häufigste Ursache einer CNI stellt in Deutschland der Diabetes mellitus, gefolgt von der arteriellen Hypertonie dar. Die Wechselwirkung zwischen einer CNI und einer arteriellen Hypertonie ist komplex, da die CNI sowohl in ca. 20 % der Fälle als Komplikation einer arteriellen Hypertonie auftritt, aber ebenso eine Ursache für eine medikamentös schwer kontrollierbare arterielle Hypertonie sein kann. Weitere Erkrankungen wie Glomerulo- oder Pyelonephritiden, der chronische Gebrauch von nicht-steroidalen Antiphlogistika oder hereditäre Nierenerkrankungen können ebenso eine CNI hervorrufen. Eine CNI bleibt bei vielen Betroffenen lange asymptomatisch oder äußert sich nur durch unspezifische Symptome, sodass die Diagnose häufig erst im fortgeschrittenen Stadium oder als Zufallsbefund gestellt wird. Als verlässlicher Marker für die globale Funktion der Niere wird die eGFR mithilfe von Formeln berechnet (siehe Kapitel 2.3.) (19). Die optimale Einstellung von kardiovaskulären Risikofaktoren (z. B. arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus) ist von zentraler Bedeutung, um eine Progression der Niereninsuffizienz zu verhindern.

Laut der Leitlinie der „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) gilt eine Reduktion der eGFR um 25 % als sicheres Zeichen für eine Progression der Nierenerkrankung, unabhängig vom Ausgangsniveau der Nierenfunktion (20). Langfristig führt die Einschränkung der renalen Filtration und endokrinen Funktion der Niere zu urämischen Komplikationen, zum Lungenödem oder arterieller Hypertonie in Folge der Überwässerung, renaler Anämie und Osteopathie. Im terminalen Stadium stellen Nierenersatzverfahren wie Dialyse oder eine Organtransplantation die therapeutischen Optionen dar. Es konnte gezeigt werden, dass eine vorbestehende CNI zu einer zehnfachen Risikoerhöhung für eine AKI führt, während eine AKI das Risiko für eine CNI um das 13-fache erhöht (21).

#### 1.4. Nierenfunktion und Mortalität

Die AKI sowie die CNI tragen zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einer erhöhten Mortalität bei, was im folgenden Kapitel näher dargestellt werden soll (22-24). Die CNI stand im Jahr 2010 an Stelle 18 der häufigsten Todesursachen weltweit (25). Eine prospektive Studie unter Einschluss von 1834 deutschen Patienten mit fortgeschrittener CNI unter nephrologischer Betreuung konnte zeigen, dass die Ein-Jahres-Mortalität für Patienten mit einer bei Studienbeginn gemessenen eGFR  $> 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  bei ca. 6 % und bei Patienten mit einer eGFR  $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  bei ca. 16 % lag. Nach 4.5 Jahren stieg die Sterberate bei Patienten mit initialer eGFR  $> 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  auf 16 % und bei Patienten mit einer eGFR  $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  auf 19 % (26). Auch in der Normalbevölkerung ist ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Sterblichkeit und einer eingeschränkten Nierenfunktion (eGFR  $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) beschrieben (23), ebenso für Schlaganfallpatienten. Laut einer Meta-Analyse unter Berücksichtigung von acht zumeist prospektiven Studien an ischämischen Schlaganfallpatienten trat ein akutes Nierenversagen, definiert als ein Kreatinin-Anstieg um 50 %, bei 19 % der Schlaganfallpatienten auf und ging mit einer zweifach erhöhten Mortalität einher (27).

Die Assoziation zwischen einer Nierenfunktionsstörung und der Sterblichkeit innerhalb des ersten Jahres nach Schlaganfall wurde bisher überwiegend für die bei stationärer Aufnahme gemessene eGFR untersucht. So stellte die reduzierte eGFR bei stationärer Aufnahme aufgrund eines akuten ischämischen Schlaganfalls einen unabhängigen Prädiktor für die Ein-Jahres-Mortalität in einer prospektiven Kohortenstudie an 390 Schlaganfallpatienten dar (28). Parameter, die die Dynamik der Nierenfunktion während des stationären Aufenthaltes

beschreiben, wie ein Kreatinin-Anstieg um 25 %, wurden in der genannten prospektiven Studie nicht in einen Zusammenhang mit der Ein-Jahres-Mortalität bei Schlaganfallpatienten gestellt (28). Um das Outcome von ischämischen Schlaganfallpatienten in Abhängigkeit von der Nierenfunktion präziser zu betrachten, könnte ein Verlauf der Nierenfunktion eine zusätzliche Aussagekraft gegenüber der initialen Nierenfunktion bieten.

### 1.5. Assoziation zwischen Schlaganfall und Niereninsuffizienz

Schlaganfall und Niereninsuffizienz teilen Risikofaktoren wie die Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen und fortgeschrittenes Alter (29). Das kürzlich postulierte Konzept der zerebro-renalen Interaktion diskutiert pathophysiologische Erklärungen für die Wechselwirkung zwischen renaler Dysfunktion und dem Schlaganfall (30). Die Verbindung zwischen den Organsystemen liegt einerseits in ihrer ähnlich aufgebauten arteriellen Gefäßarchitektur und andererseits in der Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion im Rahmen einer Atherosklerose. Infolge einer reduzierten renalen Filtration kommt es zur Anreicherung urämischer Toxine im Blut, die über die Induktion inflammatorischer Prozesse atherosklerotische Veränderungen in Gefäßen begünstigen. Eine reduzierte kardiale Funktion und ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern werden zusätzlich durch Elektrolytstörungen und eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ausgelöst.

Nierenfunktionsstörungen sind eine häufig zu beobachtende Komorbidität bei Schlaganfallpatienten und sind aufgrund ihrer Bedeutung für die Schlaganfall-assoziierte Morbidität und Mortalität von klinischer Relevanz. Gemäß publizierter Kohortenstudien liegt die Prävalenz einer Nierenfunktionsstörung ( $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme aufgrund des Schlaganfalls bei ca. 30-35 % (29, 31). In der Allgemeinbevölkerung liegt die Häufigkeit einer Nierenfunktionsstörung in der korrespondierenden Altersgruppe mit vier bis elf % niedriger (32). Die CNI gilt als bedeutender Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall (33, 34). So konnte eine Meta-Analyse unter Berücksichtigung von 21 prospektiven Kohortenstudien an insgesamt 284672 Patienten zeigen, dass eine  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall um 43 % erhöht (35). CNI-Patienten haben zudem ein höheres Risiko, an kardiovaskulären Ereignissen wie einem Myokardinfarkt oder einem Schlaganfall zu versterben als an der Progression der Niereninsuffizienz (34) (36).

Ein Zusammenhang zwischen intrakraniellen arteriellen Kalzifikationen und einer CNI ist in einigen wenigen Studien beschrieben worden (37, 38). So wiesen CNI-Patienten mit einer zumindest moderaten Nierenfunktionseinschränkung gemäß einer Querschnittsstudie unter Einschluss von 175 Schlaganfallpatienten im Vergleich zu 182 Gesunden vermehrt Kalzifikationen der intrakraniellen Gefäße auf, die mittels CT detektiert wurden (39). Zudem werden schätzungsweise ein Fünftel der ischämischen Schlaganfälle bei CNI-Patienten durch makroangiopathisch bedingte zerebrale Ischämien verursacht (40).

#### 1.6. Kontrastmittel-assoziierte Nephropathie

Der Einsatz bildgebender Verfahren inklusive der Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel erfolgt routinemäßige in der Medizin, obwohl die pathophysiologischen Mechanismen der potenziell nephrotoxischen Wirkung des jodhaltigen Kontrastmittels nicht vollständig verstanden sind. Gesichert ist zum einen der direkte zytotoxische Effekt des Kontrastmittels auf die Epithelzellen der Nierentubuli. Zum anderen resultiert die Viskosität von jodhaltigem Kontrastmittel in einer gestörten Hämodynamik innerhalb des intrarenalen Gefäßbettes und erhöht in Folge des verzögerten Blutflusses die direkte Kontaktzeit zum Epithel (41). Zudem ist die nephrotoxische Wirkung von jodhaltigem Kontrastmittel vom Volumen und der Darreichungsform abhängig (41). Die Vermutung einer nephrotoxischen Wirkung ergab sich initial in Studien an koronarangiografierten Patienten mit intraarterieller Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel. So fand sich in einer Kohortenstudie an 208 konsekutiven Patienten mit akutem Myokardinfarkt bei 19 % der koronarangiografierten Patienten nach Kontrastmittel-Gabe ein Anstieg des initialen Kreatinin-Wertes um  $> 0.5$  mg/dl (42). Ein Nachweis für einen kontrastmittel-assoziierten akuten Nierenschaden liefern diese Ergebnisse in Ermangelung einer Kontrollgruppe ohne Kontrastmittel-Gabe jedoch nicht. Das Dosis-Wirkungs-Prinzip, wonach ein hohes Kontrastmittel-Volumen mit einer höheren Prävalenz eines akuten Nierenschadens nach Koronarangiografie oder Koronarstenting einher geht, kann jedoch als indirekter Hinweis für die nephrotoxische Wirkung von jodhaltigem Kontrastmittel interpretiert werden (43).

Als Definition für die Kontrastmittel-assoziierte Nierenfunktionsstörung (KAN) wird in interventionellen und Beobachtungsstudien überwiegend ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % innerhalb von 72 Stunden im Vergleich zum Ausgangswert verwendet. Dabei kann der kontrastmittel-assoziierte Kreatinin-Anstieg ca. 48 Stunden nach Applikation beobachtet werden, erreicht nach drei bis fünf Tagen sein Maximum und fällt um den zehnten Tag wieder

auf das Ausgangsniveau ab (44). Die Inzidenz von Kontrastmittel-assoziierten Nierenfunktionsstörungen ist durch die heute eingesetzten niedrig-osmolaren Kontrastmittel reduziert worden und liegt schätzungsweise bei 6 % nach intravenöser Kontrastmittel-Applikation. In den untersuchten Kontrollgruppen war die Rate einer Kontrastmittel-assoziierten Nierenfunktionsstörung dabei nicht signifikant verschieden im Vergleich zu den dem Kontrastmittel exponierten Patienten (45, 46).

Eine Überschätzung des Risikos einer Kontrastmittel-assoziierten Nierenfunktionsstörung kann jedoch zur Folge haben, dass kontrastmittelgestützte Untersuchungen bei Risikopatienten für eine Kontrastmittel-assoziierte Nierenfunktionsstörung verzögert oder nicht durchgeführt werden, auch wenn dieses Vorgehen die Ergebnisqualität der Bildgebung reduziert. Für die Akutdiagnostik des Schlaganfalls ist diese von besonderer Bedeutung, nicht zuletzt, da für die Indikationsstellung einer mechanischen Rekanalisation ein Gefäßverschluss im Rahmen einer CT-Untersuchung nur mit Kontrastmittel-Gabe gesichert werden kann.

Eine Meta-Analyse unter Einschluss von sechs Fall-Kontroll-Studien und acht Beobachtungsstudien unter Berücksichtigung von 5727 Schlaganfallpatienten mit CT-Angiografie und 981 Schlaganfallpatienten mit CT-Untersuchung ohne Kontrastmittel-Gabe zeigte eine Prävalenz eines Kreatinin-Anstiegs  $> 25\%$  von 2.2 % nach Kontrastmittel-Gabe und 6.3 % in der Kontrollgruppe (47). Nach Adjustierung für den initialen Kreatinin-Wert, um einen vermuteten Selektionsbias zu korrigieren, konnte jedoch kein Unterschied in der Prävalenz eines Kreatinin-Anstiegs  $> 25\%$  nachgewiesen werden.

### 1.7. Herleitung der Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Prävalenz einer Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA anhand einer retrospektiven Datenerhebung zu beschreiben und das Bestehen von pathologischen Veränderungen der hirnversorgenden Arterien in Abhängigkeit von der Nierenfunktion bei stationärer Aufnahme zu analysieren.

Anhand der Erfassung serieller Kreatinin-Werte sollte zudem die potenziell nephrotoxische Wirkung des Kontrastmittels untersucht werden, das im Zuge der Akutdiagnostik und während der stationären Behandlung appliziert wird. Dies ist für den klinischen Alltag sowie für die Akuttherapie von hoher Relevanz, da eine Kontrastmittel-Gabe im Zuge der Akutdiagnostik bei Schlaganfallpatienten die Aussagekraft der zerebralen Bildgebung deutlich erhöht. Eine Kontrastmittel-Gabe erfolgt jedoch regelhaft in Unkenntnis der aktuellen Nierenfunktion, da die Kenntnisnahme der bei Aufnahme abgenommenen

Laborwerte eine nicht zu tolerierende Zeitverzögerung für die in einem hohen Maße zeitabhängigen Erfolgsaussichten der Akuttherapie mittels systemischer Thrombolyse und/oder einer mechanischen Rekanalisation darstellt.

Die vorliegende retrospektive Analyse schloss Patienten ein, die im Jahr 2015 an den Standorten Campus Virchow-Klinikum (CVK) oder Campus Benjamin Franklin (CBF) der Charité – Universitätsmedizin Berlin aufgrund eines akuten ischämischen Schlaganfalls oder einer Transitorischen ischämischen Attacke (TIA) stationärer behandelt wurden und innerhalb von 24 Stunden nach stationärer Aufnahme eine zerebrale Gefäßdarstellung mittels CT-A bzw. MR-A erhielten.

Die vergleichende Analyse von Schlaganfallpatienten, die im Zuge der Akutbildgebung ein jodhaltiges Kontrastmittel im Rahmen einer CT-A und/oder DSA erhielten, und Patienten mit MR-A (ohne Kontrastmittel-Gabe) in der Akutphase des Schlaganfalls ermöglichte es, den Effekt eines jodhaltigen Kontrastmittels auf die Nierenfunktion näherungsweise darzustellen. Da es sich bei der CT-A um die gefäßdarstellende Methode mit der höchsten Verfügbarkeit handelt, sind Erkenntnisse über das Risiko nephrotoxischer Komplikationen in der klinischen Praxis wichtig, um eine optimierte Versorgung von Schlaganfallpatienten zu gewährleisten.

Anhand der vorliegenden Arbeit wurde zudem die Relevanz einer Nierenfunktionsstörung bezüglich der Ein-Jahres-Mortalität nach Schlaganfall untersucht. Dezidierte Erkenntnisse über die prognostische Bedeutung einer Nierenfunktionsstörung bei Auftreten des Schlaganfalls und die möglichen Nebenwirkungen einer Kontrastmittel-Gabe erscheinen relevant, um die Schlaganfallversorgung weiter zu optimieren.

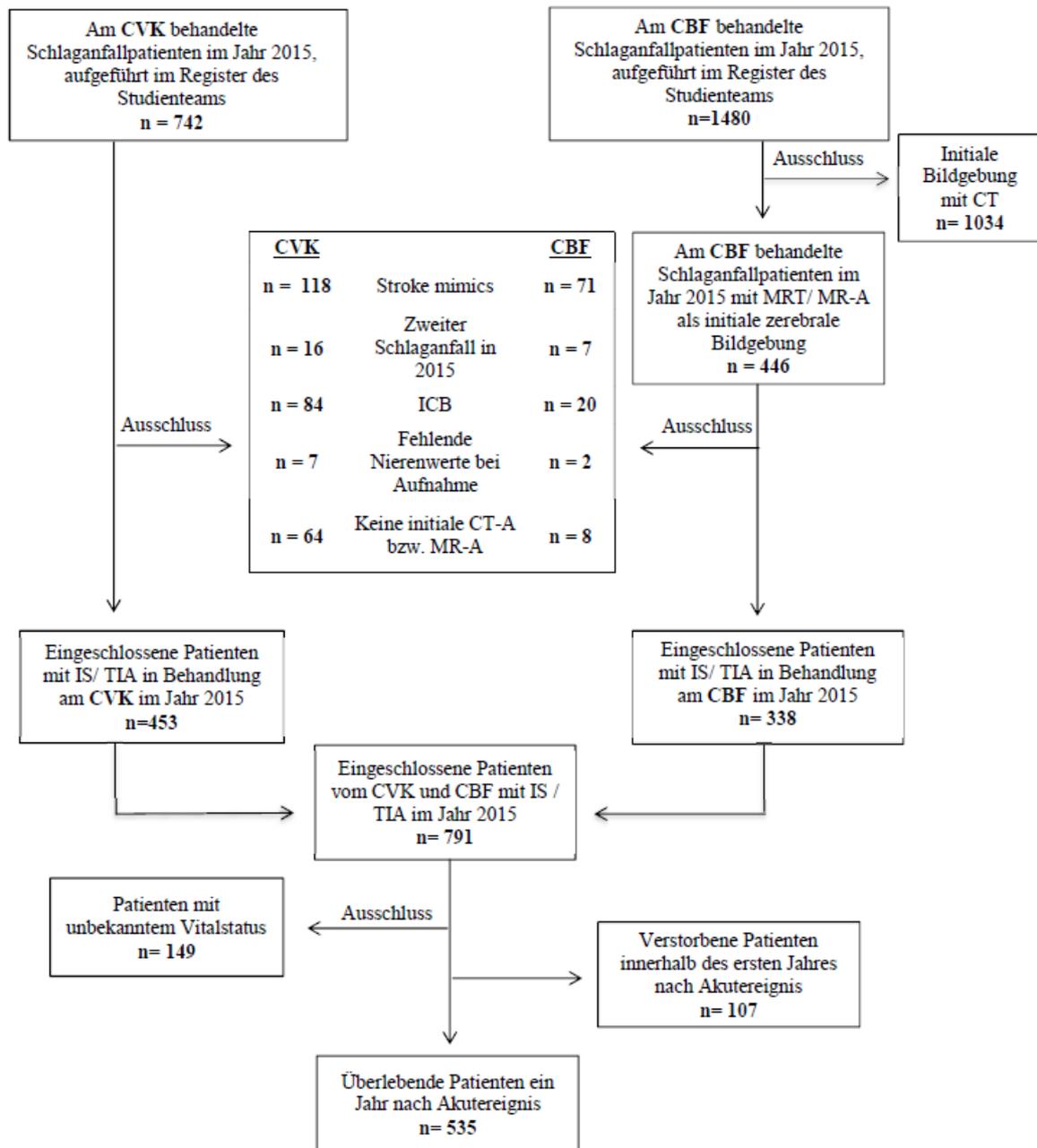
## 2. Methoden

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte an der Neurologischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Anhand einer prospektiv angelegten, pseudonymisierten Datenbank des Studienteams des Centrums für Schlaganfallforschung Berlin (CSB), in der alle an der Charité behandelten Schlaganfallpatienten pseudonymisiert dokumentiert wurden, wurden Patienten für die vordefinierten Analysen identifiziert, die die unter 2.1. genannten Kriterien erfüllten. Der Anlage dieser Datenbank liegt ein positives Ethikvotum durch die Ethikkommission der Charité (EA4/145/15; „Retrospektive Analyse von Patientendaten der stationären Schlaganfallversorgung an der Charité – Universitätsmedizin Berlin“, 28.10.2015) zugrunde. Die elektronische Patientenakte im Krankenhausinformationssystem SAP diente zur Vervollständigung und Erweiterung der für die vorliegende Arbeit angelegten Datenbank. Hierzu wurden die Arztbriefe der berücksichtigten Patienten zum stationären Aufenthalt des Index-Schlaganfalls, Laborwerte und Befunde der kraniellen Bildgebung analysiert. Für die Erstellung der Datenbank der vorliegenden Arbeit wurde am 15.02.2017 ein positives Ethikvotum (EA2/020/17; „Retrospektive Analyse zum Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf den Schlaganfall“) durch die Ethikkommission der Charité erteilt.

### 2.1. Studienpopulation

Für die vorliegende Arbeit wurden alle Patienten berücksichtigt, die im Jahr 2015 entweder am Campus Virchow-Klinikum oder am Campus Benjamin Franklin der Charité aufgrund eines akuten ischämischen Schlaganfalls oder einer TIA stationär behandelt wurden und innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme eine kraniale Bildgebung erhielten. Im Falle eines erneuten Schlaganfalls im Jahr 2015 wurde nur das erste Ereignis für die Analyse berücksichtigt (Abbildung 1). Aus der Studienpopulation ausgeschlossen wurden 189 Patienten, deren anfängliche Verdachtsdiagnose eines Schlaganfalls sich im Verlauf des stationären Aufenthaltes nicht bestätigte (siehe ergänzende Materialien). Berücksichtigt wurden nur Patienten mit mindestens einmaliger Bestimmung der Nierenfunktionsparameter in der Aufnahmesituation (Kreatinin im Serum, Berechnung der eGFR) und einer Darstellung der hirnersorgenden Arterien mittels CT-A, MR-A oder DSA innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme. Die bildgebende Diagnostik erfolgte bei den am Campus Virchow-Klinikum behandelten Patienten mit Verdacht auf einen akuten Schlaganfall regelhaft mittels kranialer CT mit CT-A. Von den am Campus Benjamin Franklin behandelten Patienten wurden nur die 338 Patienten für die Analyse berücksichtigt, die eine initiale kraniale Bildgebung mittels

MRT und MR-A erhielten. Erfolgte bei Patienten dieser Subgruppe im Verlauf der stationären Behandlung eine Gefäßdarstellung mit jodhaltigem Kontrastmittel (n = 13, 3.8 %) bzw. eine DSA (n = 14, 4.1 %), wurde dies für die entsprechenden Analysen berücksichtigt. Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall wurden ausgeschlossen.



**Abbildung 1.** Entwicklung der Studienkohorte.

ICB = intrazerebrale Blutung, CVK = Campus Virchow-Klinikum, Campus Benjamin Franklin = Charité Campus Benjamin Franklin, IS = Ischämischer Schlaganfall, TIA = Transitorische Ischämische Attacke, CT = Computertomografie, MRT/MR-A = Magnetresonanztomografie /mit Angiografie.

Um die Dynamik der Nierenfunktion während der stationären Behandlung zu berechnen, war die Bestimmung des Kreatinins zu mindestens zwei Messzeitpunkten während des stationären Aufenthaltes erforderlich. Patienten, bei denen während des stationären Aufenthaltes nur einmalig die Nierenfunktion bestimmt wurde, wurden aus dieser Subgruppenanalyse ausgeschlossen.

Zur Beantwortung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen bestehender Gefäßpathologie der hirnversorgenden Gefäße und dem Vorliegen einer mindestens moderat eingeschränkten eGFR ( $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) bei Aufnahme wurden Patienten der beiden Standorte der Charité getrennt voneinander analysiert. Um den Einfluss der kumulativen Kontrastmittel-Exposition im Rahmen der Gefäßdarstellung auf die Nierenfunktion im stationären Verlauf zu untersuchen, wurden Patientengruppen verglichen, die mindestens einmal ein jodhaltiges Kontrastmittel im Rahmen der CT-A, DSA oder einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) mit Stenting erhielten und Patienten deren Gefäßdarstellung ausschließlich im Rahmen einer TOF-MRA erfolgte. Die Auswirkung der Nierenfunktionsstörung auf die Mortalität wurde anhand der Patientengruppe analysiert, für die zum Zeitpunkt der schriftlich erfolgten Abfrage beim Melderegister der Stadt Berlin Informationen über den Vitalstatus ein Jahr nach dem Index-Schlaganfall vorlagen.

## 2.2. Datenerhebung in die Datenbank

Die Studiendatenbank wurde durch die Autorin der vorliegenden Arbeit unter Supervision erstellt. Die zu erhebenden Parameter wurden in enger Abstimmung mit Herrn Dr. med. Serdar Tütüncü (Facharzt für Neurologie am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB) der Charité) festgelegt. Folgende Informationen wurden aus der pseudonymisierten Studien-Datenbank des CSB übernommen: Geschlecht, Alter, Symptombeginn und Aufnahmezeitpunkt, Schweregrad der neurologischen Symptomatik gemäß NIHSS score bei Aufnahme und Entlassung (48) und funktionelle Einschränkung im Alltag gemäß des modified Rankin Scale (mRS) score bei Aufnahme und Entlassung (49). Aus der elektronischen Patientenakte und den Arztbriefen wurde die bei Entlassung gestellte Diagnose additiv in die Datenbank übertragen (TIA oder ischämischer Schlaganfall). Der NIHSS score für den Zeitpunkt der Aufnahme und der Entlassung wurde dem Arztbrief entnommen oder anhand des neurologischen Untersuchungsbefundes durch die Autorin ermittelt. Aus dem Entlassungsbericht wurden durch die Autorin das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Erkrankungen (Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus,

Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus, Vorhofflimmern, Koronare Herzerkrankung (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit, Herzinsuffizienz, vorangegangene Schlaganfälle, anamnestisch bestehende CNI und Grad der Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit) und die gerinnungshemmende Medikation vor Aufnahme und bei Entlassung (Antikoagulation mit Cumarinen, Nicht Vitamin-K abhängigen oralen Antikoagulantien, Heparin in therapeutischer Dosierung, Thrombozytenaggregationshemmung) extrahiert.

Alle zerebralen bildgebenden und angiografischen Untersuchungen während des stationären Aufenthaltes wurden mit Datum, Modalität und Art des eingesetzten Kontrastmittels auf Basis der elektronischen Patientenakte durch die Autorin erfasst. Die Applikation von Kontrastmittel wurde qualitativ erhoben. Anhand der kumulativen Kontrastmittel-Gabe während des gesamten stationären Aufenthaltes wurden Patienten in fünf Gruppen unterteilt. In der Kategorie „kein Kontrastmittel“ wurden Patienten zusammengefasst, die ausschließlich Untersuchungen mittels TOF-MRA erhielten. Die Kategorie „Gadolinium“ traf für Patienten zu, die initial mittels MR-A unter Einsatz von Gadolinium untersucht wurden. In der Kategorie „jodhaltiges Kontrastmittel“ wurden Patienten danach unterschieden, ob sie einmalig, zweimalig oder mindestens dreimalig eine Kontrastmittel-Exposition im Rahmen der CT-A, DSA und/oder PTA mit Stenting erhielten.

Informationen über den zerebralen Gefäßstatus wurden durch die Autorin aus den neuroradiologischen Befunden der Akutbildgebung gewonnen. Das Infarktareal und -muster wurde auf Basis des Bildmaterials ausgewertet. Die Anzahl und Lokalisation von Gefäßstenosen bzw. -verschlüssen der hirnversorgenden Arterien wurde entsprechend des neuroradiologischen Befundes erfasst. Zudem wurde festgehalten, ob die jeweilige Gefäßpathologie klinisch „symptomatisch“ war, d. h. ob die in der Akutsituation vorhandenen neurologischen Defizite mit der Lokalisation der Gefäßpathologie assoziiert waren. Eine Gefäßpathologie wurde hingegen als klinisch „asymptomatisch“ eingestuft, wenn die in der Akutsituation vorhandenen neurologischen Defizite nicht mit der Lokalisation der Gefäßpathologie assoziiert waren.

Es wurde erhoben, ob eine systemische Thrombolyse, eine mechanische Rekanalisation, eine Thrombendarteriektomie oder eine PTA mit Stenting erfolgte.

Aus dem Krankenhausinformationssystem der Charité (SAP SE, Walldorf, Deutschland) wurden durch die Autorin folgende Laborparameter entnommen: Kreatinin-Wert im Serum und die gemäß CKD-EPI-Formel berechnete glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1.73m<sup>2</sup> (eGFR) bei Aufnahme und im stationären Verlauf (maximal von drei weiteren Messzeitpunkten). Lagen Nierenwerte von mehr als vier Messzeitpunkten innerhalb des

stationären Aufenthaltes vor, wurde jeweils der initial bestimmte, der zuletzt bestimmte sowie der höchste und der niedrigste Wert in die Studiendatenbank eingetragen.

Der Überlebensstatus ein Jahr nach Akutereignis wurde durch die Autorin online über das Melderegister der Stadt Berlin abgefragt (50). Falls im Melderegister kein Todesdatum angegeben war, wurde dieser auf „überlebend“ gesetzt. Wenn Patienten aus Berlin verzogen waren, konnte der Überlebensstatus nicht ermittelt werden. Nach abgeschlossener Erhebung wurde die Datenbank durch die Autorin und Herrn Dr. med. Serdar Tütüncü auf Plausibilität überprüft.

### 2.3. Definition einer Nierenfunktionsstörung

Die Nierenfunktionsstörung wurde in Anlehnung an die Leitlinien der Organisation Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) für CNI folgendermaßen kategorisiert: normale Nierenfunktion:  $eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , geringgradige Nierenfunktionsstörung:  $eGFR = 60\text{-}89 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , mittelgradige Nierenfunktionsstörung:  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , hochgradige Nierenfunktionsstörung:  $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , Nierenversagen:  $eGFR < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$  (51). Die eGFR wurde gemäß CKD-EPI-Formel auf Basis der im Serum gemessenen Kreatininwerte berechnet (52). Diese 2009 von der KDIGO empfohlene Gleichung bietet den Vorteil, dass ethnienabhängige Unterschiede des Serum-Kreatinins bei der Bestimmung der eGFR bei Erwachsenen berücksichtigt werden und trägt auf diese Weise zu einer akkurateren Schätzung der eGFR bei (53). Zusätzlich liefert die CKD-EPI Formel eine präzisere Schätzung in höheren Bereichen der eGFR im Vergleich zur „Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)“-Formel (52). Entsprechend der aktuellen Literatur zur Bedeutung von Nierenfunktionsstörungen bei Schlaganfallpatienten und der KDIGO-Klassifikation wurde als Maß für eine relevant verminderte Nierenfunktion die moderate Reduktion der  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  definiert (31, 54). In dieser Arbeit wurde der Anstieg des Serum-Kreatininwertes um  $\geq 25 \%$  zwischen initialer und letzter stationärer Messung ermittelt, um die Dynamik der Nierenfunktion während des stationären Aufenthaltes zu betrachten. Dieses Kriterium wurde ebenfalls eingesetzt, um die Assoziation zwischen der kumulativen Häufigkeit der intravenösen Kontrastmittel-Applikation auf die Nierenfunktion im Sinne einer Kontrastmittel-assoziierten Nephropathie zu überprüfen (45, 55).

### 2.4. Definition von Gefäßpathologien

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Gefäßpathologien der hirnversorgenden Arterien

ausgewertet, die in den neuroradiologischen Befunden der ersten zerebralen Gefäßdarstellung nach Aufnahme als Stenosen oder Verschlüsse berichtet wurden. Unter dem Begriff „Gefäßpathologie“ werden im Folgenden Stenosen und Verschlüsse subsumiert. Gefäßstenosen und –verschlüsse wurden getrennt erfasst und ausgewertet. Außerdem wurde zwischen intrakraniell und extrakraniell lokalisierter Gefäßpathologie der Arteria carotis communis, Arteria carotis interna, Arteria vertebralis, Arteria cerebri anterior, Arteria cerebri media, Arteria cerebri posterior sowie der Arteria basilaris differenziert.

Das Vorliegen intrakranieller Stenosen wurde auf Basis des neuroradiologischen Befundes und ohne den Stenosegrad erfasst, da dessen genaue Graduierung nicht standardisiert möglich ist. Stenosen des extrakraniellen Anteils der A. carotis interna wurde bei Bestehen fokalneurologischer Defizite korrespondierend zum nachgeschalteten Strombahngebiet ab einem Stenosegrad von  $\geq 70\%$  gemäß „North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)“-Kriterien als symptomatisch klassifiziert (56).

Als symptomatisch wurde eine Gefäßstenose oder –verschluss gewertet, wenn die mit dem Schlaganfall assoziierten neurologischen Defizite auf die Gefäßpathologie zurückzuführen waren. Als asymptomatisch wurden entsprechend Gefäßstenosen oder –verschlüsse gewertet, die anatomisch nicht mit den im Rahmen des Akutereignisses beobachteten neurologischen Defiziten in Zusammenhang zu bringen waren.

## 2.5. Apparative Diagnostik und Einsatz von Kontrastmittel

Die kraniale Bildgebung des Hirnparenchyms wurde bei den in die Analyse eingeschlossenen Patienten, die am Standort Campus Benjamin Franklin stationär behandelten wurden, mit einem 3-Tesla MRT (Magnetom Tim Trio; Siemens AG, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Gefäßdarstellung im Rahmen des standardisierten Schlaganfallprotokolls schloss zudem eine Time-of-flight-Sequenz (TOF-MRA) ohne Einsatz von Kontrastmittel ein. Bei Patienten mit einem Verdacht auf eine extrakranielle Gefäßpathologie erfolgte zudem eine additive MR-A unter Verwendung von Gadolinium (MR-Kontrastmittel). Bei den in die Analyse eingeschlossenen Patienten, die am Standort Campus Virchow-Klinikum stationär behandelt wurden, erfolgte die bildgebende Diagnostik mittels Computertomogramm (LightSpeed VCT 16, GE Healthcare, Boston, USA), bei der jodhaltiges Kontrastmittel eingesetzt wurde. Für MRT-Untersuchungen am Standort Campus Virchow-Klinikum kam ein 1.5 Tesla MRT (Magnetom Aera, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) oder ein 3 Tesla MRT (Magnetom Skyra, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) zum Einsatz.

## 2.6. Statistische Auswertung

Kategoriale Variablen wurden in absoluten und relativen Zahlen berichtet und Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung (bzgl. Nierenfunktionseinschränkung, Gefäßpathologie und Kontrastmittel-Exposition) im Rahmen einer univariaten Analyse mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test berechnet. Für kontinuierliche Variablen wurden der Median sowie die 25. und 75. Perzentile (Interquartilsabstand = IQR) angegeben. Der Mann-Whitney-U-Test diente im Falle von kontinuierlich oder ordinal skalierten Variablen dem Vergleich zwischen zwei unabhängigen Gruppen. Als Post-hoc-Test wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, um kategoriale mehrstufige Variablen auf signifikante paarweise Unterschiede zu testen. Anhand der adjustierten Residuen wurde ein p-Wert für einen paarweisen Vergleich berechnet. Das statistische Signifikanzniveau wurde definiert als  $p < .05$  und stets zweiseitig angewandt.

Eine binär logistische Regression wurde angewandt, um Einflussvariablen für das Vorliegen von Gefäßpathologien der hirnversorgenden Arterien zu überprüfen und um Prädiktoren für einen Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  zu identifizieren. Für beide Regressionsmodelle wurden Prädiktoren auf Basis der Literaturrecherche und nach klinischen Gesichtspunkten bestimmt. Daneben wurden Alter und Geschlecht als Kontrollvariablen miteinbezogen. Die Prädiktoren für die Ein-Jahres-Mortalität wurden nach derselben Rationale ausgewählt. Im Regressionsmodell wurde für alle Kovariaten jeweils die „Odds ratio“ (OR) mit zugehörigem 95%-igen Konfidenzintervall (KI) ermittelt. Darüber hinaus wurde die Güte des statistischen Modells durch Nagelkerke's  $R^2$  bestimmt. Prädiktoren wurden nach der Einschluss-Methode in das Regressionsmodell aufgenommen (57). Nach diesem Vorgehen werden alle Einflussfaktoren gleichermaßen im Regressionsmodell gewichtet.

Um den Zusammenhang zwischen einer Nierenfunktionsstörung und der Ein-Jahres-Mortalität zu überprüfen, wurden eine Cox-Regression inklusive „Hazard Ratios“ (HR) ebenfalls unter Verwendung der Einschluss-Methode berechnet. Prädiktoren für das Regressionsmodell wurden anhand der Literaturrecherche sowie klinischer Zusammenhänge bestimmt. Die „right-censoring“-Methode wurde innerhalb der Cox-Regression angewandt, wenn der Todeszeitpunkt bei Patienten, die ein Jahr nach Akutereignis noch lebten, nicht bekannt war. Die Überlebensraten der untersuchten Subgruppen wurden mithilfe einer Kaplan-Meier-Kurve ermittelt und anschließend durch einen Log-Rank-Test auf Unterschiedlichkeit geprüft.

Alle statistischen Analysen erfolgten mit dem Programm SPSS (IBM). Die statistische Auswertung erfolgte durch die Autorin mit Unterstützung von Herrn Dr. med. Serdar Tütüncü.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Charakteristika der Studienpopulation

Für den Einschluss in die Studie wurden 742 am Campus Virchow-Klinikum im Jahr 2015 behandelte Schlaganfallpatienten gescreent, von denen 289 aufgrund der zuvor definierten Kriterien ausgeschlossen wurden (Abbildung 1). Am Campus Benjamin Franklin wurden im Jahr 2015 446 Schlaganfallpatienten, die initial eine kraniale MRT bzw. MR-A erhielten, stationär behandelt. Davon wurden 108 von der Datenanalyse aufgrund der in Abbildung 1 benannten Kriterien ausgeschlossen.

Die analysierte Studienpopulation bestand somit aus 791 Schlaganfallpatienten, von denen 453 am Standort Campus Virchow-Klinikum und 338 am Campus Benjamin Franklin stationär behandelt wurden (Abbildung 1). Das Patientenalter der 791 Schlaganfallpatienten betrug im Median 73 Jahre [IQR 62-80], 376 (47.5 %) waren weiblich, 625 (79.0 %) Patienten wurden aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls und 166 (21.0 %) Patienten aufgrund einer TIA behandelt (Tabelle 1). Der mediane NIHSS score bei Aufnahme lag in der Gesamtpopulation bei 3 Punkten [IQR 1-8]. Die 166 (21.0 %) Patienten, die die Diagnose „TIA“ erhielten, wiesen bei Aufnahme einen medianen NIHSS score von 0 Punkten (IQR 0-2) auf. Bei 60 (36.1 %) der TIA-Patienten bestand bei Aufnahme ein NIHSS score > 0. Im Vergleich dazu lag der NIHSS score bei den 625 (79.0 %) Patienten mit der Diagnose „ischämischer Schlaganfall“ im Median bei 5 Punkten [IQR 2-10].

Patienten, die am Standort Campus Virchow-Klinikum stationär behandelt wurden, waren im Median 72 Jahre [IQR 59-79] alt, die am Campus Benjamin Franklin stationär behandelten Patienten waren im Median 74 Jahre [IQR 65-81] alt. Schlaganfallpatienten, die am Campus Virchow-Klinikum behandelt wurden, erhielten häufiger die Diagnose einer TIA und wiesen häufiger einen Diabetes mellitus sowie einen Nikotinkonsum auf, seltener jedoch eine Hyperlipoproteinämie als Patienten am Campus Benjamin Franklin (Tabelle 1).

In der Akutphase wurden 416 (52.6 %) Schlaganfallpatienten initial mittels zerebraler CT untersucht, während 375 (47.4 %) Patienten eine zerebrale MRT erhielten. Am Campus Virchow-Klinikum erhielten 416 Patienten (91.8 %) initial eine zerebrale CT und 37 Patienten (8.2 %) eine MRT, während die für die Analyse berücksichtigten Patienten am Campus Benjamin Franklin alle initial eine MRT erhielten. Zur initialen Darstellung der hirnversorgenden Gefäße erhielten am Campus Virchow-Klinikum 407 (89.8 %) Patienten eine CT-A, 42 (10.4 %) Patienten eine TOF-MRA und vier (0.9 %) Patienten eine MR-A mit Kontrastmittel. Von den 407 Patienten mit initialer CT-A erhielten 56 (13.8 %) zusätzlich

eine DSA. Von den 42 Patienten mit initialer MR-A erhielten zusätzlich fünf (11.9 %) Patienten eine DSA. Von den am Campus Benjamin Franklin behandelten Patienten erfolgte bei 288 (85.2 %) Patienten eine TOF-MRA, davon wurden sechs (1.8 %) Patienten im Anschluss einer DSA unterzogen. Insgesamt 42 (12.4 %) Patienten am Campus Benjamin Franklin erhielten eine initiale Gefäßdarstellung mittels MR-A mit Kontrastmittel und bei acht (2.4 %) Patienten wurde nach extern erfolgter CT-A eine DSA innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme durchgeführt.

Eine systemische intravenöse Lysetherapie (ohne nachfolgende mechanische Thrombektomie) erhielten 149 (18.8 %) der 791 Schlaganfallpatienten der Gesamtkohorte. Eine mechanische Thrombektomie (ohne vorherige intravenöse Lysetherapie) erhielten 18 (2.3 %) Patienten und eine intravenöse Lysetherapie in Kombination mit einer Thrombektomie erhielten weitere 50 (5.3 %) Patienten.

**Tabelle 1.** Grundcharakteristika der 791 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall oder TIA, separiert nach behandelnder Klinik.

	Gesamt ( <i>n</i> = 791)	Campus Virchow- Klinikum ( <i>n</i> = 453)	Campus Benjamin Franklin ( <i>n</i> = 338)	p
Alter in Jahren, median, [IQR]	73 [62-80]	72 [59-79]	74 [65-81]	<b>.002</b>
Geschlecht, weiblich, % ( <i>n</i> )	47.5 (376)	47.5 (215)	47.6 (161)	.96
Index-Schlaganfall				<b>.01</b>
Ischämischer Schlaganfall, % ( <i>n</i> )	79.0 (625)	75.7 (343)	83.4 (282)	
Transitorische Ischämische Attacke, % ( <i>n</i> )	21.0 (166)	24.3 (110)	16.6 (56)	
NIHSS score bei Aufnahme, median, [IQR]	3 [1-8]	4 [1-10]	3 [1-7]	.092
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Arterielle Hypertonie, % ( <i>n</i> )	74.7 (591)	72.8 (330)	77.2 (261)	.16
Diabetes mellitus, % ( <i>n</i> )	23.5 (186)	26.7 (121)	19.2 (65)	<b>.01</b>
Hyperlipoproteinämie, % ( <i>n</i> )	32.1 (254)	24.5 (111)	42.3 (143)	<b>.001</b>
Nikotinkonsum <sup>a</sup> , % ( <i>n</i> )	21.1 (167)	25.6 (116)	15.1 (51)	<b>.001</b>
Vorhofflimmern, % ( <i>n</i> )	25.8 (204)	25.6 (116)	26.0 (88)	.90
Koronare Herzerkrankung, % ( <i>n</i> )	17.3 (137)	19.2 (87)	14.8 (50)	.11

	Gesamt (n = 791)	Campus Virchow- Klinikum (n = 453)	Campus Benjamin Franklin (n = 338)	p
Herzinsuffizienz, % (n)	8.5 (67)	9.1 (41)	7.7 (26)	.50
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, % (n)	4.7 (37)	4.2 (19)	5.3 (18)	.50
Niereninsuffizienz in der Anamnese, % (n)	10.7 (85)	10.2 (46)	11.5 (39)	.53
<b>Nierenfunktion bei Aufnahme</b>				
Kreatinin, mg/dl, median, [IQR]	0.9 [0.8-1.1]	0.9 [0.8-1.1]	0.9 [0.8-1.1]	.48
eGFR, ml/min, median, [IQR]	75.5 [58.5-89.3]	77.7 [58.8-91.6]	73.9 [57.4-85.2]	<b>.03</b>
Zumindest moderate Nierenfunktionsstörung <sup>b</sup>	27.2 (215)	26.3 (119)	28.4 (96)	.51
Davon schwere Nierenfunktionsstörung <sup>c</sup>	3.8 (30)	3.8 (17)	3.8 (13)	.95
Bestehende Dialysepflicht, % (n)	2.3 (18)	2.2 (10)	2.4 (8)	.88
<b>Bildgebung bei Aufnahme</b>				
Zerebrale Bildgebung bei Aufnahme				<b>.001</b>
cCT	416 (52.6 %)	416 (91.8 %)	0 (0 %)	
cMRT	375 (47.4 %)	37 (8.2 %)	338 (100 %)	
Zerebrale Gefäßdarstellung bei Aufnahme				<b>.001</b>
CT-A	351 (44.4 %)	351 (77.5 %)	0 (0 %)	
CT-A + DSA	60 (17.1 %)	56 (12.4 %)	8 (2.4 %) <sup>d</sup>	
TOF MR-A	323 (40.8 %)	37 (8.2 %)	282 (83.4 %)	
TOF MR-A+ DSA	11 (3.4 %)	5 (1.1 %)	6 (1.8 %)	
MR-A mit KM	46 (5.8 %)	4 (0.9 %)	42 (12.4 %)	
<b>Akuttherapie</b>				
Intravenöse Lysetherapie	149 (18.8 %)	77 (17.0 %)	72 (21.3 %)	<b>.001</b>
Mechanische Rekanalisation	18 (2.3 %)	17 (3.8 %)	1 (0.3 %)	
Lysetherapie + mechanische Rekanalisation	50 (6.3 %)	38 (8.4 %)	12 (3.6 %)	

<sup>a</sup> Anamnestisch angegebener aktueller oder ehemaliger Nikotinkonsum, <sup>b</sup> eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> bei Aufnahme; <sup>c</sup> eGFR < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> bei Aufnahme. <sup>d</sup> Diese Patienten haben extern zunächst eine CT-A bekommen, dann in der Charité eine TOF-MRA und eine DSA innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme.

## 3.2. Gefäßpathologie der hirnversorgenden Gefäße bei stationärer Aufnahme

### 3.2.1. Häufigkeit von Gefäßpathologien

Bei 430 (54.4 %) der 791 Schlaganfallpatienten zeigte die initiale Gefäßdarstellung eine Gefäßpathologie (Tabelle 2). Insgesamt 246 (31.1 %) Patienten wiesen einen symptomatischen Gefäßverschluss auf und 128 (16.2 %) eine symptomatische Stenose. Darunter waren 32 (4.0 %) Patienten, die sowohl einen symptomatischen Verschluss als auch eine symptomatische Stenose der hirnversorgenden Gefäße aufwiesen. Von den Patienten mit symptomatischer Gefäßpathologie in der initialen Gefäßdarstellung erhielten 318 (93.0 %) die Diagnose „ischämischer Schlaganfall“ und 24 (7.0 %) Patienten die Diagnose TIA. Bei Patienten mit einer symptomatischen Gefäßpathologie lag der mediane NIHSS score bei Aufnahme signifikant höher als bei den 361 Patienten ohne symptomatische Gefäßpathologie (7 Punkte (IQR 3-14) vs. 2 Punkte (IQR 0-4),  $p < .001$ ). Insgesamt 88 (11.1 %) Patienten wiesen ausschließlich eine asymptomatische Gefäßpathologie auf.

### 3.2.2. Einflussfaktoren für eine Gefäßpathologie bei Aufnahme

Patienten mit Gefäßpathologie in der initialen Gefäßdarstellung waren mit einem medianen Alter von 74 Jahren [IQR 64.0-81.0] bei Aufnahme älter als Patienten ohne Gefäßpathologie (Tabelle 2). Die Diagnose ischämischer Schlaganfall wurde bei den Patienten mit symptomatischer Gefäßpathologie häufiger gestellt als bei Patienten ohne oder mit ausschließlich asymptomatischer Gefäßpathologie. Der NIHSS score von Patienten mit symptomatischer Gefäßpathologie bei Aufnahme war im Vergleich zu den beiden zuletzt genannten Subgruppen höher. In der Subgruppe mit ausschließlich asymptomatischer Gefäßpathologie lag im Vergleich zu den Patienten ohne oder mit symptomatischer Gefäßpathologie häufiger eine arterielle Hypertonie, eine bekannte CNI oder eine Hyperlipoproteinämie vor. Ein Vorhofflimmern konnte in der Subgruppe mit symptomatischer Gefäßpathologie am häufigsten beobachtet werden. Obwohl sich der bei Aufnahme gemessene mediane Kreatinin-Wert und der eGFR-Wert nicht signifikant unterschieden zwischen den Patienten ohne, mit symptomatischer und mit ausschließlich asymptomatischer Gefäßpathologie, war die Häufigkeit einer zumindest moderat eingeschränkten Nierenfunktion signifikant höher in der Subgruppe mit symptomatischer Gefäßpathologie (Tabelle 3).

**Tabelle 2.** Grundcharakteristika und Risikofaktoren für das Vorliegen keiner, zumindest einer symptomatischen oder einer ausschließlich asymptomatischen Gefäßpathologie (der intra- und extrakraniellen arteriellen hirnversorgenden Gefäße) in der initialen Gefäßdarstellung bei 791 Patienten mit akutem Schlaganfall oder TIA.

	Keine Gefäß- pathologie n = 361	Sympto- matische Gefäß- pathologie n = 342	Ausschließlich asymptomatische Gefäß-pathologie n = 88	<i>p</i>
Alter in Jahren, median, [IQR]	72.0 [58.0-79.0]	74.0 [64.0-81.0]	74.0 [64.0-81.0]	< .001
Geschlecht, weiblich, % ( <i>n</i> )	45.7 (165)	51.2 (175)	40.9 (36)	.15
Index-Schlaganfall				< .001
Ischämischer Schlaganfall, % ( <i>n</i> )	67.9 (245)	92.1 (315)	73.9 (65)	
TIA, % ( <i>n</i> )	32.1 (116)	7.9 (27)	26.1 (23)	
NIHSS score bei Aufnahme, median [IQR]	2.0 [0.0-4.0]	7.0 [3.0-14.0]	2.0 [1.0-6.0]	< .001
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Arterielle Hypertonie, % ( <i>n</i> )	69.3 (250)	77.5 (265)	86.4 (76)	.001
Diabetes mellitus, % ( <i>n</i> )	23.3 (84)	23.4 (80)	25.0 (22)	.94
Hyperlipoproteinämie, % ( <i>n</i> )	33.5 (121)	28.1 (96)	42.0 (37)	.03
Nikotinkonsum <sup>a</sup> , % ( <i>n</i> )	20.8 (75)	20.8 (71)	23.9 (21)	.80
Vorhofflimmern, % ( <i>n</i> )	20.8 (75)	33.3 (114)	17.0 (15)	< .001
Koronare Herzerkrankung, % ( <i>n</i> )	15.2 (55)	20.2 (69)	14.8 (13)	.18
Herzinsuffizienz, % ( <i>n</i> )	8.0 (29)	9.4 (32)	6.8 (6)	.69
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, % ( <i>n</i> )	3.3 (12)	5.0 (17)	9.1 (8)	.07
Niereninsuffizienz in der Anamnese, % ( <i>n</i> )	8.3 (30)	11.1 (38)	19.3 (17)	.01
Nierenfunktion bei Aufnahme				
Kreatinin, mg/dl, median, [IQR]	0.91 [0.77-1.07]	0.90 [0.76-1.08]	0.94 [0.79-1.16]	.86
eGFR, ml/min, median, [IQR]	78.0 [62.5-90.0]	76.0 [55.0-89.0]	71.0 [54.7-83.5]	.07
Zumindest moderate Nierenfunktionsstörung <sup>b</sup>	22.7 (82)	31.6 (108)	28.4 (25)	.03

	Keine Gefäß- pathologie n = 361	Sympto- matische Gefäß- pathologie n = 342	Ausschließlich asymptomatische Gefäß-pathologie n = 88	<i>p</i>
Schwere Nierenfunktionsstörung <sup>c</sup>	2.5 (9)	4.4 (15)	6.8 (6)	.12
Bestehende Dialysepflicht, % ( <i>n</i> )	2.2 (8)	1.8 (6)	4.5 (4)	.29

<sup>a</sup> Anamnestisch angegebener aktueller oder ehemaliger Nikotinkonsum, <sup>b</sup> eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> bei Aufnahme; <sup>c</sup> eGFR < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> bei Aufnahme.

**Tabelle 3.** Vorliegen einer Pathologie der intra- und extrakraniellen arteriellen hirnversorgenden Gefäße bei Aufnahme bei 791 Patienten mit akutem Schlaganfall.

	Niereninsuffi- zienz in der Anamnese	Moderate Nierenfunktios- störung bei Aufnahme	Arterielle Hypertonie	Hyper- lipopro- teinämie	Vorhof- flimmern
Keine Gefäßpathologie <sup>a</sup> vs. symptomatische Gefäßpathologie	.24	<b>.02</b>	<b>.04</b>	.74	<b>&lt; .001</b>
Keine Gefäßpathologie vs. ausschließlich asymptomatische Gefäßpathologie	<b>.02</b>	.26	<b>.01</b>	<b>.01</b>	.37
Symptomatische Gefäßpathologie vs. ausschließlich asymptomatische Gefäßpathologie	<b>&lt; .01</b>	<b>.04</b>	<b>.02</b>	<b>&lt; .001</b>	<b>&lt; .001</b>

<sup>a</sup> Gefäßpathologie bezieht sich an dieser Stelle und in der gesamten Tabelle 3. auf Gefäßstenosen und -verschlüsse.

Eine binär logistische Regression ergab, dass eine bekannte Hyperlipoproteinämie das Risiko für das Vorliegen einer symptomatischen Gefäßpathologie reduzierte (OR = 0.73 [95 % KI 0.53-1.00]), während ein bekanntes Vorhofflimmern das Bestehen einer symptomatischen Gefäßpathologie erhöhte (OR = 1.71 [95 % KI 1.22-2.45], Tabelle 4). Die zumindest moderate Nierenfunktionsstörung hatte laut Regressionsanalyse keinen Einfluss auf das Risiko einer symptomatischen Gefäßpathologie (Tabelle 4).

**Tabelle 4.** Risikofaktoren für das Bestehen einer symptomatischen Gefäßpathologie in der initialen Gefäßdarstellung in der Gesamtkohorte von 791 Patienten mit ischämischem Schlaganfall.

	<i>p</i>	OR	95 % Konfidenzintervall
Alter (pro Lebensjahr)	.29	1.00	0.99- 1.02
Geschlecht	.07	1.01	1.00- 1.03
Zumindest moderate Nierenfunktionsstörung <sup>a</sup>	.15	1.31	0.90- 1.91
Anamnestisch vorbestehende Niereninsuffizienz	.38	0.80	0.48- 1.32
Arterielle Hypertonie	.49	1.17	0.79- 1.63
Hyperlipoproteinämie	<b>.049</b>	<b>0.73</b>	<b>0.53- 1.00</b>
Vorhofflimmern	<b>&lt; .01</b>	<b>1.71</b>	<b>1.22- 2.45</b>

R<sup>2</sup> = 0.66 (Hosmer & Lemeshow), 0.034 (Cox & Snell), 0.045 (Nagelkerke). Model  $\chi^2(7) = 27.146$ ,  $p < .001$ .

<sup>a</sup> eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

Das Risiko für das ausschließliche Vorliegen einer asymptomatischen Gefäßpathologie wurde laut binär logistischer Regression durch eine anamnestische CNI (OR = 2.55 [95 % KI 1.28-5.05]) und durch eine arterielle Hypertonie (OR = 2.05 [95 % KI 1.05-3.98]) erhöht (Tabelle 5). Eine zumindest moderate Nierenfunktionsstörung bei Aufnahme war kein Prädiktor für das Vorliegen einer asymptomatischen Gefäßpathologie.

**Tabelle 5.** Risikofaktoren für das ausschließliche Bestehen einer asymptomatischen Gefäßpathologie in der initialen Gefäßdarstellung in der Gesamtkohorte von 791 Patienten mit ischämischem Schlaganfall.

	<i>p</i>	OR	95 % Konfidenzintervall
Alter (pro Lebensjahr)	.69	1.00	0.99 - 1.02
Geschlecht	.12	1.33	0.93 - 1.89
Zumindest moderate Nierenfunktionsstörung <sup>a</sup>	.18	0.66	0.36 - 1.22
Anamnestisch vorbestehende Niereninsuffizienz	<b>&lt;.01</b>	<b>2.55</b>	<b>1.28 - 5.05</b>
Arterielle Hypertonie	<b>.04</b>	<b>2.05</b>	<b>1.05 - 3.98</b>
Hyperlipoproteinämie	.09	1.49	0.94 - 2.36

R<sup>2</sup> = 0.76 (Hosmer & Lemeshow), 0.022 (Cox & Snell), 0.044 (Nagelkerke). Model  $\chi^2(6) = 17.682$ ,  $p = 003$ .

<sup>a</sup> eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

### 3.3. Nierenfunktion

#### 3.3.1. Nierenfunktion bei stationärer Aufnahme nach akutem Schlaganfall

Die mediane eGFR aller 791 Schlaganfallpatienten betrug bei Aufnahme 75.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup> [IQR 58.5-89.0] (Tabelle 1). Der mediane Kreatinin-Wert betrug 0.91 mg/ml [IQR 0.8-1.1]. Eine milde Nierenfunktionsstörung (eGFR = 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) lag bei 387 (48.9 %) Patienten vor, bei 185 (27.2 %) von 791 Patienten bestand bei Aufnahme eine moderate Nierenfunktionsstörung (eGFR = 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), weitere 30 Patienten (3.8 %) wiesen eine schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) auf. Davon zeigten neun Patienten (1.1 %) ein terminales Nierenversagen (eGFR < 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) bei Aufnahme. Insgesamt 18 Patienten (2.3 %) waren vor Aufnahme dialysepflichtig bei vorbekannter CNI. Eine vorbekannte CNI fand sich laut Eigenanamnese bei 85 (10.7 %) Patienten, deren Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Aufnahme bei 47 Patienten (55.3 %) zumindest moderat (< 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) und bei 22 Patienten (25.9 %) schwer eingeschränkt war (Tabelle 1).

Die 215 (27.2 %) Schlaganfallpatienten mit initial zumindest moderat eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) waren signifikant älter, häufiger weiblichen Geschlechts und wiesen bei Aufnahme ein stärker ausgeprägtes fokal-neurologisches Defizit auf als 576 Schlaganfallpatienten mit einer initialen eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (Tabelle 6). Zudem lagen bei den Patienten mit initialer eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, ein Vorhofflimmern, eine Herzinsuffizienz und eine CNI, aber seltener ein Nikotinkonsum in der Anamnese vor im Vergleich zu den Patienten mit initialer eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Eine initial zumindest moderat eingeschränkte eGFR (< 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) wiesen signifikant häufiger Schlaganfallpatienten mit symptomatischer oder mit ausschließlich asymptomatischer Gefäßpathologie auf im Vergleich zu Patienten ohne Gefäßpathologie in der initialen Gefäßdarstellung (Tabelle 2).

**Tabelle 6.** Basisparameter von 791 Schlaganfallpatienten mit bzw. ohne zumindest moderate Nierenfunktionseinschränkung bei stationärer Aufnahme.

	Zumindest moderate Nierenfunktionseinschränkung <sup>a</sup> bei Aufnahme		<i>p</i>
	Ja ( <i>n</i> = 215)	Nein ( <i>n</i> = 576)	
Alter in Jahren, median, [IQR]	80 [73-86]	70 [58-77]	< . <b>001</b>
Geschlecht, weiblich, % ( <i>n</i> )	60.9 (131)	42.5 (245)	< . <b>001</b>
Index-Schlaganfall			.83
Ischämischer Schlaganfall, % ( <i>n</i> )	79.5 (171)	78.8 (454)	
TIA, % ( <i>n</i> )	20.5 (44)	21.2 (122)	
NIHSS score bei Aufnahme, median, [IQR]	5.0 [2.0-10.0]	3.0 [1.0-8.0]	< . <b>01</b>
Kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Erkrankungen			
Arterielle Hypertonie, % ( <i>n</i> )	88.4 (190)	69.6 (401)	< . <b>001</b>
Diabetes mellitus, % ( <i>n</i> )	32.1 (69)	20.3 (117)	< . <b>001</b>
Hyperlipoproteinämie, % ( <i>n</i> )	31.6 (68)	32.3 (186)	.86
Nikotinkonsum <sup>b</sup> , % ( <i>n</i> )	11.2 (24)	24.8 (143)	< . <b>001</b>
Vorhofflimmern, % ( <i>n</i> )	38.1 (82)	21.2 (122)	< . <b>001</b>
Koronare Herzerkrankung, % ( <i>n</i> )	26.5 (57)	13.9 (80)	< . <b>001</b>
Herzinsuffizienz, % ( <i>n</i> )	15.3 (33)	5.9 (34)	< . <b>001</b>
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, % ( <i>n</i> )	6.5 (14)	4.0 (23)	.14
Niereninsuffizienz in der Anamnese, % ( <i>n</i> )	32.1 (69)	2.8 (16)	< . <b>001</b>

<sup>a</sup> eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. <sup>b</sup> Anamnestisch angegebener aktueller oder ehemaliger Nikotinkonsum.

### 3.3.2. Dynamik der Nierenfunktion

Bei 442 (55.9 %) von 791 Schlaganfallpatienten wurde im Verlauf der Behandlung mindestens zweimalig die Nierenfunktion bestimmt. Bei 69 (8.7 %) Patienten wurde ein dritter und bei 6 (0.8 %) Patienten ein vierter Nierenfunktionswert während des stationären Verlaufs erfasst. Im Vergleich zu den 349 nicht berücksichtigten Schlaganfallpatienten mit nur einmaliger Messung der Nierenfunktion wiesen die Schlaganfallpatienten mit mindestens zwei Messzeitpunkten der Nierenfunktion ein höheres Lebensalter, eine schlechtere Nierenfunktion bei Aufnahme, einen höheren NIHSS score bei Aufnahme und häufiger eine

arterielle Hypertonie, einen Diabetes mellitus, ein Vorhofflimmern oder eine KHK auf (Tabelle 7).

**Tabelle 7.** Basisparameter von 791 Schlaganfallpatienten mit bzw. ohne wiederholte Messung der Nierenfunktionsparameter während des stationären Aufenthaltes.

	Wiederholte Messung der Nierenfunktionsparameter		<i>p</i>
	Ja ( <i>n</i> = 442)	Nein ( <i>n</i> = 349)	
Alter in Jahren, median, [IQR]	74[62-81]	72 [60-78]	<b>.01</b>
Geschlecht, weiblich, % ( <i>n</i> )	48.4 (214)	46.4 (162)	.58
Campus			<b>&lt; .001</b>
Virchow-Klinikum, % ( <i>n</i> )	63.1 (279)	49.9 (174)	
Benjamin Franklin, % ( <i>n</i> )	36.9 (163)	50.1 (175)	
Index-Schlaganfall			<b>&lt; .001</b>
Ischämischer Schlaganfall, % ( <i>n</i> )	83.7 (370)	73.1 (255)	
Transitorisch Ischämische Attacke, % ( <i>n</i> )	16.3 (72)	26.9 (94)	
NIHSS score bei Aufnahme, % ( <i>n</i> )	5 [2-12]	2 [0-4]	<b>&lt; .001</b>
Kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. -erkrankungen			
Arterielle Hypertonie, % ( <i>n</i> )	77.8 (344)	70.8 (247)	<b>.02</b>
Diabetes mellitus, % ( <i>n</i> )	27.6 (122)	18.3 (64)	<b>&lt; .01</b>
Hyperlipoproteinämie, % ( <i>n</i> )	29.6 (131)	35.2 (123)	.09
Vorhofflimmern, % ( <i>n</i> )	30.5 (135)	19.8 (69)	<b>&lt; .01</b>
Koronare Herzerkrankung, % ( <i>n</i> )	20.6 (91)	13.2 (46)	<b>&lt; .01</b>
Herzinsuffizienz, % ( <i>n</i> )	10.6 (47)	5.7 (20)	<b>.01</b>
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, % ( <i>n</i> )	5.2 (23)	4.0 (14)	.43
Nikotinkonsum, % ( <i>n</i> )	20.4 (90)	22.1 (77)	.56
Niereninsuffizienz in der Anamnese, % ( <i>n</i> )	16.1 (71)	4.0 (14)	<b>&lt; .001</b>
Nierenfunktion bei Aufnahme			
Bestehende Dialysepflicht, % ( <i>n</i> )	3.8 (17)	0.3 (1)	<b>&lt; .001</b>
Moderate Nierenfunktionsstörung <sup>a</sup> , % ( <i>n</i> )	39.6 (175)	11.5 (40)	<b>&lt; .001</b>
Kreatinin, mg/dl, median, [IQR]	0.96 [0.78-1.18]	0.86 [0.74-0.99]	<b>&lt; .001</b>
eGFR, ml/min, median, [IQR]	71.2 [50.8-88.5]	79.5 [68.3-91.4]	<b>&lt; .001</b>

	Wiederholte Messung der Nierenfunktionsparameter	
Kontrastmittel-Gabe bei Aufnahme		
Kontrastmittel-Gabe		<b>.02</b>
Keine, % ( <i>n</i> )	24.8 (154)	51.6 (180)
Gadolinium, % ( <i>n</i> )	6.3 (28)	6.9 (24)
Jodhaltig (1x), % ( <i>n</i> )	58.6 (259)	41.5 (145)
Jodhaltig (2x), % ( <i>n</i> )	0.2 (1)	0.0 (0)
Kumulative Kontrastmittel-Gabe		
Keine, % ( <i>n</i> )	31.2 (138)	49.6 (173)
Gadolinium, % ( <i>n</i> )	5.7 (25)	8.0 (28)
Jodhaltig (1x), % ( <i>n</i> )	48.4 (214)	41.0 (143)
Jodhaltig ( $\geq 2x$ ), % ( <i>n</i> )	14.7 (65)	1.4 (5)

<sup>a</sup> eGFR < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>

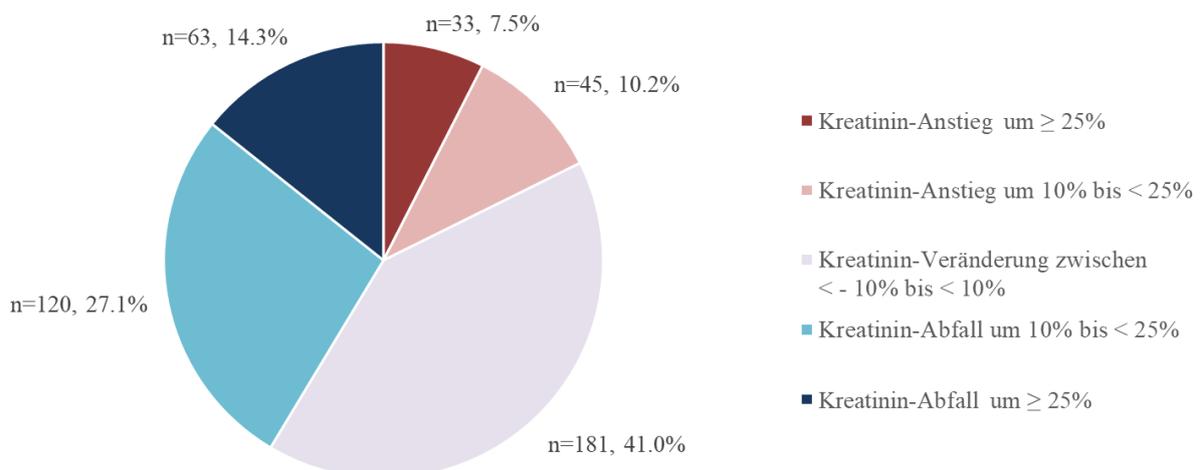
Von den 442 Patienten mit Kontrolle der Nierenfunktion während des stationären Verlaufs erhielten 260 Patienten (58.8 %) eine initiale Gefäßdarstellung unter Einsatz von jodhaltigem Kontrastmittel im Vergleich zu 145 von 349 Patienten (41.5 %) mit einmaliger Bestimmung der Nierenfunktion. Die Nierenfunktion wurde nach Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels bei 275 (65.2 %) von 422 Patienten während des stationären Aufenthaltes kontrolliert.

Ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % konnte bei 33 (7.5 %) von 442 Patienten beobachtet werden (Abbildung 2). Von diesen 442 Patienten wiesen 175 (39.6 %) Patienten im Aufnahmelabor eine eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> auf. Darunter waren 60 Patienten (34.3 %) mit einer anamnestisch bekannten CNI. Insgesamt 28 Patienten (6.3 %) hatten initial eine schwere Nierenfunktionsstörung, darunter waren acht Patienten mit einem terminalen Nierenversagen (eGFR < 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

In Abbildung 2 ist die Entwicklung der Nierenfunktion zwischen erster und letzter Messung während des stationären Aufenthaltes dargestellt, ohne Angabe der individuellen stationären Verweildauer bis zur Vorlage der letzten Messung. Bei insgesamt 143 der 442 Patienten (32.4 %) konnte ein Kreatinin-Anstieg im Verlauf festgestellt werden. Davon manifestierte sich bei 33 Patienten (7.5 %) ein mindestens 25%iger Anstieg des Kreatinins. Bei neun der 33 Patienten (27.3 %) mit Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % war die eGFR initial zumindest moderat eingeschränkt und neun (27.3 %) wiesen eine bekannte CNI auf (Tabelle 8).

Von den am Campus Virchow-Klinikum behandelten 279 Patienten mit mindestens einer weiteren Laborkontrolle im stationären Verlauf lag bei 22 (7.9 %) Patienten ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % vor. Bei den Patienten vom Campus Benjamin Franklin, die mindestens eine Laborkontrolle erhielten (n = 163), wiesen elf (6.7 %) einen Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % auf.

Insgesamt 45 (10.2 %) der 442 Patienten wiesen einen 10 bis  $< 25$ %igen Anstieg des Serum-Kreatinins auf. Bei 181 (41.0 %) Patienten veränderte sich das Serum-Kreatinin während des stationären Aufenthaltes um weniger als 10 %, d. h. der initiale Kreatinin-Wert nahm bei diesen Patienten um weniger als 10 % zu oder ab. Insgesamt 120 (27.1 %) Patienten wiesen zwischen initialer und letzter Messung einen Kreatinin-Wert-Abfall zwischen 10 % und 24.9 % auf. Ein Kreatinin-Abfall  $\geq 25$  % zeigte sich bei 63 (14.3 %) Patienten. Von diesen 63 Patienten wiesen sechs Patienten (9.5 %) eine bekannte CNI auf.



**Abbildung 2.** Entwicklung der Nierenfunktion zwischen erster und letzter Messung während des stationären Aufenthaltes nach ischämischem Schlaganfall oder TIA, n = 442.

Es wurde analysiert, welche Faktoren mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion in Form eines Kreatinin-Anstiegs um  $\geq 25$  % bei den 422 Schlaganfallpatienten mit serieller Kreatinin-Bestimmung assoziiert waren. Es zeigte sich, dass sowohl die anamnestisch vorbekannte Herzinsuffizienz als auch der vorbekannte Diabetes mellitus mit einem Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % korrelierten (Tabelle 8). Das initiale Serum-Kreatinin war bei den Patienten mit im Verlauf entwickeltem Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % nicht signifikant niedriger als bei Patienten ohne Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  %.

Eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit der Notwendigkeit einer Dialyse unter den bei Aufnahme nicht dialysepflichtigen 773 Schlaganfallpatienten wurde bei einem (0.1 %) Schlaganfallpatienten dokumentiert.

**Tabelle 8.** Basisparameter von 442 Schlaganfallpatienten mit bzw. ohne Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % im Verlauf des stationären Aufenthaltes.

	Kreatinin-Anstieg $\geq 25$ % im Verlauf des stationären Aufenthaltes		<i>p</i>
	Ja ( <i>n</i> = 33)	Nein ( <i>n</i> = 409)	
Alter in Jahren, median, [IQR]	76 [66-82]	74 [62-81]	.28
Geschlecht, weiblich, % ( <i>n</i> )	45.5 (15)	48.7 (199)	.72
Campus			.66
Virchow-Klinikum, % ( <i>n</i> )	66.7 (22)	62.8 (257)	
Benjamin Franklin, % ( <i>n</i> )	33.3 (11)	37.2 (152)	
Index-Schlaganfall			
Ischämischer Schlaganfall, % ( <i>n</i> )	84.8 (28)	83.6 (243)	.85
Transitorisch Ischämische Attacke, % ( <i>n</i> )	15.2 (5)	16.4 (67)	
NIHSS score bei Aufnahme, % ( <i>n</i> )	8 [4-14.5]	5 [2-12]	.12
Kardiovaskuläre Risikofaktoren und -erkrankungen			
Arterielle Hypertonie, % ( <i>n</i> )	75.8 (25)	78.0 (319)	.77
Diabetes mellitus, % ( <i>n</i> )	42.4 (14)	26.4 (108)	<b>.05</b>
Hyperlipoproteinämie, % ( <i>n</i> )	21.2 (26)	30.3 (124)	.27
Vorhofflimmern, % ( <i>n</i> )	39.4 (13)	29.8 (122)	.25
Koronare Herzerkrankung, % ( <i>n</i> )	27.3 (9)	20.0 (82)	.32
Herzinsuffizienz, % ( <i>n</i> )	24.2 (8)	9.5 (39)	<b>.01</b>
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, % ( <i>n</i> )	12.1 (4)	4.6 (19)	.06
Nikotinkonsum <sup>a</sup> , % ( <i>n</i> )	9.1 (3)	21.3 (87)	.10
Niereninsuffizienz in der Anamnese, % ( <i>n</i> )	27.3 (9)	15.2 (62)	.07
Nierenfunktion bei Aufnahme			
Bestehende Dialysepflicht, % ( <i>n</i> )	6.1 (2)	3.7 (15)	.49
Moderate Nierenfunktionsstörung <sup>b</sup> , % ( <i>n</i> )	27.3 (9)	40.6 (166)	.13
Schwere Nierenfunktionsstörung <sup>c</sup> , % ( <i>n</i> )	7.1 (2)	6.0 (20)	.81
Kreatinin-Wert, mg/dl, median, [IQR]	0.88 [0.7-1.1]	0.97 [0.8-1.2]	.08
eGFR, ml/min, median, [IQR]	78.4 [55.5-89.5]	71.0 [50.0-88.0]	.35

	Kreatinin-Anstieg $\geq 25$ % im Verlauf des stationären Aufenthaltes		<i>p</i>
	Ja ( <i>n</i> = 33)	Nein ( <i>n</i> = 409)	
Kontrastmittel-Exposition im Rahmen der Gefäßdarstellung			
Kontrastmittel-Gabe bei Aufnahme			.20
Keine, % ( <i>n</i> )	18.2 (6)	34.0 (139)	
Gadolinium, % ( <i>n</i> )	9.1 (3)	4.6 (19)	
Einmalig jodhaltiges Kontrastmittel, % ( <i>n</i> )	63.6 (21)	50.4 (206)	
Mind. zweimalig jodhaltiges Kontrastmittel, % ( <i>n</i> )	9.1 (3)	11.0 (45)	
Kumulative Kontrastmittel-Gabe			.41
Keine, % ( <i>n</i> )	15.2 (5)	31.3 (128)	
Gadolinium, % ( <i>n</i> )	9.1 (3)	4.6 (19)	
Einmalig jodhaltiges Kontrastmittel, % ( <i>n</i> )	63.6 (21)	47.7 (195)	
Mind. zweimalig jodhaltiges Kontrastmittel, % ( <i>n</i> )	16.0 (4)	16.1 (66)	

Keine = TOF-MRA, Gadolinium = MR-A-Kontrastmittel, Einmalig jodhaltiges Kontrastmittel = CT-A, Mind. zweimalig Gabe jodhaltiges Kontrastmittel = 2x CT-A oder CTA+DSA oder mind. 1x CT-A + PTA. <sup>a</sup> Anamnestisch angegebener aktueller oder ehemaliger Nikotinkonsum. <sup>b</sup> eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. <sup>c</sup> eGFR < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

### 3.4. Kontrastmittel-assoziierte Nephropathie bei akuten Schlaganfallpatienten

Von 287 Schlaganfallpatienten, die im Rahmen der Gefäßdarstellung zu Beginn und/oder im gesamten stationären Aufenthalt jodhaltiges Kontrastmittel bekamen, wiesen 25 (8.7 %) Patienten einen Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % auf (Tabelle 9). Im Vergleich dazu wiesen fünf (3.8 %) von insgesamt 133 Patienten ohne jegliche Kontrastmittel-Exposition während der stationären Behandlung einen Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % auf. Unter den Patienten ohne relevante Verschlechterung der Nierenfunktion erhielten fast doppelt so viele eine Gefäßdarstellung ohne den Einsatz von jodhaltigem Kontrastmittel im Vergleich zu den Patienten mit Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % (Tabelle 8).

In den folgenden Analysen wurden die Schlaganfallpatienten hinsichtlich der Art und Häufigkeit der Anwendung von Kontrastmittel miteinander verglichen. Unterschieden wurde zunächst zwischen Schlaganfallpatienten, die ausschließlich eine TOF-MRA und dementsprechend kein Kontrastmittel erhielten, und Schlaganfallpatienten, die einmalig Gadolinium erhielten, sowie Schlaganfallpatienten, die jodhaltiges Kontrastmittel erhielten, beispielsweise im Rahmen einer CT-A (*n* = 435), DSA (*n* = 70) oder PTA (*n* = 18) bei Karotisstenose. Ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % trat bei sechs (4.5 %) Patienten ohne

Kontrastmittel-Gabe auf, während 25 (8.7 %) Patienten mit mindestens einmaliger jodhaltiger Kontrastmittel-Exposition und zwei (9.1 %) Patienten mit Gadolinium-Gabe einen Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % zeigten (Tabelle 9). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Zudem wies die Subgruppe ohne jodhaltige Kontrastmittel-Exposition eine niedrigere mittlere eGFR bei Aufnahme (61.6 vs. 81.4 vs. 82.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, p = .01) bzw. häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion auf im Vergleich zu den Subgruppen mit jodhaltiger oder gadolinium-haltiger Kontrastmittel-Exposition (Tabelle 10).

**Tabelle 9.** Basisparameter von 442 Schlaganfallpatienten mit serieller Bestimmung der Nierenfunktion gemäß Kontrastmittel-Gabe im Rahmen der Gefäßdarstellung während des stationären Aufenthaltes.

	Kein Kontrastmittel (n = 133)	Gadolinium (n = 22)	Jodhaltiges Kontrastmittel* (n = 287)	p <sup>b</sup>
Alter in Jahren, median, [IQR]	75.5 [65.8-83.3]	71.0 [56.8-77.3]	74.0 [61.0-81.0]	<b>.03</b>
Geschlecht, weiblich, % (n)	55.2 (74)	36.4 (8)	46.2 (132)	.11
<b>Nierenfunktion bei Aufnahme</b>				
Kreatinin, mg/dl, median, [IQR]	1.0 [0.8-1.3]	0.93 [0.8-1.1]	0.94 [0.8-1.1]	.38
eGFR, ml/min, median, [IQR]	61.6 [48.2-81.5]	81.4 [53.9-95.7]	72.5 [51.6-89.9]	<b>.01</b>
Moderate Nierenfunktionsstörung <sup>a</sup> , % (n)	49.3 (66)	31.8 (7)	35.7 (102)	<b>.02</b>
Niereninsuffizienz anamnestisch, % (n)	20.1 (27)	13.6 (3)	14.1 (41)	.30
<b>Nierenfunktion im stationären Verlauf</b>				
Kreatinin-Anstieg $\geq 25$ %, % (n)	4.5 (6)	9.1(2)	8.7(25)	.29

Kein Kontrastmittel = TOF-MRA, Gadolinium = MR-A-Kontrastmittel, Jodhaltiges Kontrastmittel = CT-A und/ oder DSA und/oder PTA. <sup>a</sup> eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. <sup>b</sup> Das Signifikanzniveau p bezieht sich auf den Vergleich zwischen den drei Gruppen.

**Tabelle 10.** eGFR bei Aufnahme von 442 Schlaganfallpatienten ohne, mit jodhaltiger oder gadolinium-haltiger Kontrastmittel-Exposition während des stationären Aufenthaltes.

	<i>p</i>
Jodhaltiges Kontrastmittel vs. kein Kontrastmittel	< .01
Gadolinium-haltiges Kontrastmittel vs. kein Kontrastmittel	.03
Gadolinium-haltiges Kontrastmittel vs. Jodhaltiges Kontrastmittel	.32

Kein Kontrastmittel = TOF-MRA, Gadolinium = MR-A-Kontrastmittel, Jodhaltiges Kontrastmittel = CT-A und/ oder DSA und/oder PTA.

Im Folgenden wurden Schlaganfallpatienten nach ein- bzw. mehrfacher Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel im Rahmen der Gefäßdarstellung während des stationären Aufenthaltes miteinander verglichen. Die Subgruppe mit einmaliger jodhaltiger Kontrastmittel-Gabe zeigte bei Aufnahme schlechtere Nierenfunktionsparameter im Vergleich zu den Subgruppen mit zweimaliger oder häufigerer Kontrastmittel-Exposition (Tabelle 11). Der paarweise Vergleich ergab signifikant niedrigere eGFR-Werte bzw. Kreatinin-Werte bei Aufnahme der Subgruppe mit mindestens dreimaliger Kontrastmittel-Gabe (Tabelle 12). Die Häufigkeit eines Kreatinin-Anstiegs um  $\geq 25\%$  unterschied sich nicht signifikant zwischen den drei Subgruppen (9.0 % vs. 6.8 % vs. 11.8 %,  $p = .55$ ; Tabelle 11).

**Tabelle 11.** Basisparameter von 287 Schlaganfallpatienten mit serieller Bestimmung der Nierenfunktion nach einmaliger oder mehrfacher Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel im Rahmen der Gefäßdarstellung während des stationären Aufenthaltes.

	Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel			<i>p</i>
	1x *	2x *	$\geq 3x$ *	
	( <i>n</i> = 215)	( <i>n</i> = 59)	( <i>n</i> = 13)	
Alter in Jahren, median, [IQR]	74.0 [63.0-81.0]	74.0 [58.0-80.0]	64.0 [52.5-75.5]	.02
Geschlecht, weiblich, % ( <i>n</i> )	45.2 (95)	52.5 (31)	35.3 (6)	.19
Nierenfunktion bei Aufnahme				
Kreatinin, mg/dl, median, [IQR]	0.96 [0.81-1.20]	0.91 [0.77-1.05]	0.75 [0.67- 0.97]	.02
eGFR, ml/min, median, [IQR]	70.2 [50.0-88.9]	75.1 [54.5-93.7]	91.4 [80.3-102.1]	< .001
Moderate Nierenfunktionsstörung <sup>a</sup> , % ( <i>n</i> )	38.6 (81)	33.9 (20)	5.9 (1)	< .01

	Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel			<i>p</i>
	1x *	2x *	≥ 3x *	
	( <i>n</i> = 215)	( <i>n</i> = 59)	( <i>n</i> = 13)	
Niereninsuffizienz anamnestisch, % ( <i>n</i> )	17.6 (37)	5.1 (3)	5.9 (1)	.07
Nierenfunktion im Verlauf				
Kreatinin-Anstieg ≥ 25 %, % ( <i>n</i> )	9.0 (19)	6.8 (4)	11.8 (2)	.55

\* Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel im Rahmen der CT-A, DSA oder PTA. <sup>a</sup> eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

**Tabelle 12.** Ergebnisse des paarweisen Vergleichs bezüglich der eGFR bei 287 Patienten mit ein- bis mehrfacher kumulativer Kontrastmittel-Exposition während des stationären Aufenthaltes.

	<i>p</i> <sup>a</sup>
1x Jodhaltiges Kontrastmittel vs. 2x Jodhaltiges Kontrastmittel	.50
1x Jodhaltiges Kontrastmittel vs. ≥ 3x Jodhaltiges Kontrastmittel	<.001
2x Jodhaltiges Kontrastmittel vs. ≥ 3x Jodhaltiges Kontrastmittel	.04

<sup>a</sup> Signifikanzwerte werden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst. Das Signifikanzniveau ist *p* = .05. Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel im Rahmen der CT-A, DSA und/ oder PTA.

Mittels binär logistischer Regression wurde der Einfluss der Kontrastmittel-Gabe auf einen Kreatinin-Anstieg um ≥ 25 % während des stationären Aufenthaltes ermittelt. Der Einsatz von jodhaltigem Kontrastmittel hatte im Vergleich zur Gefäßdarstellung ohne Kontrastmittel keinen signifikanten Einfluss (OR = 1.78 [95 % KI 0.69-4.6], *p* = .23, Tabelle 13). Dagegen waren eine anamnestisch bekannte Herzinsuffizienz, ein höheres Lebensalter und eine zumindest moderate Nierenfunktionsstörung bei Aufnahme unabhängige Einflussfaktoren für einen stationären Kreatinin-Anstieg ≥ 25 % (Tabelle 13). Patienten mit einer vorbekannten Herzinsuffizienz hatten im Vergleich zu Patienten ohne eine Herzinsuffizienz ein erhöhtes Risiko, stationär eine relevante Abnahme der Nierenfunktion zu erleiden. Das Alter erhöhte das Risiko für einen Kreatinin-Anstieg um ≥ 25 % ebenfalls. Patienten mit einer initial zumindest moderat eingeschränkten Nierenfunktion bei Aufnahme hatten ein geringeres Risiko, eine Verschlechterung der Nierenfunktion um ≥ 25 % zu erleiden im Vergleich zu denjenigen, deren Nierenfunktion zum Aufnahmezeitpunkt nicht oder höchstens gering

eingeschränkt (eGFR > 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) war. Bei Patienten mit Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % und initialer eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ergab die multivariate Analyse keinen Zusammenhang zwischen einem Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % und dem Einsatz von jodhaltigem Kontrastmittel im Vergleich zu Schlaganfallpatienten ohne Kontrastmittelgestützte Gefäßdarstellung.

**Tabelle 13.** Einflussfaktoren für einen Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % bei 442 Schlaganfallpatienten mit serieller Bestimmung der Nierenfunktion.

	<i>p</i>	OR	95 % Konfidenzintervall
Alter (pro Lebensjahr)	<b>.04</b>	<b>1.03</b>	<b>1.00 - 1.07</b>
Geschlecht	.80	1.11	0.51 - 2.38
Kontrastmittel-Gabe im stationären Verlauf			
Keine (TOF-MRA)	.46	1	
Gadolinium	.39	2.14	0.38 - 2.12
Mind. 1x jodhaltiges Kontrastmittel	.23	1.78	0.69 - 4.60
Diabetes mellitus	.07	2.02	0.94 - 4.32
Herzinsuffizienz	<b>.01</b>	<b>3.34</b>	<b>1.29 - 8.15</b>
Moderate Nierenfunktionsstörung <sup>a</sup> bei Aufnahme	<b>.01</b>	<b>0.32</b>	<b>0.13 - 0.78</b>

R<sup>2</sup> = 0.88 (Hosmer & Lemeshow), 0.042 (Cox & Snell), 0.101 (Nagelkerke). Model  $\chi^2(7) = 18.76$ , *p* = .009.

<sup>a</sup> eGFR < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

### 3.5. Nierenfunktionsstörung und Mortalität nach Schlaganfall

Im Folgenden wurde untersucht, ob die Ein-Jahres-Mortalität nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit einer initial bestehenden Nierenfunktionsstörung oder einer im stationären Verlauf auftretenden Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  %) assoziiert war. Bei 149 (18.8 %) von 791 Schlaganfallpatienten lagen keine Informationen über den Überlebensstatus ein Jahr nach Akutereignis vor, sodass diese Patienten aus der Subgruppenanalyse ausgeschlossen wurden. Um einen Selektionsbias zu überprüfen, wurde die ausgeschlossene Kohorte mit den analysierten 642 Patienten verglichen. Bei den Patienten mit unbekanntem Überlebensstatus lag häufiger eine anamnestiche Herzinsuffizienz vor als bei denjenigen mit bekanntem Vitalstatus. Darüber hinaus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 14).

**Tabelle 14.** Basisparameter von 791 Schlaganfallpatienten gemäß Vitalstatus ein Jahr nach dem Akutereignis.

	Bekannter Überlebensstatus bei 1-Jahres-Follow-Up		<i>p</i>
	Ja ( <i>n</i> = 642)	Nein ( <i>n</i> = 149)	
Alter in Jahren, median, [IQR]	73 [63-80]	72 [59-79]	.10
Geschlecht, weiblich, % ( <i>n</i> )	47.2 (303)	49.0 (73)	.69
Campus			.43
Virchow-Klinikum, % ( <i>n</i> )	57.9 (372)	54.4 (81)	
Benjamin Franklin, % ( <i>n</i> )	42.1 (270)	45.6 (68)	
Index-Schlaganfall			.16
Ischämischer Schlaganfall, % ( <i>n</i> )	78.0 (501)	83.2 (124)	
Transitorisch Ischämische Attacke, % ( <i>n</i> )	22.0 (141)	16.8 (25)	
NIHSS score bei Aufnahme, median, [IQR]	3 [1-8]	4 [1-10]	.51
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren und -erkrankungen</b>			
Arterielle Hypertonie, % ( <i>n</i> )	76.0 (488)	69.1 (103)	.08
Diabetes mellitus, % ( <i>n</i> )	24.0 (154)	21.5 (32)	.52
Hyperlipoproteinämie, % ( <i>n</i> )	31.8 (204)	33.6 (50)	.68
Vorhofflimmern, % ( <i>n</i> )	25.7 (163)	26.2 (39)	.91
Herzinsuffizienz, % ( <i>n</i> )	7.5 (48)	12.8 (19)	<b>.04</b>
Koronare Herzerkrankung, % ( <i>n</i> )	16.5 (106)	20.8 (31)	.21
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, % ( <i>n</i> )	4.5 (29)	5.4 (8)	.66
Nikotinkonsum, % ( <i>n</i> )	21.5 (138)	19.5 (29)	.58
Niereninsuffizienz in der Anamnese, % ( <i>n</i> )	9.8 (63)	14.8 (22)	.08
<b>Nierenfunktion bei Aufnahme</b>			
Moderate Nierenfunktionsstörung <sup>a</sup> , % ( <i>n</i> )	26.9 (173)	28.2 (42)	.76
eGFR bei Aufnahme, mg/dl, median [IQR]	75.2 [58.6-88.9]	77.7 [57.6-92.2]	.41
Kreatinin-Anstieg ≥ 25 %, % ( <i>n</i> ) <sup>b</sup>	7.7 (28/362)	6.3 (5/80)	.65
<b>Gefäßpathologie der hirnversorgenden Gefäße</b>			
Symptomatische Gefäßpathologie, % ( <i>n</i> )	43.3 (278)	45.0 (67)	.71
Ausschließlich asymptomatische Gefäßpathologie, % ( <i>n</i> )	10.6 (68)	13.4 (20)	.44

<sup>a</sup> eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. <sup>b</sup> n = 442.

Insgesamt verstarben 107 (16.7 %) von 642 Schlaganfallpatienten innerhalb des ersten Jahres nach dem Akutereignis. Die im Verlauf verstorbenen Schlaganfallpatienten waren bei stationärer Aufnahme nach dem Index-Schlaganfall im Vergleich zu den Überlebenden signifikant älter, klinisch deutlich schwerer betroffen und es bestanden häufiger Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, eine pAVK und eine Herzinsuffizienz (Tabelle 15). Bei 98 (91.6 %) der verstorbenen Patienten war das Index-Ereignis ein ischämischer Schlaganfall, während von den nach einem Jahr Überlebenden 403 (75.3 %) Patienten einen ischämischen Schlaganfall und 132 (24.7 %) Patienten eine TIA erlitten hatten ( $p < .01$ ). Bei den innerhalb eines Jahres nach dem Index-Schlaganfall verstorbenen Patienten war der Anteil der Patienten mit initial zumindest moderater Nierenfunktionsstörung ( $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) höher als bei den Überlebenden (43.0 % vs. 23.7 %,  $p < .01$ ). Ebenso wiesen im Verlauf verstorbene Schlaganfallpatienten häufiger eine relevante Verschlechterung ihrer Nierenfunktion gemäß eines Kreatinin-Anstiegs um  $\geq 25$  % während der stationären Behandlung auf (16.7 % vs. 4.8 %,  $p < .01$ ). Symptomatische Gefäßpathologien und eine ausschließlich asymptomatische Gefäßpathologie der extra- oder intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße fanden sich bei Aufnahme signifikant häufiger bei Patienten, die im Verlauf verstarben, ein Nikotinkonsum hingegen seltener (Tabelle 15).

**Tabelle 15.** Basisparameter von 642 Schlaganfallpatienten gemäß Vitalstatus ein Jahr nach dem Akutereignis.

	Verstoben innerhalb eines Jahres		<i>p</i>
	Ja ( <i>n</i> = 107)	Nein ( <i>n</i> = 535)	
Alter in Jahren, median, [IQR]	81 [74-86]	72 [61-78]	< .01
Geschlecht, weiblich, % ( <i>n</i> )	60.7 (65)	44.5 (238)	< .01
Campus			.28
Virchow-Klinikum, % ( <i>n</i> )	62.6 (67)	57.0 (305)	
Benjamin Franklin, % ( <i>n</i> )	37.4 (40)	43.0 (230)	
Index-Schlaganfall			< .01
Ischämischer Schlaganfall, % ( <i>n</i> )	91.6 (98)	75.3 (403)	
Transitorisch Ischämische Attacke, % ( <i>n</i> )	8.4 (9)	24.7 (132)	
NIHSS score bei Aufnahme, median, [IQR]	12 [6-17]	3 [1-6]	< .01
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren und -erkrankungen</b>			
Arterielle Hypertonie, % ( <i>n</i> )	78.5 (84)	75.5 (404)	.51
Diabetes mellitus, % ( <i>n</i> )	31.8 (34)	22.4 (120)	.04
Vorhofflimmern, % ( <i>n</i> )	49.5 (53)	20.9 (112)	< .01
Herzinsuffizienz, % ( <i>n</i> )	13.1 (14)	6.4 (34)	.02
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, % ( <i>n</i> )	9.3 (10)	3.6 (19)	.01
Nikotinkonsum a, % ( <i>n</i> )	10.3 (11)	23.7 (127)	< .01
Niereninsuffizienz in der Anamnese, % ( <i>n</i> )	15.0 (16)	8.8 (47)	.05
<b>Nierenfunktion bei Aufnahme</b>			
Moderate Nierenfunktionsstörung <sup>b</sup> , % ( <i>n</i> )	43.0 (46)	23.7 (127)	< .01
eGFR, mg/dl, median [IQR]	67.9 [45.9-81.3]	76.6 [60.8-89.9]	< .01
Kreatinin-Anstieg ≥ 25 %, % ( <i>n</i> = 362 <sup>c</sup> )	16.7 (15/90)	4.8 (13/272)	< .01
<b>Gefäßpathologie in der Gefäßdarstellung bei Aufnahme</b>			
Symptomatische Gefäßpathologie, % ( <i>n</i> )	74.8 (80)	37.0 (198)	< .001
Ausschließlich asymptomatische Gefäßpathologie, % ( <i>n</i> )	10.6 (53)	10.4 (15)	.96

<sup>a</sup> Anamnestisch angegebener aktueller oder ehemaliger Nikotinkonsum. <sup>b</sup> eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> bei Aufnahme; <sup>c</sup> die untersuchte Subgruppe erfüllte folgende Kriterien: 1) Information zum Ein-Jahres-Überleben vorhanden, 2) mind. eine Kontrolle der Nierenfunktion vorhanden.

Bei 642 Schlaganfallpatienten mit bekanntem Vitalstatus erhöhte das Vorliegen einer symptomatischen arteriellen Gefäßpathologie bei stationärer Aufnahme aufgrund des Index-Schlaganfalls die Sterblichkeit im ersten Jahr nach dem Akutereignis um das 3.8-fache im Vergleich zu Patienten ohne symptomatische Gefäßpathologie (Tabelle 16). Das alleinige Vorliegen einer asymptomatischen Gefäßpathologie erhöhte die Sterblichkeit im Vergleich zu den Patienten ohne (a)symptomatische Gefäßpathologie nicht. Ein bekanntes Vorhofflimmern erhöhte die Sterblichkeit um das 1.8-fache, während ein bekannter Diabetes mellitus die Sterblichkeit um das 1.5-fache erhöhte. Das Alter erhöhte das Risiko, ein Jahr nach Akutereignis zu versterben, um das 1.05-fache pro Lebensjahr. Eine zumindest moderate Nierenfunktionseinschränkung bei Aufnahme (eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) war im Gegensatz dazu nicht mit der Ein-Jahres-Mortalität assoziiert.

**Tabelle 16.** Einflussfaktoren auf die Ein-Jahres-Mortalität nach ischämischem Schlaganfall oder TIA unter Berücksichtigung von 642 Patienten mit bekanntem Vitalstatus.

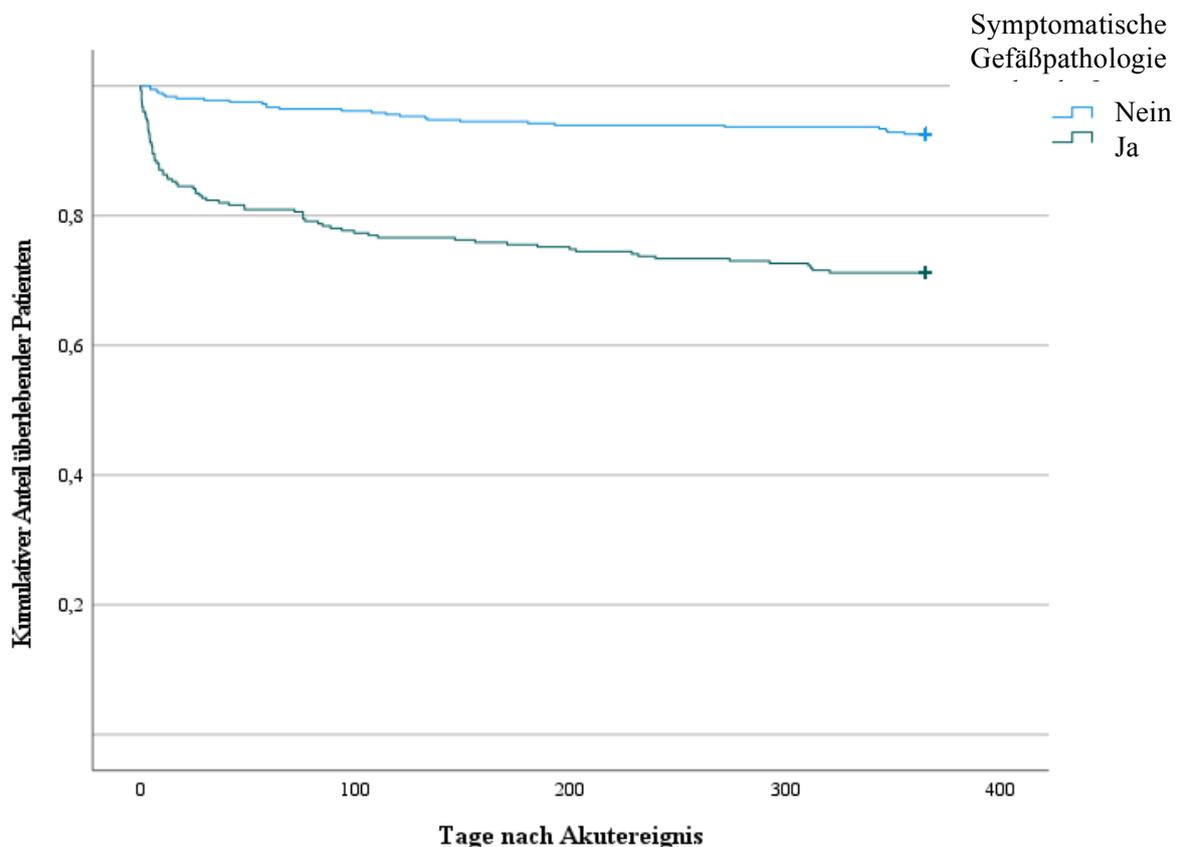
Variable	<i>p</i>	HR	95 % Konfidenzintervall
Alter (pro Lebensjahr)	<b>&lt;.001</b>	<b>1.05</b>	<b>1.03 - 1.07</b>
Geschlecht	.51	0.87	0.58 - 1.32
Moderate Nierenfunktionsstörung bei Aufnahme <sup>a</sup>	.91	1.03	0.68 - 1.56
Diabetes mellitus	.05	1.52	1.00 - 2.29
Vorhofflimmern	<b>.006</b>	<b>1.79</b>	<b>1.19 - 2.72</b>
Symptomatische Gefäßpathologie <sup>b</sup>	<b>&lt;.001</b>	<b>3.83</b>	<b>2.45 - 5.98</b>
Asymptomatische Gefäßpathologie <sup>b</sup>	.29	1.25	0.83 - 1.89

Model  $\chi^2(7) = 118.69, p < .001$ . <sup>a</sup> eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. <sup>b</sup> Unter Gefäßpathologie sind Gefäßstenosen und -verschlüsse zusammengefasst.

Für Patienten mit und ohne symptomatische Gefäßpathologie der hirnversorgenden Gefäße bei stationärer Aufnahme wurden die Überlebensraten anhand einer Kaplan-Meier-Kurve verglichen (Abbildung 3). Während 80 (28.8 %) von 278 Patienten mit symptomatischer Gefäßpathologie im ersten Jahr nach dem Index-Schlaganfall verstarben, lag der Anteil der verstorbenen Schlaganfallpatienten, die keine symptomatische Gefäßpathologie aufwiesen bei 27 (7.4 %) von 364 Patienten. Dieser Unterschied war gemäß Log-Rank-Test signifikant ( $\chi^2(1) = 55.12, p < .001$ ).

Insgesamt 90 (24.9 %) der 362 Schlaganfallpatienten mit mindestens zwei stationären laborchemischen Kontrollen der Nierenfunktion (und einem bekannten Vitalstatus nach einem Jahr) verstarben innerhalb eines Jahres nach dem Index-Schlaganfall (Tabelle 17). Bei 28

(7.7 %) dieser 362 Schlaganfallpatienten lag ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  vor, von denen 15 (53.6 %) innerhalb eines Jahres verstarben. In der Kohorte der Schlaganfallpatienten ohne Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  während des stationären Aufenthaltes verstarben 75 (22.5 %) von 334 Patienten (Abbildung 4). Gemäß Log-Rank-Test zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied ( $\chi^2(1) = 16.69, p < .001$ ). Die multivariate Analyse ergab, dass das Sterberisiko innerhalb eines Jahr um das 2.3-fache höher war, sofern stationär ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  auftrat (Tabelle 17). Ebenso erhöhte eine bei stationärer Aufnahme bestehende symptomatische Gefäßpathologie in der initialen Gefäßdarstellung und ein höheres Lebensalter das Sterberisiko innerhalb des ersten Jahres nach dem Index-Schlaganfall (Tabelle 17).

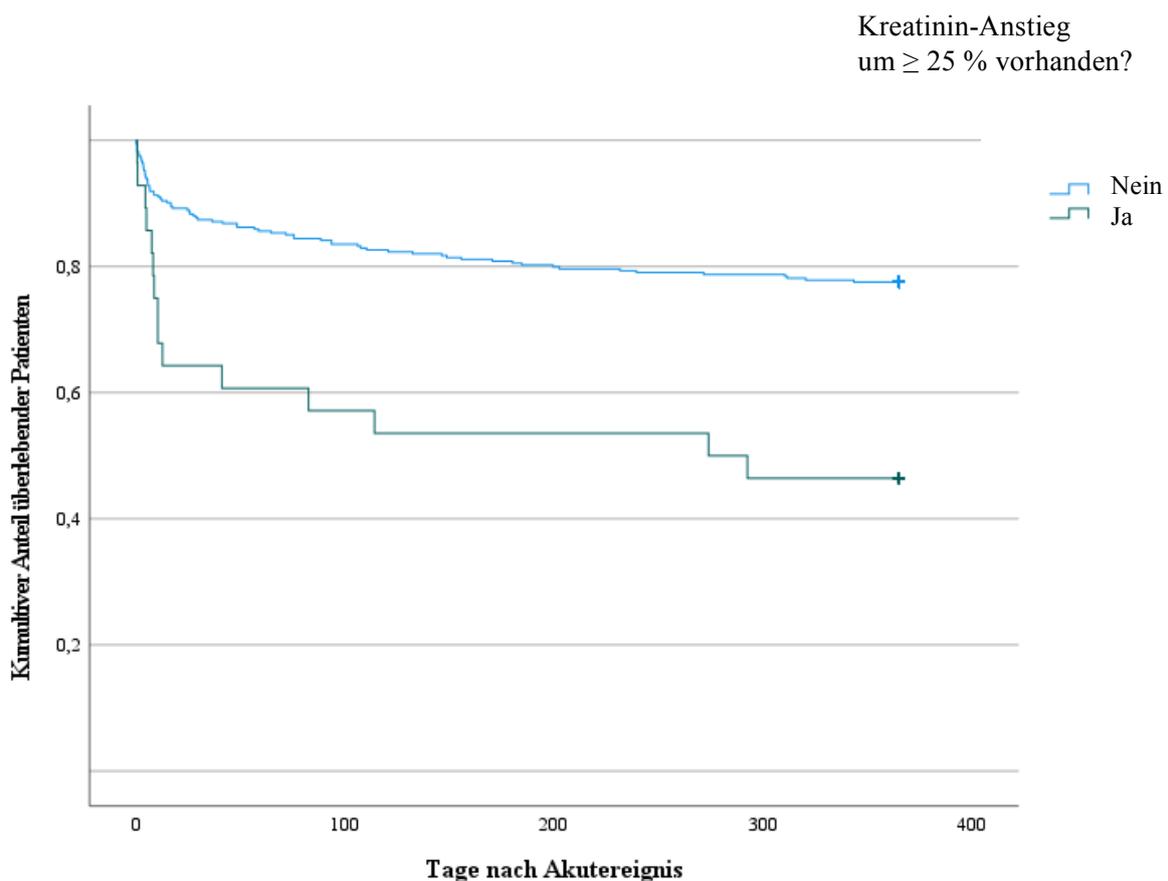


**Abbildung 3.** Vitalstatus von 642 Schlaganfallpatienten mit oder ohne symptomatische Gefäßstenose und/oder -verschluss der hirnversorgenden Gefäße in der initialen Gefäßdarstellung bei stationärer Aufnahme aufgrund des Index-Schlaganfalls.

**Tabelle 17.** Einflussfaktoren auf die Ein-Jahres-Mortalität nach ischämischem Schlaganfall oder TIA bei 362 Patienten mit serieller Nierenfunktionsbestimmung und bekanntem Vitalstatus.

Variable	<i>p</i>	HR	95 % Konfidenzintervall
Alter	< .01	<b>1.04</b>	<b>1.02 - 1.06</b>
Geschlecht	.34	0.81	0.52 - 1.26
Kreatinin-Anstieg $\geq 25$ %	< .01	<b>2.30</b>	<b>1.31 - 4.05</b>
Diabetes mellitus	.51	1.16	0.74 - 1.82
Vorhofflimmern	.10	1.48	0.93 - 2.36
Symptomatische Gefäßpathologie <sup>a</sup>	< .01	<b>2.86</b>	<b>1.74 - 4.70</b>
Asymptomatische Gefäßpathologie <sup>a</sup>	.18	1.36	0.87 - 2.13

Model  $\chi^2(7) = 74.64$ ,  $p < .001$ . <sup>a</sup> Unter Gefäßpathologie sind Gefäßstenosen und -verschlüsse zusammengefasst.



**Abbildung 4.** Vitalstatus von 362 Patienten mit und ohne Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % im stationären Verlauf aufgrund des Index-Schlaganfalls.

## 4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven Kohortenstudie unter Einschluss von 791 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall oder TIA, die im Jahr 2015 in der Neurologischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin stationär behandelt wurden. Mit einem medianen Alter von 73 Jahren (IQR 62-80 Jahre) bei Aufnahme und 48 % weiblichen Patientinnen entspricht die Alters- und Geschlechterverteilung der typischerweise beobachtbaren Verteilung für Schlaganfallpatienten (Tabelle 1) (58).

### 4.1. Häufigkeit einer Nierenfunktionsstörung bei Schlaganfallpatienten

Die beobachtete Prävalenz einer zumindest moderat eingeschränkten Nierenfunktion bei stationärer Aufnahme (eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) von 27 % entspricht den Ergebnissen einer Meta-Analyse unter Berücksichtigung von zehn zumeist retrospektiven Beobachtungsstudien, die Prävalenzen zwischen 22 % und 42 % berichtet (58). Die variierenden Prävalenzen der Nierenfunktionsstörung begründen sich in Teilen durch unterschiedliche Formeln zur Berechnung der eGFR, wie eine weitere Meta-Analyse unter Einschluss von drei prospektiven und sieben retrospektiven Schlaganfallstudien verdeutlicht (47). Eine zumindest moderate Nierenfunktionsstörung bei stationärer Aufnahme lag in der untersuchten Schlaganfallkohorte häufiger bei Patienten mit höherem Lebensalter, weiblichem Geschlecht sowie mit einer anamnestisch bekannten arteriellen Hypertonie, einem Diabetes mellitus, einer Herzinsuffizienz, einem Vorhofflimmern, einer KHK und einer CNI vor (Tabelle 6).

Ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % im Verlauf der stationären Behandlung des Index-Schlaganfalls wurde bei 7.5 % der 442 Patienten beobachtet, die während des stationären Aufenthaltes mindestens zwei Bestimmungen des Kreatinin-Werts erhielten (Tabelle 8). In vergleichbaren Studien zur Häufigkeit eines Kontrastmittel-assoziierten akuten Nierenschadens wurde ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % bei 2-15 % der Patienten beobachtet (59-62), die Prävalenz variierte dabei in Abhängigkeit der eingangs gemessenen Nierenfunktion (63). In der vorliegenden Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen initialer Nierenfunktion und der Prävalenz eines Kreatinin-Anstiegs um 25 % beobachtet werden, jedoch nicht im Sinne einer direkten Korrelation (Tabelle 13). Vermutlich trägt die geringe Fallzahl an Patienten mit einem Kreatinin-Anstiegs um 25 % zu dem in dieser Arbeit beobachteten inversen Verhältnis bei.

In der vorliegenden Arbeit war ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  im stationären Verlauf mit einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, einem Diabetes mellitus und einem höheren Lebensalter assoziiert (Tabelle 8). Eine gemäßige Eigenanamnese bekannte CNI wiesen rund 11 % aller Schlaganfallpatienten auf, wobei 55 % dieser Patienten initial eine zumindest moderat reduzierte Nierenfunktion ( $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) aufwiesen inklusive von 26 % mit einer hochgradig reduzierten Nierenfunktion ( $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ).

#### 4.2. Pathologie der hirnversorgenden Arterien bei Nierenfunktionsstörung bei Aufnahme

Die Prävalenz einer als symptomatisch eingestuften Gefäßpathologie der intra- und/oder extrakraniellen hirnversorgenden Arterien lag gemäß der initialen zerebralen Bildgebung bei 43 %. Eine als asymptomatisch eingestufte Gefäßpathologie fand sich bei 24 % aller Schlaganfallpatienten, wobei 11 % ausschließlich eine asymptomatische Gefäßpathologie aufwiesen (Tabelle 2).

Die Häufigkeit intrakranieller arterieller Stenosen oder Verschlüsse bei Schlaganfallpatienten mit Nierenfunktionsstörung ist bis dato nur selten beschrieben worden (38), erscheint jedoch im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht zu sein (64-66). Die angewandte Methodik zur Erfassung von Gefäßstenosen variiert, was den Vergleich zu berichteten Prävalenzen erschwert (38, 67). Eine prospektive Beobachtungstudie an 1368 Patienten mit TIA oder minor stroke (definiert als initialer NIHSS score  $\leq 3$  Punkte) fand wie in der vorliegenden Arbeit bei 11 % der Patienten ausschließlich eine asymptomatische Gefäßstenose (68).

Ein Zusammenhang zwischen einer Nierenfunktionsstörung und zerebralen Gefäßpathologien bei ischämischen Schlaganfallpatienten erscheint plausibel, da Nierenfunktionsstörungen die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie, einer Dyslipidämie und atherosklerotischer Plaques der hirnversorgenden Gefäße begünstigen (34). Es gibt Hinweise, dass schon die frühe Phase der Nierenfunktionsstörung, die weder klinisch noch anhand des Kreatinin-Werts auffällt, die Entwicklung atherosklerotischer Plaques der hirnversorgenden Gefäße begünstigt (69-71). Als Ursache für atherosklerotisch bedingte intrakranielle arterielle Kalzifikationen bei chronischer Nierenfunktionsstörung werden zudem eine Urämie, proinflammatorische Zytokine und ein veränderter Calcium-Phosphat-Haushalt diskutiert (72).

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit CNI ein höheres Schlaganfallrisiko und vermehrt intrakranielle arterielle Stenosen aufweisen (73, 74). Ähnliche Hinweise liefern die vorliegenden Ergebnisse der Arbeit, nach denen eine vorbekannte CNI mit einem 2.5-fach erhöhten Risiko für das Vorliegen einer asymptomatischen Gefäßpathologie assoziiert war

(Tabelle 5). Eine bei stationärer Aufnahme bestehende zumindest moderat eingeschränkte Nierenfunktion fand sich häufiger in der Patientengruppe mit symptomatischer Gefäßpathologie im Vergleich zu Patienten ohne Gefäßpathologie, stellte aber keinen unabhängigen Prädiktor für das Vorliegen einer symptomatischen Gefäßpathologie dar (Tabelle 4).

In der vorliegenden Arbeit war eine symptomatische Gefäßpathologie mit dem Bestehen von Vorhofflimmern assoziiert, der häufigsten Ursache von kardio-embolisch bedingten ischämischen Schlaganfällen (72), während eine Hyperlipoproteinämie dieses Risiko signifikant verringerte (Tabelle 4), was mutmaßlich auf den protektiven Effekt einer medikamentösen Therapie mit einem Statin zurückzuführen sein könnte, was jedoch anhand der eigenen Datenbank nicht belegt werden kann.

#### 4.3. Kontrastmittel-assoziierte Nephropathie bei Schlaganfallpatienten

Bei 442 (56 %) der 791 Schlaganfallpatienten erfolgte im Rahmen des stationären Aufenthaltes des Index-Schlaganfalls eine zumindest einmalige Kontrolle der Nierenfunktionswerte, wobei 287 (65 %) dieser Patienten zuvor ein jodhaltiges Kontrastmittel erhalten hatten. Die Patientengruppe mit Kontrolle der Nierenfunktionswerte war im Vergleich zu den Patienten ohne Nierenwertkontrolle signifikant älter, wies häufiger einen ischämischen Schlaganfall (und keine TIA) und häufiger ein schwereres neurologisches Defizit bei Aufnahme, eine schlechtere initiale Nierenfunktion und vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. In Summe wurde bei 66 % der 468 Patienten, die stationär jodhaltiges Kontrastmittel erhielten, eine Kontrolle der Nierenfunktionswerte durchgeführt. Zudem erhielten 44 % der 323 Patienten ohne Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels stationär eine Kontrolle der Nierenfunktionswerte.

Bei rund 8 % der 442 Schlaganfallpatienten mit Kontrolle der Nierenfunktionswerte zeigte sich eine relevante Verschlechterung der Nierenfunktion im Form eines Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  (Tabelle 8). Ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  war gemäß multivariater Analyse mit dem Patientenalter und einer bekannten Herzinsuffizienz assoziiert (Tabelle 13). Die multivariable Analyse ergab zudem, dass Patienten mit initial bestehender zumindest moderater Nierenfunktionsstörung ein geringeres Risiko hatten, einen Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  zu erleiden. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist, dass Patienten mit bereits moderat eingeschränkter Nierenfunktion seltener eine weitere Verschlechterung des Kreatinin-Werts um 25 % erleiden, was den Ergebnissen einer prospektiven Kohortenstudie entspricht (59).

Patienten, die im stationären Verlauf kein Kontrastmittel erhielten, wiesen bei Aufnahme signifikant häufiger pathologisch erhöhte Nierenfunktionsparameter auf im Vergleich zu Patienten, die mindestens einmalig jodhaltiges Kontrastmittel erhielten (Tabelle 9). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass der Einsatz der TOF-MRA bevorzugt bei Patienten mit bekannter Nierenfunktionsstörung erfolgte, da eine bekannte CNI ein Risikofaktor für die Entwicklung eines kontrastmittel-assoziierten akuten Nierenschadens ist (75). Dies unterstützend war in der Analyse dieser Arbeit etwa ein Viertel der Patienten mit Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  an einer CNI vorerkrankt. Im Vergleich dazu wiesen nur 15 % der Patienten ohne Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  anamnestische eine CNI auf (Tabelle 8).

Die vorliegenden Analysen zeigen, dass Patienten, die im Rahmen der Gefäßdarstellung jodhaltiges Kontrastmittel erhielten, kein signifikant erhöhtes Risiko für eine relevante Zunahme der Nierenfunktionsstörung aufwiesen im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich eine Gefäßdarstellung mittels TOF-MRA (ohne Einsatz von Kontrastmittel) erhielten (Tabelle 9). Hierbei ist allerdings ein Selektionsbias zu berücksichtigen, da Patienten mit bekannter CNI mutmaßlich häufiger einer MRT anstelle einer CT-Untersuchung mit Kontrastmittel-Gabe unterzogen wurden, wie auch in anderen Studien gezeigt wurde (43, 55). Auch bei Patienten mit zweimaliger oder mindestens dreimaliger Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels im stationären Aufenthalt war ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  nicht signifikant häufiger zu beobachten als bei Patienten mit einmaliger jodhaltiger Gefäßdarstellung (Tabelle 11).

Die in der vorliegenden Studie beobachtete Prävalenz einer Nierenfunktionsstörung nach Kontrastmittel-Gabe von rund 9 % (Tabelle 9) ist konsistent zu den in der Literatur berichteten Häufigkeiten. Im Vergleich zu der Patientengruppe mit kontrastmittelfreier Gefäßdarstellung zeigte sich nach Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels in dieser Arbeit numerisch zwar etwa doppelt so häufig ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$ , jedoch in der multivariablen Analyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  und einer Kontrastmittel-Exposition (Tabelle 13).

Mehrere publizierte Studien zeigen, dass das Risiko der Entwicklung einer kontrastmittel-assoziierten akuten Nierenschädigung nach intravenöser Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel insgesamt gering ist, wobei Prävalenzen von 2-5 % berichtet wurden (47, 59). Eine Meta-Analyse, die 14 nicht randomisierte Studien mit insgesamt 5727 akuten Schlaganfallpatienten mit CT-A und 981 Schlaganfallpatienten mit kontrastloser Gefäßdarstellung einschloss, zeigte, dass sich die Rate akuter Nierenschäden nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne Anwendung eines jodhaltigen Kontrastmittels unterschied (47). Die Häufigkeit einer

Dialyse nach Kontrastmittel-Gabe lag in dieser Studie bei 0.07 % (47). In der vorliegenden Arbeit wurde eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit der Notwendigkeit einer Dialyse bei 0.1 % der initial nicht dialysepflichtigen Schlaganfallpatienten nach Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel dokumentiert.

Von einigen Autoren wurde die Inzidenz, klinische Bedeutung und sogar die Existenz des Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenschadens in Frage gestellt (59, 76-79). In der klinischen Praxis erfolgt die Akutdiagnostik bei Schlaganfallpatienten mit einem Symptombeginn innerhalb von 24 Stunden regelhaft in Unkenntnis des aktuellen Serum-Kreatinins, da die Laboranalyse einen (für das klinische Outcome) relevanten Zeitverlust bei möglicher Indikation für eine mechanische Rekanalisation bedeuten würde. Die Gefäßdarstellung erfolgt dabei in den meisten Schlaganfallzentren regelhaft mittels CT-A. In der aktuellen Leitlinie „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie findet sich keine Empfehlung dafür, die Durchführung der Akutdiagnostik von einer bestehenden Nierenfunktionseinschränkung abhängig zu machen (12). Die Ergebnisse dieser Arbeit rechtfertigen den in der klinischen Praxis etablierten Einsatz eines jodhaltigen Kontrastmittels in der Akutdiagnostik auch in Unkenntnis der Nierenfunktion, sofern sich aus einer nachgewiesenen Gefäßpathologie eine klinische Konsequenz im Sinne einer mechanischen Rekanalisation ergeben würde.

#### 4.3. Nierenfunktionsstörung bei Aufnahme und Ein-Jahres-Mortalität nach Schlaganfall

In der untersuchten Schlaganfallkohorte zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Ein-Jahres-Mortalität und dem Bestehen einer Nierenfunktionsstörung bei stationärer Aufnahme. So war ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls als unabhängiger Prädiktor für das Ein-Jahres-Überleben anzusehen (Tabelle 17). Patienten, die im stationären Verlauf einen Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  aufwiesen, überlebten nur zu 46 % das erste Jahr nach dem Akutereignis, während die Überlebensrate von Patienten ohne stationären Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  bei 77 % lag. Im Gegensatz dazu war die bei Aufnahme erfasste Nierenfunktion kein Einflussfaktor für die Ein-Jahres-Mortalität (Tabelle 16), was die Bedeutung einer seriellen Bestimmung der Nierenfunktion unterstreicht.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kam eine Meta-Analyse unter Berücksichtigung von sechs Beobachtungsstudien mit rund 4.5 Millionen Patienten mit ischämischem Schlaganfall. Darin war das Auftreten eines akuten Nierenversagens nach dem Akutereignis, definiert als

Kreatinin-Anstieg um 0.3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden oder um das 1.5-fache des Ausgangswertes, mit einem zweifach erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (27).

Die vorliegenden Ergebnisse ergänzen den aktuellen Erkenntnisstand zur prognostischen Bedeutung der Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall. In der aktuellen Literatur wurde bisher vornehmlich die Auswirkung der bei Aufnahme ermittelten eGFR auf die Mortalität untersucht. Mehrere Autoren berichten einen Zusammenhang einer reduzierten eGFR bei Aufnahme mit dem reduzierten Kurzzeit – sowie Langzeitüberleben bei Schlaganfallpatienten (80-82). In einer registerbasierten retrospektiven Analyse an über 50.000 Schlaganfallpatienten war das Mortalitätsrisiko ein Jahr nach dem Schlaganfall um das 1.4-fache erhöht für Patienten mit initialer eGFR von 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, und um das 2.6-fache für Patienten mit eGFR < 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> im Vergleich zu Patienten mit einer eGFR > 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> bei Aufnahme (83). Dieser Zusammenhang konnte in der multivariablen Analyse der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden, mutmaßlich bedingt durch die im Vergleich limitierte Fallzahl. Die im ersten Jahr nach dem Index-Schlaganfall verstorbenen Patienten wiesen im Vergleich zu den Überlebenden bei Aufnahme jedoch eine signifikant erniedrigte mediane eGFR (68 vs. 77 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) und signifikant häufiger eine zumindest moderate Nierenfunktionsstörung auf (43 % vs. 23 %).

Es ist zu beachten, dass die eGFR ein volatiler Parameter ist, der vielfältigen Einflüssen unterliegt. Dieser Umstand erklärt möglicherweise, warum in der vorliegenden Arbeit zwar der Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % als robuster Parameter, nicht aber die eGFR bei Aufnahme bzw. die moderate Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), die Mortalität beeinflusste (84).

Angesichts des erhöhten Mortalitätsrisikos bei Schlaganfallpatienten mit einem stationären Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25$  % kommt der Analyse diesbezüglicher Risikofaktoren eine besondere Bedeutung zu. In vorherigen Studien konnten ein vorbestehender Diabetes mellitus, das Alter und eine eingangs bereits reduzierte Nierenfunktion als begünstigende Faktoren für ein (kontrastmittel-assoziierten) akuten Nierenschaden identifiziert werden (45, 85). Li et al. verstehen die kontrastmittel-assoziierte Nierenfunktionsstörung als einen Surrogatmarker, der die Multimorbidität eines Patienten widerspiegelt (86).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer Meta-Analyse, die sechs Studien an über 10.000 ischämischen Schlaganfallpatienten beinhaltete, zeigte die vorliegende Arbeit, dass ein Diabetes mellitus mit einem erhöhten Risiko im ersten Jahr nach einem Schlaganfall zu versterben assoziiert war (87). Die Ein-Jahres-Mortalität korrelierte laut den Daten dieser

Arbeit zudem mit dem Vorliegen einer symptomatischen Gefäßpathologie der hirnversorgenden Gefäße in der initialen Gefäßdarstellung (Tabelle 15 und 16). Es zeigte sich außerdem ein Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und der Ein-Jahres-Mortalität, der vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass kardiale Embolien als eine Hauptursache für symptomatische Gefäßverschlüsse anzusehen sind. Eine Assoziation von Vorhofflimmern mit einer erhöhten Mortalität nach Schlaganfall ist hinlänglich bekannt.

#### 4.4. Limitationen

In der vorliegenden Arbeit wurde die Nierenfunktion mittels Serum-Kreatinin bzw. der daraus im Labor berechneten eGFR bei Aufnahme bestimmt. Die Reliabilität einer einmaligen eGFR-Messung zur Bestimmung der Nierenfunktion als prognostischem Parameter ist diskutabel, da beispielsweise Schwankungen des Blutdrucks, Infektionen oder eine Exsikkose zu einer Beeinflussung des Kreatinin- bzw. eGFR-Wertes führen können. Ebenso wurden präventive Maßnahmen zur Stabilisierung der Nierenfunktion während des stationären Aufenthaltes nicht in der Datenbank dokumentiert, beispielsweise eine gezielte Hydrierung oder die Gabe von N-Acetylcystein vor einer weiteren Kontrastmittel-Exposition. Zudem wurden die Osmolarität sowie das absolute Volumen des verabreichten Kontrastmittels im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht erfasst.

In der vorliegenden Studie wurde wie zumeist in der Literatur das Kriterium des Kreatinin-Anstiegs um  $\geq 25\%$  gewählt, um die im Verlauf entwickelte relevante Nierenfunktionsstörung abzubilden (20, 21). Im Gegensatz zu den meisten Studien wurde hier jedoch kein einheitliches Zeitkriterium berücksichtigt, da der Messzeitpunkt des zweiten Nierenwertes nicht standardisiert war. Während der Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  in der Literatur als reliables Kriterium zur Abbildung einer Nierenfunktionsveränderung im Rahmen einer vermuteten Kontrastmittel-assoziierten Nierenfunktionsstörungen gilt, wurden auch eine Proteinurie bzw. Albuminurie als sensitivere Marker für den realen glomerulären Schaden diskutiert (88). Eine Analyse der Nierenfunktion mittels 24h-Urin-Sammlung hinsichtlich Proteinurie oder Albuminurie würde eine noch robustere Einschätzung der Nierenfunktion darstellen, lag jedoch in der Datenbasis nicht vor, wobei die diesbezügliche Erhebung in der Praxis aufwändig ist. Eine Verlaufsbestimmung des Kreatins lag bei 422 (55.9 %) der 791 Patienten vor, wobei sich Patienten mit wiederholter Messung der Nierenfunktionsparameter und Patienten mit nur einmaliger Messung wie beschrieben unterschieden, sodass ein gewisser Selektionsbias anzunehmen ist.

Das Vorliegen von Stenosen bzw. Verschlüssen der extra- und intrakraniellen Gefäße wurde in der vorliegenden Arbeit anhand der in den neuroradiologischen Untersuchungsbefunden beschriebenen Gefäßpathologien in der initialen CT-A bzw. MR-A erfasst, wobei der Stenosegrad in Abhängigkeit der bildgebenden Modalität geringfügig variiert (67). Die erfassten Gefäßpathologien sind zudem nicht ausschließlich atherosklerotisch bedingt, da (rekanalisierte) Embolien, Dissektionen oder Vaskulitiden als Ursache dokumentierter Gefäßpathologien in Betracht zu ziehen sind. Eine Stenose der extrakraniellen A. carotis interna wurde in der vorliegenden Arbeit ab einem Stenosegrad von  $\geq 70\%$  als symptomatisch eingestuft, wobei in der klinischen Praxis ein Stenosegrad von  $\geq 50\%$  als mit hinreichender Sicherheit als symptomatisch angesehen wird. Zudem besteht ein Selektionsbias, da am Campus Benjamin Franklin nur Patienten mit initialer MRT Bildgebung in die Analyse eingeschlossen wurden.

Bezüglich der Ein-Jahres-Mortalität ist zu erwähnen, dass bei 19 % der Schlaganfallpatienten trotz Nachfrage beim Einwohnermeldeamt keine Informationen zum Vitalstatus vorlagen, wobei sich die Gruppen mit bzw. ohne bekannten Vitalstatus nicht relevant unterschieden, was den diesbezüglichen Bias reduziert. Darüber hinaus konnte anhand des vom Einwohnermeldeamt berichteten Vitalstatus keine Differenzierung bzgl. kardiovaskulärer und nicht- kardiovaskulärer Todesursache getroffen werden.

#### 4.5. Conclusio

Die Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Beobachtungsstudie unter Einschluss von 791 Schlaganfallpatienten verdeutlichen die hohe Prävalenz einer Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall oder TIA und die klinische Relevanz einer Nierenfunktion für das klinische Outcome. So wies etwa ein Viertel der Schlaganfallpatienten in der zugrundeliegenden Kohorte eine zumindest moderate Nierenfunktionsstörung auf. Klinisch als symptomatisch bzw. asymptomatisch anzusehende Gefäßpathologien der intra- oder extrakraniellen hirnversorgenden Arterien bestanden bei stationärer Aufnahme signifikant häufiger bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung.

Ein Kreatinin-Anstiegs um  $\geq 25\%$  während des stationären Aufenthaltes wurde bei 8 % der Schlaganfallpatienten beobachtet, die eine serielle Kreatinin-Wert-Messung erhielten, was bei rund 56 % der Patienten der Studienkohorte der Fall war. Nach erfolgter Gabe eines jodhaltigen oder Gadolinium-haltigen Kontrastmittels bei 468 Patienten erhielten davon 66 % eine Kreatinin-Kontrolle. In Übereinstimmung mit der aktuellen Datenlage zeigt die

vorliegende Arbeit, dass die Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels zur Gefäßdarstellung im Zuge der Akutdiagnostik nicht häufiger zu einem Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  führte als die kontrastmittellose Gefäßdarstellung (mittels TOF-MRA). Auch die mehrfache Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels während des stationären Aufenthaltes führte nicht zu einer signifikant erhöhten Prävalenz eines Kreatinin-Anstiegs um  $\geq 25\%$ . Eine Dialysepflichtigkeit bestand bei 0.1 % der bei Aufnahme nicht dialysepflichtigen Schlaganfallpatienten nach Kontrastmittel-Gabe.

Es konnte anhand der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass ein Kreatinin-Anstieg um  $\geq 25\%$  mit einer erhöhten Ein-Jahres-Mortalität nach ischämischem Schlaganfall assoziiert ist.

In diesem Kontext ist besonders relevant, dass die teils wiederholt erfolgende Kontrastmittel-Gabe zur Gefäßdarstellung in dieser Beobachtungsstudie nicht mit einem signifikant erhöhten Risiko eines Kreatinin-Anstiegs um  $\geq 25\%$  assoziiert war. Dies unterstützt die regelhafte Handhabung in der klinischen Praxis, wonach eine Kontrastmittel-Gabe im Rahmen der Akutdiagnostik nach Schlaganfall in Unkenntnis der aktuellen Nierenfunktion erfolgt, sofern die arterielle Gefäßdarstellung eine klinische Konsequenz im Sinne einer umgehenden mechanischen Rekanalisation nach sich ziehen würde. Eine bestmögliche Vermeidung einer iatrogenen Nierenfunktionsstörung und eine optimierte Therapie bei bekannter CNI sind jedoch unabdingbar, um die Prognose von Schlaganfallpatienten zu optimieren, welche mit der Nierenfunktion in Zusammenhang steht.

## Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland. Kapitel 2.3.2 Schlaganfall. Berlin. In [www.gbe-bund.de.2015](http://www.gbe-bund.de.2015) [Gesundheitsberichterstattung des Bundes:[S. 43–50].
2. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe. *Stroke*. 2020;51(8):2418-27.
3. Hankey GJ. Stroke. *Lancet*. 2017;389(10069):641-54.
4. Schlaganfall S3-Leitlinie [Online Document]. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.; 2020 [updated 25.03.2021. AWMF-Register-Nr. 053-011, DEGAM-Leitlinie Nr. 8:[Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-011.html>.
5. Busch MA, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland. *JoHM*. 2017;2(1):70–6.
6. Montaña A, Hanley DF, Hemphill JC, 3rd. Hemorrhagic stroke. *Handb Clin Neurol*. 2021;176:229-48.
7. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
8. Barnard ZR, Alexander MJ. Update in the treatment of intracranial atherosclerotic disease. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(1):59-64.
9. Fischer U, Hsieh-Meister K, Kellner-Weldon F, Galimanis A, Yan X, Kaesmacher J, El-Koussy M, Jung S, Arnold M, Michel P, Wiest R, Mattle HP, Gralla J, Heldner MR. Symptomatic and asymptomatic intracranial atherosclerotic stenosis: 3 years' prospective study. *J Neurol*. 2020;267(6):1687-98.
10. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, Hosen MR, Kurts C, Nickenig G, Jansen F. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J Mol Med (Berl)*. 2021;99(3):335-48.
11. Ornello R, Degan D, Tiseo C, Di Carmine C, Perciballi L, Pistoia F, Carolei A, Sacco S. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018;49(4):814-9.
12. Ringleb P, Köhrmann M, Jansen O. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie 2022 22.11.2022]; Version 1.1. Available from: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien).

13. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(7):Cd000213.
14. McCarthy DJ, Diaz A, Sheinberg DL, Snelling B, Luther EM, Chen SH, Yavagal DR, Peterson EC, Starke RM. Long-Term Outcomes of Mechanical Thrombectomy for Stroke: A Meta-Analysis. *Sci World J.* 2019;2019 7403104.
15. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1317-29.
16. Kanal E. Gadolinium-based magnetic resonance contrast agents for neuroradiology: an overview. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2012;20(4):625-31.
17. Huang Y, Wan C, Wu G. Acute kidney injury after a stroke: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Brain Behav.* 2020;10(9):e01722.
18. Segerer K, Wanner C. Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz. In: Segerer K, Wanner C, Steffel J, Luescher T, editors. *Niere und Ableitende Harnwege.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 31-2.
19. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-52.
20. Weckmann G, Chenot J-F, Stracke S. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V; 2019 [updated 01.06.2019. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-0481\\_S3\\_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz\\_2021-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0481_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz_2021-01.pdf).
21. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371(1):58-66.
22. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, Gill JS, Hlatky MA, Jardine AG, Landmesser U, Newby LK, Herzog CA, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Marwick TH. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(14):1823-38.
23. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.

24. Wang D, Guo Y, Zhang Y, Li Z, Li A, Luo Y. Epidemiology of acute kidney injury in patients with stroke: a retrospective analysis from the neurology ICU. *Intern Emerg Med.* 2018;13(1):17-25.
25. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY-M, Yang C-W. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382(9888):260-72.
26. Reichel H, Zee J, Tu C, Young E, Pisoni RL, Stengel B, Duttlinger J, Lonnemann G, Robinson BM, Pecoits-Filho R, Fliser D. Chronic kidney disease progression and mortality risk profiles in Germany: results from the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(5):803-10.
27. Zorrilla-Vaca A, Ziai W, Connolly ES, Jr., Geocadin R, Thompson R, Rivera-Lara L. Acute Kidney Injury Following Acute Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis of Prevalence Rate and Mortality Risk. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45(1-2):1-9.
28. Fabjan TH, Hojs R. Ischemic stroke: the impact of renal dysfunction on 1-year mortality. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127 Suppl 5:S175-80.
29. Toyoda K. Cerebrorenal interaction and stroke. *Contrib Nephrol.* 2013;179:1-6.
30. Shah B, Jagtap P, Sarmah D, Datta A, Raut S, Sarkar A, Bohra M, Singh U, Baidya F, Kalia K, Borah A, Dave KR, Yavagal DR, Bhattacharya P. Cerebro-renal interaction and stroke. *Eur J Neurosci.* 2020;53(4).
31. Yahalom G, Schwartz R, Schwammenthal Y, Merzeliak O, Toashi M, Orion D, Sela BA, Tanne D. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke.* 2009;40(4):1296-303.
32. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):823-33.
33. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(6):1048-56.
34. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116(1):85-97.
35. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c4249.
36. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, de Jong P, Gansevoort RT, van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M,

- Levey AS, de Jong PE, Gansevoort RT, Levey A, El-Nahas M, Eckardt KU, Kasiske BL, Ninomiya T, Chalmers J, Macmahon S, Tonelli M, Hemmelgarn B, Sacks F, Curhan G, Collins AJ, Li S, Chen SC, Hawaii Cohort KP, Lee BJ, Ishani A, Neaton J, Svendsen K, Mann JF, Yusuf S, Teo KK, Gao P, Nelson RG, Knowler WC, Bilo HJ, Joosten H, Kleefstra N, Groenier KH, Auguste P, Veldhuis K, Wang Y, Camarata L, Thomas B, Manley T. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1341-52.
37. Sedaghat S, Hoorn EJ, Ikram MA, Koop-Nieuwelink C, Kavousi M, Franco OH, van der Lugt A, Vernooij MW, Bos D. Kidney Function and Arterial Calcification in Major Vascular Beds. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(9):e010930.
  38. Bugnicourt JM, Chillon JM, Massy ZA, Canaple S, Lamy C, Deramond H, Godefroy O. High prevalence of intracranial artery calcification in stroke patients with CKD: a retrospective study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):284-90.
  39. Chen XY, Lam WW, Ng HK, Fan YH, Wong KS. Intracranial artery calcification: a newly identified risk factor of ischemic stroke. *J Neuroimaging.* 2007;17(4):300-3.
  40. Kelly DM, Li L, Rothwell PM. Etiological Subtypes of Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke in Chronic Kidney Disease: Population-Based Study. *Stroke.* 2020;51(9):2786-94.
  41. Faucon AL, Bobrie G, Clement O. Nephrotoxicity of iodinated contrast media: From pathophysiology to prevention strategies. *Eur J Radiol.* 2019;116:231-41.
  42. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, Grazi M, Veglia F, Bartorelli AL. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(9):1780-5.
  43. Barbieri L, Verdoia M, Marino P, Suryapranata H, De Luca G. Contrast volume to creatinine clearance ratio for the prediction of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography or percutaneous intervention. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(9):931-7.
  44. Persson PB, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: the pathophysiology. *Kidney Int Suppl.* 2006(100):S8-10.
  45. Luk L, Steinman J, Newhouse JH. Intravenous Contrast-Induced Nephropathy-The Rise and Fall of a Threatening Idea. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(3):169-75.

46. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, Kallmes DF. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013;267(1):119-28.
47. Brinjikji W, Demchuk AM, Murad MH, Rabinstein AA, McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF. Neurons Over Nephrons: Systematic Review and Meta-Analysis of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Acute Stroke. *Stroke*. 2017;48(7):1862-8.
48. Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, Meves S, Heuschmann P, Böhner J, Neundorfer B, Hense HW, Buttner T. Untersuchung zur Reliabilität von Schlangenanfallsskalen. Die deutschen Versionen von NIHSS, ESS und Rankin Scale [The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1999;67(2):81-93.
49. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017;48(7):2007-12.
50. Auskunft aus dem Berliner Melderegister [Internet]. Landesamt für Bürger- und Ordnungsangelegenheiten der Stadt Berlin. [cited 2017-2018]. Available from: <https://olmera.verwalt-berlin.de/std/Login/start.do>
51. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-30.
52. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
53. Levey AS, Titan SM, Powe NR, Coresh J, Inker LA. Kidney Disease, Race, and GFR Estimation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(8):1203-12.
54. Pereg D, Rozenbaum Z, Vorobeichik D, Shlomo N, Gilad R, Bloch S, Mosseri M, Tanne D. Prevalence and Significance of Unrecognized Renal Dysfunction in Patients with Stroke. *Am J Med*. 2016;129(10):1074-81.
55. Lee YC, Hsieh CC, Chang TT, Li CY. Contrast-Induced Acute Kidney Injury Among Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Imaging Studies: A Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(4):728-35.
56. Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, Fox AJ, Rankin RN, Hachinski VC, Wiebers DO, Eliasziw M. Beneficial effect of carotid

- endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325(7):445-53.
57. Field A. *Discovering Statistics Using SPSS.* London: SAGE Publications Ltd; 2009.
  58. Hao Z, Yang C, Liu M, Wu B. Renal dysfunction and thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(28):e286.
  59. Lima FO, Lev MH, Levy RA, Silva GS, Ebril M, de Camargo EC, Pomerantz S, Singhal AB, Greer DM, Ay H, González RG, Koroshetz WJ, Smith WS, Furie KL. Functional contrast-enhanced CT for evaluation of acute ischemic stroke does not increase the risk of contrast-induced nephropathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(5):817-21.
  60. Langner S, Stumpe S, Kirsch M, Petrik M, Hosten N. No increased risk for contrast-induced nephropathy after multiple CT perfusion studies of the brain with a nonionic, dimeric, iso-osmolal contrast medium. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(8):1525-9.
  61. Moos SI, van Vemde DN, Stoker J, Bipat S. Contrast induced nephropathy in patients undergoing intravenous (IV) contrast enhanced computed tomography (CECT) and the relationship with risk factors: a meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2013;82(9):e387-99.
  62. Rowe AS, Hawkins B, Hamilton LA, Ferrell A, Henry J, Wiseman BF, Skovran SA, Mosadegh MS, Hare ME, Kocak M, Tolley E. Contrast-Induced Nephropathy in Ischemic Stroke Patients Undergoing Computed Tomography Angiography: CINISter Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(3):649-54.
  63. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, Michel SJ, Fine JP, Pozniak MA. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(3):711-8.
  64. Kang K, Hwang YH. The relationship between intracranial arterial stenosis and glomerular filtration rate. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34(3):310-7.
  65. Hao Q, Gottesman RF, Qiao Y, Liu L, Sharma R, Selvin E, Matsushita K, Coresh J, Wasserman BA. Association between kidney disease measures and intracranial atherosclerosis: The ARIC study. *Neurology.* 2020;94(22):e2361-e72.
  66. Li Z, Li J, Wang A, Pan H, Wu S, Zhao X. Decreased Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR), Not Proteinuria, Is Associated with Asymptomatic Intracranial Arterial Stenosis in Chinese General Population. *Sci Rep.* 2017;7(1):4619.
  67. Sohn YH, Cheon HY, Jeon P, Kang SY. Clinical implication of cerebral artery calcification on brain CT. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18(4):332-7.

68. Hurford R, Wolters FJ, Li L, Lau KK, Küker W, Rothwell PM. Prognosis of Asymptomatic Intracranial Stenosis in Patients With Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):947-54.
69. Zhang L, Zhao F, Yang Y, Qi L, Zhang B, Wang F, Wang S, Liu L, Wang H. Association between carotid artery intima-media thickness and early-stage CKD in a Chinese population. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(6):786-92.
70. Buscemi S, Geraci G, Massenti FM, Buscemi C, Costa F, D'Orio C, Rosafio G, Buscemi C, Maniaci V, Parrinello G. Renal function and carotid atherosclerosis in adults with no known kidney disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(3):267-73.
71. Wu Y, Hou J, Li J, Luo Y, Wu S. Correlation between Carotid Intima-Media Thickness and Early-Stage Chronic Kidney Disease: Results from Asymptomatic Polyvascular Abnormalities in Community Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(2):259-65.
72. Chelluboina B, Vemuganti R. Chronic kidney disease in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019;39(10):1893-905.
73. Song X, Li J, Hua Y, Wang C, Liu B, Liu C, Zhao Q, Zhang Z, Fang X, Wu J. Chronic Kidney Disease is Associated with Intracranial Artery Stenosis Distribution in the Middle-Aged and Elderly Population. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27(3):245-54.
74. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Nontraditional Risk Factors for Ischemic Stroke: An Update. *Stroke.* 2015;46(12):3571-8.
75. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2146-55.
76. Davenport MS, Cohan RH, Khalatbari S, Ellis JH. The challenges in assessing contrast-induced nephropathy: where are we now? *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202(4):784-9.
77. Katzberg RW, Newhouse JH. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe? *Radiology.* 2010;256(1):21-8.
78. Ehrmann S, Aronson D, Hinson JS. Contrast-associated acute kidney injury is a myth: Yes. *Intensive Care Med.* 2018;44(1):104-6.
79. McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, Hartman RP, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. *Radiology.* 2014;273(3):714-25.
80. Rowat A, Graham C, Dennis M. Renal dysfunction in stroke patients: a hospital-based cohort study and systematic review. *Int J Stroke.* 2014;9(5):633-9.

81. Tsagalis G, Akrivos T, Alevizaki M, Manios E, Stamatellopoulos K, Laggouranis A, Vemmos KN. Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(1):194-200.
82. Dong K, Huang X, Zhang Q, Yu Z, Ding J, Song H. A lower baseline glomerular filtration rate predicts high mortality and newly cerebrovascular accidents in acute ischemic stroke patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(5):e5868.
83. Wang I-K, Liu C-H, Yen T-H, Jeng J-S, Sung S-F, Huang P-H, Li J-Y, Sun Y, Wei C-Y, Lien L-M. Renal function is associated with 1-month and 1-year mortality in patients with ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2018;269:288-93.
84. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS, Sen S, Mehta K, Steinman MA, Borzecki A, Walter LC. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(3):846-53.
85. Levey AS, James MT. Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med*. 2017;167(9):66-80.
86. Li X, Partovi S. Save the Brain First: CTA and Mechanical Thrombectomy in Patients at Risk for Contrast-Induced Nephropathy. *American Journal of Neuroradiology*. 2020;41(4):637-8.
87. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinci EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig*. 2019;10(3):780-92.
88. Sandsmark DK, Messe SR, Zhang X, Roy J, Nessel L, Lee Hamm L, He J, Horwitz EJ, Jaar BG, Kallem RR, Kusek JW, Mohler ER, 3rd, Porter A, Seliger SL, Sozio SM, Townsend RR, Feldman HI, Kasner SE. Proteinuria, but Not eGFR, Predicts Stroke Risk in Chronic Kidney Disease: Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Stroke*. 2015;46(8):2075-80.

## Ergänzendes Material. National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

	Skala / Item	Abstufungen / Punktwert	Aufnahme	Entlassung
1a	Bewußtseinslage (Vigilanz)	(0) Wach, unmittelbar antwortend (1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen (2) Somnolent, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen (keine Stereotypien) (3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe		
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter (Anmerkung: auch eindeutige nonverbale Antworten werden gewertet) (0) Beantwortet beide Fragen richtig (1) Beantwortet eine Frage richtig (2) Beantwortet keine Frage richtig		
1c	Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht-paretische Hand zu öffnen und zu schließen (0) führt beide Aufgaben richtig aus (1) führt eine Aufgabe richtig aus (2) führt keine Aufgabe richtig aus		
2	Blickbewegungen (Okulomotorik)	(0) Normal (1) „Partielle Blickparese“ Dieser Punktwert wird vergeben, wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht) (2) forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des okulozephalen Reflexes nicht überwunden werden kann		
3	Gesichtsfeld	(0) keine Einschränkung (1) partielle Hemianopsie (e. g. Quadrantenanopsie) (2) komplette Hemianopsie (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder kortikaler Blindheit)		
4	Fazialisparese	(0) normale symmetrische Bewegungen (1) geringe Parese (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln) (2) partielle Parese (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts) (3) vollständige Parese einer oder zwei Seiten (Fehlende Bewegungen ob. und unterer Teil des Gesichts)		
5	Motorik Arme	(0) kein Absinken, (Extremität wird über 10 Sek. in der 90° (oder 45°) Position gehalten) (1) Absinken, (Extremität wird zunächst bei 90° (oder 45°) gehalten, sinkt aber vor Ablauf von 10 Sek. ab; das Bett (oder eine andere Unterlage) wird nicht berührt) (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich; (Extremität kann die 90° (oder 45°) Position nicht erreichen od. halten, sinkt auf das Bett ab, kann gegen Schwerkraft angehoben werden (3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, Extremität fällt (4) Keine Bewegung <i>Anmerkung: Amputation oder Gelenkversteifung angeben! Zählt Null Punkte!</i>	Linker Arm	
			Rechter Arm	
6	Motorik Beine	(0) kein Absinken, (Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position) (1) Absinken, (Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt das Bett jedoch nicht) (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft; (das Bein sinkt binnen 5 Sekunden auf das Bett ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden) (3) Kein Anheben gegen die Schwerkraft, Bein fällt sofort auf das Bett (4) Keine Bewegung <i>Anmerkung: Amputation oder Gelenkversteifung angeben! Zählt Null Punkte!</i>	Linkes Bein	
			Rechtes Bein	
7	Extremitätenataxie	(0) fehlend (1) in einer Extremität vorhanden (2) in zwei Extremitäten vorhanden <i>Anmerkung: Wird bei Verständnisschwierigkeiten oder Plegie als fehlend gewertet!</i> Welche Extremität? Re Arm <input type="checkbox"/> Li Arm <input type="checkbox"/> Re Bein <input type="checkbox"/> Li Bein <input type="checkbox"/>		
8	Sensibilität	(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als wenig scharf oder stumpf, oder es besteht ein Verlust des Oberflächenschmerzes für Nadelstiche, doch nimmt der Patient die Berührung wahr. (2) Schwere bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.		
9	Sprache	(0) Keine Aphasie; normal (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung über die vorgelegten Untersuchungsmaterialien jedoch schwierig bis unmöglich. Beispielsweise kann der Untersucher in einer Unterhaltung über die vorgelegten Materialien anhand der Antwort des Patienten ein Bild oder eine Wortkarte zuordnen. (2) Schwere Aphasie, die gesamte Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt: Der Zuhörer muß das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Umfang an Informationen, der ausgetauscht werden kann, ist begrenzt; der Zuhörer trägt im wesentlichen die Kommunikation. Der Untersucher kann die vorgelegten Materialien anhand der Antworten des Patienten nicht zuordnen. (3) Stumm, globale Aphasie; keine verwertbare Sprachproduktion oder kein Sprachverständnis (auch bei Koma)		
10	Dysarthrie	(0) Normal (1) Leicht bis mittelschwer, der Patient spricht zumindest einige Wörter verwaschen und kann, schlimmstenfalls, nur mit Schwierigkeiten verstanden werden (2) Schwer, die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie oder übersteigt das auf eine Aphasie zurückzuführende Maß oder Patient ist stumm/anarthrisch <i>Bitte Intubation oder andere mechanische Behinderungen angeben! Sie werden mit Null Punkten bewertet!</i>		
11	Auslöschung und Nichtbeachtung (Neglect)	(0) Keine Abnormalität (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei der Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raums. <i>(Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit = 0)</i>		
Gesamtpunktwert			<b>SUMME</b>	

Quelle: <https://medbericht.com/wp-content/uploads/2020/05/NIHSS-1.pdf> abgerufen am 30.7.2021

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lena Breucker, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Nierenfunktion nach Kontrastmittel-Gabe im Rahmen der Akutdiagnostik nach ischämischem Schlaganfall und Relevanz einer Nierenfunktionsstörung für das Outcome/ Renal function after administration of contrast medium in acute diagnosis after ischemic stroke and relevance of renal dysfunction for outcome“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Berlin, 2.4.2023

\_\_\_\_\_

Datum

\_\_\_\_\_

Unterschrift

## **Lebenslauf**





## **Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Häusler für die Betreuung bedanken. Sie haben „nicht locker gelassen“ und diese Arbeit durch Ihr aufwendiges Feedback qualitativ verfeinert.

Mein herzlicher Dank gilt Serdar Tütüncü, der die ursprüngliche Idee zu dieser Arbeit hatte. Lieber Serdar, du hast mich als Mentor durch die teilweise holprigen Phasen dieser Promotion begleitet, mir empathisch zur Seite gestanden. Durch deine Anleitung hat diese Arbeit Form angenommen und der Austausch mit dir war motivierend.

Bei meiner Familie, besonders meinen Eltern, möchte ich mich für die anhaltende Unterstützung während dieses langjährigen Projektes bedanken. Ohne euren Beistand und die vielen beratenden Gespräche wäre diese Arbeit vermutlich nicht zu einem erfolgreichen Ende gekommen.

Außerdem gilt mein Dank meinen Freundinnen Sophia Röhling und Kimia Tafreshian für ihre engagierte inhaltliche Diskussion der Fragen, die mich während der Ausarbeitung der Promotion beschäftigt haben. Zuletzt möchte ich mich von Herzen bei Fidel Schmidt bedanken, der mir besonders während des Endspurts mit seiner fachlichen Expertise und seiner Teilnahme zur Seite stand.

# Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzke

Name, Vorname: Breucker, Lena  
Emailadresse: lena.breucker@charite.de  
Matrikelnummer: 219030  
PromotionsbetreuerIn: Dr. med. Serdar Tütüncü  
Promotionsinstitution / Klinik: CC15 Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB) - CBF

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
frank.konietzke@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Lena Breucker innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 10.07.2018, Termin 2: 21.08.2018, Termin 3: 07.02.2020, Termin 4: 24.08.2020, Termin 5: 06.02.2023

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die Auswahl von parametrischen bzw. nicht-parametrischen Tests ist zu begründen.
- Die Vielzahl an statistischen Tests und Grundidee der Forschung führt zu einer Ergebnisinterpretation im explorativen Kontext.
- Die Zeitabhängigkeit des Endpunkts „Nierenversagen“ sollte adäquat berücksichtigt werden.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 07.02.2023

Name der Beraterin: Carolin Herrmann

Carolin  
Herrmann

Digital unterschrieben von  
Carolin Herrmann  
Datum: 2023.02.07 16:41:30  
+01'00'

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und  
Klinische Epidemiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin  
Stz: Reinhardtstr. 58