

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1. Thrombophilie und Schlaganfall</b> .....	<b>6</b>
1.1.1. Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren und Schlaganfall .....	6
1.1.2. APC-Resistenz und Schlaganfall.....	7
1.1.3. Antiphospholipidantikörper und Schlaganfall .....	7
<b>1.2. Nachweis von Thrombophilien</b> .....	<b>8</b>
1.2.1. Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren.....	8
1.2.2. APC-Resistenz bzw. Faktor-V-Leiden-Mutation.....	9
1.2.3. Lupusantikörper .....	9
1.2.4. Anticardiolipinantikörper .....	10
<b>1.3. Therapeutisches Vorgehen bei nachgewiesener Thrombophilie</b> .....	<b>11</b>
1.3.1. Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren.....	11
1.3.2. APC-Resistenz.....	11
1.3.3. Antiphospholipidantikörper.....	12
<b>1.4. Thrombophiliediagnostik bei Schlaganfallpatienten in der Praxis</b> .....	<b>12</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODIK</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1. Die Schlaganfall-Datenbank für Wien (SDBW)</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2. Auswertungsplan</b> .....	<b>16</b>
<b>2.3. Statistische Methoden</b> .....	<b>20</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>21</b>
<b>3.1. Vergleich der auf Thrombophilie getesteten mit den nicht getesteten Patienten</b> .....	<b>21</b>
3.1.1. Anteil getesteter Patienten.....	21
3.1.2. Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz.....	21
3.1.3. Lupusantikoagulans .....	29
3.1.4. Anticardiolipinantikörper .....	36
<b>3.2. Vergleich der Thrombophilie-positiven mit den Thrombophilie-negativen Patienten</b>	<b>44</b>
3.2.1. Anteil positiv getesteter Patienten .....	44
3.2.2. Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz.....	45
3.2.3. Lupusantikoagulans .....	50
3.2.4. Anticardiolipinantikörper .....	55
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>60</b>
<b>4.1. Vergleich der auf Thrombophilie getesteten mit den nicht getesteten Patienten</b> .....	<b>60</b>
<b>4.2. Vergleich der Thrombophilie-positiven mit den Thrombophilie-negativen Patienten</b>	<b>63</b>
<b>4.3. Schlussfolgerungen</b> .....	<b>65</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>66</b>

<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>68</b>
<b>7.</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>76</b>
<b>8.</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>77</b>
<b>9.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>79</b>
<b>9.1.</b>	<b>Die Bamford-Klassifikation .....</b>	<b>79</b>
<b>9.2.</b>	<b>Die National Institute of Health (NIH) Stroke Scale.....</b>	<b>80</b>
<b>9.3.</b>	<b>Raucher nach Altersgruppen in Deutschland 2005 .....</b>	<b>83</b>
<b>10.</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>84</b>
<b>11.</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>85</b>
<b>12.</b>	<b>ERKLÄRUNG .....</b>	<b>86</b>

## 1. Einleitung

Bei ca. einem Drittel aller ischämischen Schlaganfälle bleibt die Ätiologie ungeklärt (Chatzikonstantinou A et al. 2012). Da man weiß, dass Thrombophilien in der Entstehung venöser und arterieller Thrombosen und somit auch in der Entstehung des ischämischen Schlaganfalls eine Rolle spielen, stellt sich immer wieder die Frage, ob bei einem zerebral-ischämischen Ereignis unklarer Genese eine ergänzende Thrombophiliediagnostik durchgeführt werden soll. Gegen eine routinemäßige Testung sprechen zum einen die hohen Kosten, die mit der Thrombophiliediagnostik verbunden sind, zum anderen die Tatsache, dass sich aus einem positiven Testergebnis häufig keine therapeutische Konsequenz ergibt (Weber, Busch 2005). Hinzu kommt das Fehlen allgemein gültiger Richtlinien für die Durchführung einer Thrombophiliediagnostik bei Patienten nach einem Schlaganfall (Ringwald 2004). Dies erklärt möglicherweise den in Beobachtungsstudien aufgezeigten zu großzügigen Einsatz der Thrombophiliediagnostik bei Schlaganfallpatienten (Ringelstein 2007).

In der vorliegenden Arbeit soll anhand der Daten der Schlaganfall- Datenbank für Wien (SDBW; s.a. Kapitel 2.1.) zunächst analysiert werden, bei welchen Patienten eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt wurde. Deckt sich das Untersucherverhalten mit dem aktuellen Wissensstand über die Bedeutung, Diagnostik und Therapie von Koagulopathien?

Im zweiten Teil der Arbeit sollen die Thrombophilie-positiven Patienten mit denjenigen Patienten, bei denen keine Thrombophilie nachweisbar war, hinsichtlich verschiedenster klinischer Parameter verglichen werden. Das Ziel besteht darin, die Population der Schlaganfall-Datenbank für Wien auf Untergruppen zu überprüfen, bei denen eine routinemäßige Thrombophiliediagnostik zielführend sein könnte.

Berücksichtigt werden dabei diejenigen Thrombophilien, die in der klinischen Praxis die größte Rolle spielen wie der Mangel an Antithrombin-III, Protein C und Protein S, die APC-Resistenz sowie das Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern (Lindhoff-Last E, Luxembourg B, Pabinger I 2008, Ringelstein 2007).

## **1.1. Thrombophilie und Schlaganfall**

### **1.1.1. Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren und Schlaganfall**

Zu den hereditären bzw. erworbenen Mangelzuständen an körpereigenen Antikoagulatoren zählen der Protein-C-, der Protein-S- und der Antithrombin-III-Mangel. Diese treten in der Normalbevölkerung mit einer Prävalenz von unter 1% auf (Oger et al. 2006). Während homozygote Mangelzustände schon früh schwere Schädigungen mit meist letalem Ausgang zur Folge haben, bergen die heterozygoten Formen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung venöser Thrombosen (Ringelstein 2007).

Eine erhöhte Prävalenz bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall konnte nicht nachgewiesen werden (Weber, Busch 2005). In einer 202 Patienten umfassenden Fall-Kontroll-Studie von Margaglione et al. konnte bei keinem Patienten ein Protein-C, Protein-S- oder Antithrombin-III-Mangel gefunden werden (Margaglione 1999). Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einer 219 Patienten umfassenden Fall-Kontroll-Studie von Hankey et al.: es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall und den Probanden der Kontrollgruppe in Bezug auf die Auftretenshäufigkeit eines Mangels an körpereigenen Antikoagulatoren (Hankey 2001).

### **1.1.2. APC-Resistenz und Schlaganfall**

Die Resistenz gegen aktiviertes Protein C stellt mit einer Prävalenz von 5% in der Gesamtbevölkerung die häufigste hereditäre Gerinnungsstörung dar (Oger et al. 2006). In bis zu 95% der Fälle basiert die APC-Resistenz auf einer Punktmutation, der sogenannten Faktor-V-Leiden-Mutation. Während man weiß, dass die APC-Resistenz ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser Thrombosen beinhaltet, sind die Zusammenhänge zwischen der Resistenz gegen das aktivierte Protein C und dem Auftreten ischämischer Schlaganfälle umstritten (Weber, Busch 2005). In der 2002 veröffentlichten Copenhagen City Heart Study konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Faktor-V-Leiden-Mutation und einem ischämischen Schlaganfall gefunden werden (Juul 2002). Für die Untergruppe der jüngeren Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall (< 50 Jahre) zeigte sich jedoch in zwei Metaanalysen der bis einschließlich 1999 veröffentlichten Studien eine erhöhte Prävalenz der APC-Resistenz (Bushnell 2000; Weih 2000). Auch in einer 2002 veröffentlichten Studie ließ sich die Faktor-V-Leiden-Mutation bei 93 jüngeren Patienten mit einem kryptogenen Schlaganfall als unabhängiger signifikanter Risikofaktor extrahieren (Grossmann 2002). Lopaciuk und Austin hingegen konnten keine erhöhte Prävalenz der Faktor-V-Leiden-Mutation für die Untergruppe der jüngeren Patienten nachweisen (Lopaciuk 2001, Austin 2002).

### **1.1.3. Antiphospholipidantikörper und Schlaganfall**

Lupusantikoagulantien und Anticardiolipinantikörper zählen zur Gruppe der Antiphospholipidantikörper. Dabei handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Antikörpern, die sich gegen oxidierte Phospholipidstrukturen von Endothelzellmembranen richten. Antiphospholipidantikörper können sowohl isoliert wie auch im Rahmen eines Antiphospholipidsyndroms auftreten. Ein Antiphospholipidsyndrom liegt dann vor, wenn mindestens ein klinisches Ereignis (arterielle oder venöse Thrombosen und/oder Schwangerschaftskomplikationen)

vorhanden ist und Lupusantikörper und/oder Anticardiolipinantikörper zweimal im Abstand von mindestens 6 Wochen nachweisbar sind. Zu den fakultativen Kriterien eines Antiphospholipidsyndroms zählen eine Thrombozytopenie sowie eine Livedo reticularis. Unterschieden wird zwischen dem primären und dem sekundären Antiphospholipidsyndrom, wobei letzteres in Verbindung mit einer Autoimmunerkrankung, meist einem Lupus erythematoses, auftritt. Meist liegt jedoch ein primäres Antiphospholipidsyndrom vor.

Antiphospholipidantikörper sind bei 1 bis 5,6% der Gesamtbevölkerung nachweisbar, wobei die Prävalenzrate mit zunehmendem Lebensalter ansteigt (Janardhan 2004). Bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall sind Antiphospholipidantikörper vermehrt nachweisbar (Weber, Busch 2005). In einer Metaanalyse von Galli fanden sich bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall signifikant erhöhte Prävalenzen für das Vorliegen von Antiphospholipidantikörpern (Galli 2003). Für die Untergruppe von Frauen mit ischämischem Schlaganfall konnten in einer Studie von Janardhan erhöhte Anticardiolipinantikörper-Titer als signifikante Risikofaktoren bestätigt werden (Janardhan 2004).

## **1.2. Nachweis von Thrombophilien**

### **1.2.1. Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren**

Der Nachweis eines Mangels an Protein C, Protein S oder Antithrombin III geschieht mithilfe funktioneller Aktivitätstests, die im Falle eines positiven Ausgangs zum Ausschluß falsch positiver Ergebnisse nach drei Monaten wiederholt werden müssen. Falsch positive Ergebnisse können durch die akute Thrombose, eine akute Infektion, eine Schwangerschaft, eine Östrogentherapie sowie durch eine orale Antikoagulation (für Protein S und Protein C) sowie durch eine Heparintherapie verursacht sein (Lindhoff-Last E, Luxembourg B, Pabinger I 2008, Ringelstein 2007).

### **1.2.2. APC-Resistenz bzw. Faktor-V-Leiden-Mutation**

Die Resistenz gegen aktiviertes Protein C wird über die Bestimmung der APC-Ratio (= Quotient der aktivierten PTT mit/ohne Zusatz von APC) ermittelt. Bei Patienten mit einer APC-Resistenz bleibt bei Zugabe von aktiviertem Protein C die PTT-Verlängerung aus. Dadurch sinkt die APC-Ratio unter einen Wert von 2. Ist dies der Fall, so wird eine ergänzende PCR durchgeführt, um festzustellen, ob die APC-Resistenz auf einer Faktor-V-Leiden-Mutation basiert. Auch bei dieser Thrombophilieform können falsch positive Ergebnisse im Rahmen einer akuten Thrombose, einer Infektion, einer Schwangerschaft sowie aufgrund der Einnahme einer östrogenhaltigen Therapie, einer oralen Antikoagulation sowie unter einer Heparintherapie auftreten. Daher sollte ein Bestätigungstest nach frühestens 1 bis 2 Monaten durchgeführt werden (Ringelstein 2007).

### **1.2.3. Lupusantikörper**

Der Nachweis der Lupusantikörper gelingt über die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und der „Dilute Russel's Viper Venom Time“ (dRVTT). Da es durch die akute Thrombose oder durch eine Infektion zu falsch positiven Befunden kommen kann, ist im Falle eines positiven Testergebnisses ein Bestätigungstest nach frühestens sechs Wochen notwendig (Pengo V et al. 2009).

#### **1.2.4. Anticardiolipinantikörper**

Anticardiolipinantikörper werden mithilfe eines ELISA-Tests nachgewiesen. Als Grenzwert wird üblicherweise eine Titer-Höhe von 10 GPL Units gewählt (Weber, Busch 2005). Auch hier ist im Falle eines positiven Ergebnisses ein Bestätigungstest nach frühestens sechs Wochen notwendig, um eine unspezifische Titererhöhung auszuschließen (Levine, Branch, Rauch 2002).

### **1.3. Therapeutisches Vorgehen bei nachgewiesener Thrombophilie**

#### **1.3.1. Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren**

Es gibt keine prospektiv kontrollierten Studien, die den Einsatz der oralen Antikoagulation mit dem Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern in der Sekundärprophylaxe nach einem ischämischen Schlaganfall bei einem nachgewiesenen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren vergleichen (Weber, Busch 2005). Es existieren lediglich Empfehlungen von der Haemostasis and Thrombosis Task Force des British Committee for Standards in Haematology (BCSH), die beim Nachweis eines Mangels an körpereigenen Antikoagulatoren zu einer oralen Antikoagulation für 6 Monate und bei einer lebensbedrohlichen Thrombose zu einer lebenslangen oralen Antikoagulation raten (Jilma 2003). In den gemeinsamen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft 2008 wird bei einem nachgewiesenen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren eine dauerhafte orale Antikoagulation bei jüngeren Patienten mit ansonsten kryptogener Schlaganfallursache empfohlen.

#### **1.3.2. APC-Resistenz**

Auch für die APC-Resistenz existieren keine prospektiv kontrollierten Studien, die den Einsatz einer oralen Antikoagulation mit dem Einsatz eines Thrombozytenaggregationshemmers in der Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalles vergleichen (Weber, Busch 2005). Ebenso wie beim Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren wird bei einer nachgewiesenen APC-Resistenz eine orale Antikoagulation für 6 Monate ab dem Zeitpunkt des zerebral-ischämischen Ereignisses empfohlen. Im Falle eines Rezidivs bzw. einer lebensbedrohlichen Thrombose wird zu einer lebenslangen oralen Antikoagulation geraten (Jilma 2003). In den gemeinsamen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft 2008 wird bei homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation zu einer dauerhaften oralen

Antikoagulation bei jüngeren Patienten mit ansonsten kryptogener Schlaganfallursache geraten.

### **1.3.3. Antiphospholipidantikörper**

Den Ergebnissen der prospektiven Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study (APASS) zufolge ist bei einem einmaligen Nachweis von Antiphospholipidantikörpern bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall die orale Antikoagulation mit einer INR zwischen 1,4 und 2,8 der Thrombozytenaggregationshemmung mit 325 mg Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe nicht überlegen (Levine 2002). Liegt jedoch ein Antiphospholipidsyndrom vor, so wird eine orale Antikoagulation empfohlen (Levine et al. 2002). Dabei sollte ein INR-Zielbereich von 2 bis 3 angestrebt werden (Crowther 2003).

### **1.4. Thrombophiliediagnostik bei Schlaganfallpatienten in der Praxis**

Bisherige Studien zeigen, dass die Thrombophiliediagnostik bei Schlaganfallpatienten nicht optimal durchgeführt wird:

In einer 674 Schlaganfallpatienten eines akademischen Lehrkrankenhauses umfassenden Beobachtungsstudie von Bushnell wurde bei circa einem Drittel der Patienten eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt. Es zeigte sich, dass bei einem Drittel der getesteten Patienten eine orale Antikoagulation bereits aus anderen Gründen indiziert bzw. kontraindiziert war und somit der Nachweis einer Thrombophilie keine Änderung der Sekundärprophylaxe zur Folge hatte. Zudem ließ sich beobachten, dass nur bei weniger als der Hälfte der Patienten mit einem positiven Ergebnis ein Bestätigungstest nach 2 bis 3 Monaten durchgeführt wurde (Bushnell et al. 2001A). Eine aussagekräftige Interpretation der Ergebnisse ist auf

dem Boden einer einmaligen Testung in der Akutphase jedoch nicht möglich (Ringelstein 2007).

Zu ähnlichen Ergebnissen führte auch eine von Bushnell und Goldstein durchgeführte Fragebogenerhebung an 79 Neurologen aus North Carolina. Bei den Befragten handelte es sich um 26 Neurologen eines akademischen Lehrkrankenhauses, um 24 Ärzte in Ausbildung sowie um 29 Neurologen aus dem niedergelassenen Bereich. Nur die Hälfte der Befragten gab an, bei einem positiven Thrombophilienachweis einen Bestätigungstest durchzuführen (Bushnell, Goldstein 2002).

Die Ursache für die fehlerhafte Patientenauswahl bzw. für die Mängel bei der Durchführung der Thrombophiliediagnostik liegt möglicherweise in Wissenslücken bezüglich der Bedeutung, Diagnostik und Therapie der Koagulopathien. Schließlich ist die Bedeutung der Thrombophiliediagnostik bei Schlaganfallpatienten gering: Die Prävalenz von Koagulopathien bei Schlaganfallpatienten ist niedrig (Weber, Busch 2005), und ein positiver Thrombophilienachweis hat nur selten eine therapeutische Konsequenz (Hankey et al. 2001). Hinzu kommt das Fehlen klinischer Leitlinien zu diesem Thema (Ringelstein 2007).

Die Fragebogenerhebung von Bushnell und Goldstein konnte zudem zeigen, dass auch vorhandenes Wissen nicht immer in die Praxis umgesetzt wird. So gaben die befragten Neurologen beispielsweise an, ihre Schlaganfallpatienten im Rahmen der Thrombophiliediagnostik am häufigsten auf Protein C und Protein S zu untersuchen, obwohl den Befragten bekannt war, dass es sich dabei um die Thrombophilieform mit der niedrigsten Prävalenz handelt (Bushnell, Goldstein 2002).

Das Phänomen der mangelnden Umsetzung vorhandenen Wissens in die medizinische Praxis zeigt sich auch in anderen medizinischen Bereichen und ist sowohl auf praktische Gegebenheiten, auf Kostenfaktoren sowie auf fehlende Richtlinien zurückzuführen (Coppens M et al. 2008; Ringelstein 2007).

Studien, die sich mit der Optimierung von Laboranforderungen durch praktizierende Ärzte befassen, zeigen Verbesserungen durch den Gebrauch expliziter Kriterien und durch direktes Feedback (Williams, Eisenberg 1986).

## **2. Material und Methodik**

### **2.1. Die Schlaganfall-Datenbank für Wien (SDBW)**

Diese Studie basiert auf prospektiven Daten, die im Zeitraum von Oktober 1998 bis Oktober 2001 im Rahmen der „Schlaganfall-Datenbank für Wien“ (SDBW) an neun neurologischen Abteilungen Wiens erhoben wurden. Die teilnehmenden Abteilungen decken zusammen ein Einzugsgebiet von 1,9 Millionen Menschen ab (Lalouschek et al., 2001).

In die Schlaganfall-Datenbank eingeschlossen wurden alle Patienten, welche an einem der teilnehmenden Zentren innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn mit der Verdachtsdiagnose einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) oder eines Schlaganfalles aufgenommen wurden. Alle PatientInnen wurden prospektiv gemäß standardisierten, detaillierten Protokollen dokumentiert.

Die erhobenen Daten umfassen demographische Parameter, die medizinische - insbesondere vaskuläre - Anamnese, vaskuläre Risikofaktoren, Ergebnisse von Laboruntersuchungen und technischen Zusatzuntersuchungen (inkl. zerebrovaskulären, kardiologischen und neuroradiologischen Parametern), eine detaillierte Dokumentation der pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Behandlung, Faktoren, welche den Zeitraum vom Symptombeginn bis zum Eintreffen im Spital und Beginn der Therapie beeinflussen, eine klinische und ätiologische Klassifikation gemäß definierten Kriterien, die neurologische und funktionelle Beeinträchtigung zu definierten Zeitpunkten sowie strukturierte Nachuntersuchungen 3, 12 und 24 Monate nach dem Ereignis. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission überprüft und zugelassen.

## 2.2. Auswertungsplan

In die vorliegende Studie wurden die Daten aller PatientInnen, bei denen sich die Verdachtsdiagnose eines ischämischen Infarktes bzw. einer transitorischen ischämischen Attacke bestätigte, einbezogen (n=2659). PatientInnen, bei denen keine Angaben dazu vorlagen, ob eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt wurde, wurden von dieser Studie ausgeschlossen

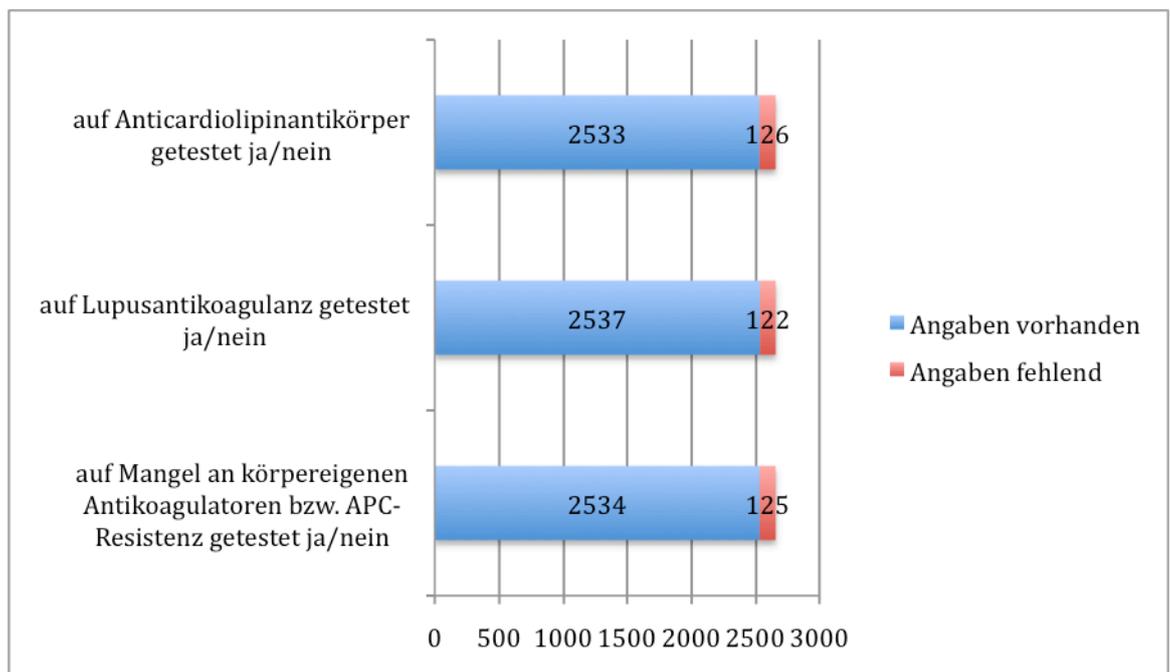


Abbildung 1: Anzahl fehlender Angaben

Bei n=125 PatientInnen lagen keine Angaben dazu vor, ob sie auf APC-Resistenz bzw. einen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren getestet worden waren. Bei n=122 PatientInnen lagen keine Angaben dazu vor, ob sie auf Lupusantikoagulanz getestet worden waren. Bei n=126 PatientInnen lagen keine Angaben dazu vor, ob sie auf Anticardiolipin-Antikörper getestet worden waren.

### Teil 1:

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, bei welchen Patienten eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt wurde. Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den getesteten und den nicht getesteten Patienten hinsichtlich der unten angeführten klinischen Parameter?

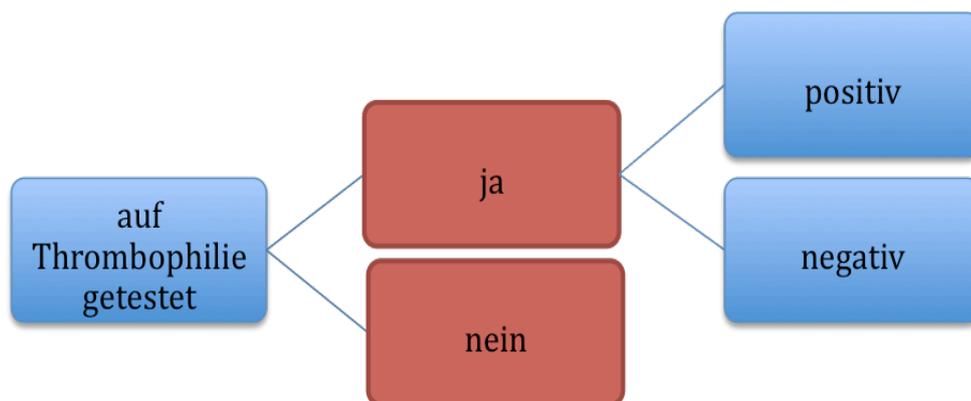


Abbildung 2: Auswertungsplan Teil 1

### Teil 2:

Im zweiten Teil der Arbeit soll analysiert werden, bei welchen der auf Thrombophilie getesteten Patienten die Thrombophiliediagnostik zu einem positiven Ergebnis führte. Inwieweit ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit einem positiven und denjenigen mit einem negativen Thrombophilienachweis hinsichtlich der unten angeführten klinischen Parameter?

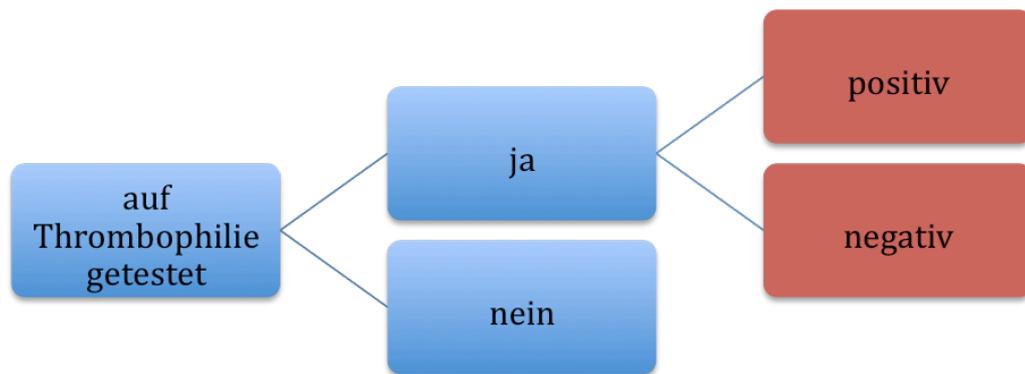


Abbildung 3: Auswertungsplan Teil 2

**Als abhängige Variablen dienen:**

in Teil 1: auf Thrombophilie getestet *ja/nein*

in Teil 2: Trombophilie nachgewiesen *ja/nein*

Dabei wurden die Thrombophilieformen

„Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz“,

„Lupusantikoagulanz“ und

„Anticardiolipinantikörper“

separat berechnet.

Als unabhängige Variablen dienen folgende klinische Parameter:

klinische Parameter
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>soziodemographische Daten</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Alter</li><li>• Geschlecht</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>vaskuläre Anamnese</b><ul style="list-style-type: none"><li>• pAVK</li><li>• KHK</li><li>• TVT und/oder PE</li><li>• zerebral-ischämisches Ereignis in der Vorgeschichte</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>vaskuläre Risikofaktoren</b><ul style="list-style-type: none"><li>• arterielle Hypertonie</li><li>• Diabetes mellitus</li><li>• Hyperlipidämie</li><li>• Nikotinabusus</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Migräne</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Medikation zum Ereigniszeitpunkt</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, ASS + Dipyridamol, Clopidogrel)</li><li>• orale Antikoagulation</li><li>• orale Kontrazeption</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Ätiologie</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Makroangiopathie</li><li>• Mikroangiopathie</li><li>• kardioembolischer Insult</li><li>• kryptogener Insult</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Schlaganfalltyp</b><ul style="list-style-type: none"><li>• TIA</li><li>• minor stroke</li><li>• ischämischer Infarkt</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Schwere des Insultereignisses (NIHSS1-Gesamtscore)</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Bamford-Klassifikation</b><ul style="list-style-type: none"><li>• LACS = lakunärer Infarkt im vorderen Stromgebiet</li><li>• PACS = partieller Infarkt im vorderen Stromgebiet</li><li>• TACS = totaler Infarkt im vorderen Stromgebiet</li><li>• POCS = partieller Infarkt im hinteren Stromgebiet</li><li>• keine eindeutige Zuordnung</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Vorhofflimmern</b></li></ul>

Abbildung 4: erhobene klinische Parameter

### 2.3. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem SPSS-Programm (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS inc., Chicago, IL).

#### Univariate Verfahren

Zum Vergleich von 2 Mittelwerten bzw. zur Berechnung von Häufigkeiten der auf Thrombophilie getesteten und der nicht getesteten Probanden bzw. der Thrombophilie positiven und der Thrombophilie negativen Probanden kamen folgende univariate Verfahren zum Einsatz:

**Kontinuierliche Variablen** wurden zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft. Die Mittelwerte derjenigen Variablen, die eine Normalverteilung aufwiesen, wurden mithilfe des unpaarigen T-Tests miteinander verglichen; die Mittelwerte kontinuierlicher Variablen ohne Normalverteilung wurden mithilfe des Mann-Whitney U-Tests miteinander verglichen.

Häufigkeiten **binärer und kategorisierter Daten** wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests berechnet.

#### Multivariate Verfahren

Um den Zusammenhang zwischen den auf Thrombophilie getesteten bzw. zwischen den Probanden mit einer nachgewiesenen Thrombophilie und mehr als einer klinischen Variablen gleichzeitig analysieren zu können, wurde eine multivariate logistische Regression durchgeführt. Alle Variablen, die in den univariaten Tests einen signifikanten Zusammenhang aufwiesen (d.h. bei einem  $p < 0,2$ ), wurden in die multivariaten Rechnungen mit einbezogen. Um die Variabilität und somit die Erklärungskraft des Modells abschätzen zu können, wurde der Nagelkerke Pseudo R-Quadrat herangezogen. Mithilfe des Hosmer-Lemeshow-Tests konnte die Modellanpassung beurteilt werden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Vergleich der auf Thrombophilie getesteten mit den nicht getesteten Patienten

##### 3.1.1. Anteil getesteter Patienten

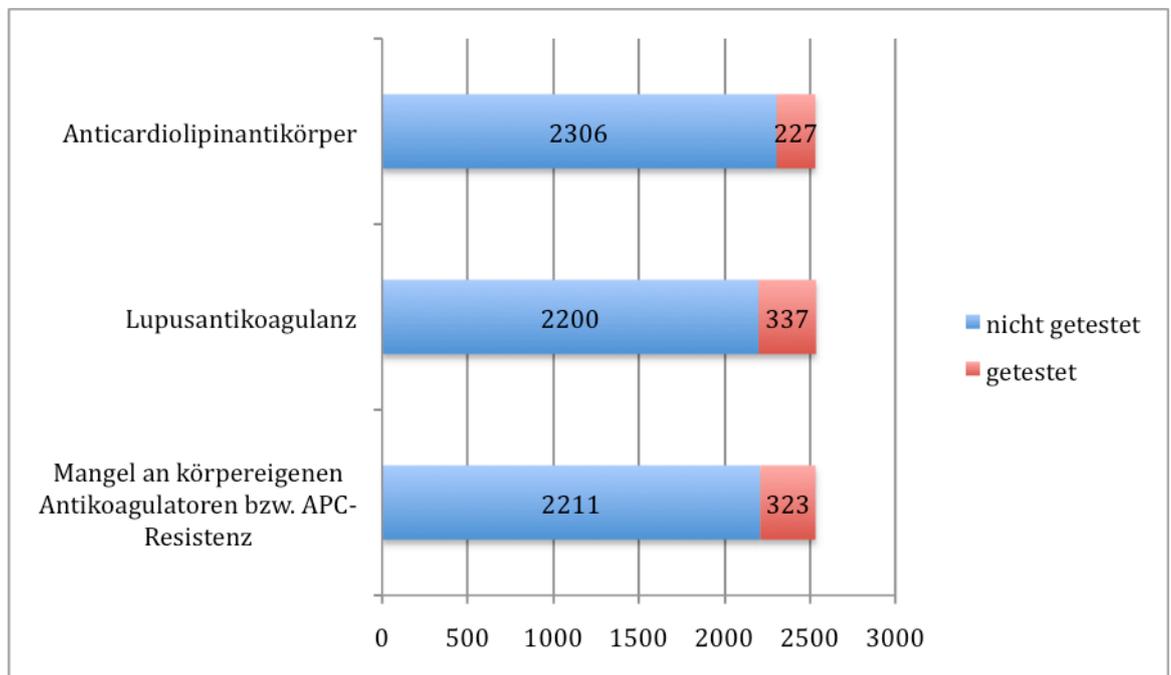


Abbildung 5: Anzahl getesteter Patienten

Auf einen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren bzw. APC-Resistenz wurden 323 von 2534 Patienten getestet. 337 von 2537 Patienten wurden auf Lupusantikoagulanz und 227 von insgesamt 2533 Patienten wurden auf Anticardiolipinantikörper untersucht.

##### 3.1.2. Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz

Bei 125 von 2659 PatientInnen lagen keine Angaben dazu vor, ob sie auf APC-Resistenz bzw. auf einen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren getestet worden waren.

### Soziodemographische Merkmale:

N gesamt (n=2534)	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz getestet		P
	Nein (n=2211)	Ja (n=323)	
<b>Alter (median, IQR)</b>	72 (61-79)	52 (45-60)	<0,001
<b>Geschlecht (female%)</b>	1041 (47%)	144 (44%)	0,400

Tabelle 1: soziodemographische Merkmale 1.1

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf einen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. auf eine APC-Resistenz getestet wurden, fanden sich signifikant jüngere Patienten mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren gegenüber einem Durchschnittsalter von 72 Jahren in der nicht getesteten Gruppe. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Probandengruppen.

## Vaskuläre Anamnese:

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz getestet		P
	N gesamt (n=2534)	Nein (n=2211)	
<b>PAVK%</b>	245 (11%)	21 (7%)	0,012
<b>KHK%</b>	297 (13%)	17 (5%)	<0,001
<b>TVT oder PE%</b>	189 (9%)	23 (7%)	0,387
<b>Z.n. TIA /stroke%</b>	717 (32%)	85 (26%)	0,027

Tabelle 2: vaskuläre Anamnese 1.1

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf einen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. auf eine APC-Resistenz getestet wurden, fanden sich signifikant weniger Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, einer koronaren Herzkrankheit oder einem zerebral ischämischen Ereignis in der Vorgeschichte. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Auftretenshäufigkeit einer tiefen Beinvenenthrombose oder Pulmonalembolie in der Vorgeschichte zwischen den beiden Probandengruppen.

## Vaskuläre Risikofaktoren:

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz getestet		P
	Nein (n=2211)	Ja (n=323)	
N gesamt (n=2534)			
Arterielle Hypertonie%	1457 (66%)	149 (46%)	<0,001
Diabetes mellitus%	569 (26%)	44 (14%)	<0,001
Nikotinabusus%	506 (23%)	133 (41%)	<0,001
Hyperlipidämie%	834 (38%)	128 (40%)	0,509

Tabelle 3: vaskuläre Risikofaktoren 1.1

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf einen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. auf eine APC-Resistenz (Thrombophilie 2) getestet wurden, fanden sich signifikant weniger Hypertoniker und signifikant weniger Diabetiker. Hinsichtlich der Hyperlipidämie fand sich kein signifikanter Unterschied. Unter den auf Thrombophilie 2 getesteten Patienten fanden sich signifikant mehr Raucher.

## Migräne:

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz getestet		P
	Nein (n=2211)	Ja (n=323)	
N gesamt (n=2534)			
Migräne%	130 (6%)	47 (15%)	<0,001

Tabelle 4: Migräne 1.1

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf einen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. auf eine APC-Resistenz getestet wurden, fanden sich signifikant mehr Patienten mit einer Migräne in der Vorgeschichte.

## Medikation zum Zeitpunkt des zerebrovaskulären Ereignisses:

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz getestet		P
N gesamt (n=2534)	Nein (n=2211)	Ja (n=323)	
<b>Orale Antikoagulation%</b>	117 (5%)	5 (2%)	0,003

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz getestet		P
N gesamt (n=2339)	Nein (n=2040)	Ja (n=299)	
<b>Thrombozyten-aggregationshemmung%</b>	741 (36%)	56 (19%)	<0,001

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz getestet		P
N gesamt (n=1185)	Nein (n=1041)	Ja (n=144)	
<b>Orale Kontrazeption%</b>	20 (2%)	22 (15%)	<0,001

Tabelle 5: Medikation 1.1

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf einen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. auf eine APC-Resistenz getestet wurden, fanden sich signifikant weniger Patienten, die zum Zeitpunkt des Schlaganfallereignisses oral antikoaguliert bzw. auf einen Thrombozytenggregationshemmer eingestellt waren. Allerdings nahmen in der Gruppe der auf Thrombophilie 2 getesteten Frauen signifikant mehr Probandinnen eine orale Kontrazeption ein.

## Typ, Ätiologie und Schwere des zerebrovaskulären Ereignisses:

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz getestet		P
N gesamt (n=2534)	Nein (n=2211)	Ja (n=323)	
<b>Typ%</b>			0,730
• TIA	451 (20%)	67 (21%)	
• minor stroke	368 (17%)	59 (18%)	
• major stroke	1392 (63%)	197 (61%)	

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz getestet		P
N gesamt (n=2328)	Nein (n=2028)	Ja (n=300)	
<b>NIHSS-Gesamtscore</b> (median, IQR)	4 (2-8)	4 (2-8)	0,103

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz getestet		P
N gesamt (n=2362)	Nein (n=2068)	Ja (n=294)	
<b>Bamford-Klassifikation%</b>			0,097
• LACS	576 (28%)	98 (33%)	
• POCS	309 (15%)	53 (18%)	
• TACS	251 (12%)	28 (10%)	
• PACS	845 (41%)	104 (35%)	
• ohne Zuordnung	87 (4%)	11 (4%)	

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz getestet		p
N gesamt (n=2532)	Nein (n=2209)	Ja (n=323)	
<b>Ätiologie%</b>			0,001
• Makroangiopathie	321 (15%)	64 (20%)	
• kardiogen-embolisch	572 (26%)	54 (17%)	
• Mikroangiopathie	445 (20%)	75 (23%)	
• kryptogen	871 (39%)	130 (40%)	

Tabelle 6: Typ, Ätiologie und Schwere 1.1

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven hinsichtlich des Ereignistyps, der Schwere des Insultereignisses (NIHSS) sowie in der Bamford- Klassifikation. In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf Thrombophilie 2 getestet wurden, fanden sich jedoch mehr kryptogene Insulte bzw. Insulte, die auf einer Makroangiopathie basierten. In der Gruppe der nicht auf Thrombophilie 2 getesteten Probanden fanden sich mehr Insulte kardiogen-embolischer Genese.

**Vorhofflimmern:**

N gesamt (n=2507)	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz getestet		p
	Nein (n=2187)	Ja (n=320)	
<b>VHF%</b>	507 (23%)	16 (5%)	<0,001

Tabelle 7: Vorhofflimmern 1.1

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf einen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. auf eine APC-Resistenz getestet wurden, fanden sich signifikant weniger Patienten mit einem Vorhofflimmern.

**Multivariate Analyse** des Zusammenhangs zwischen den auf einen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz untersuchten Patienten und klinischen Parametern:

	OR (95 CI)	Sig.
<b>PAVK</b>	<b>1,0 (0,6-1,7)</b>	<b>0,975</b>
<b>KHK</b>	<b>0,3 (0,4-1,3)</b>	<b>0,291</b>
<b>TIA / stroke</b>	<b>0,8 (0,8-1,4)</b>	<b>0,822</b>
<b>Hypertonie</b>	<b>0,0 (0,5-0,9)</b>	<b>0,007*</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>0,0 (0,5-1,0)</b>	<b>0,036*</b>
<b>Nikotinabusus</b>	<b>0,0 (0,5-0,9)</b>	<b>0,005*</b>
<b>Migräne</b>	<b>0,0 (1,1-2,4)</b>	<b>0,024*</b>
<b>Orale Antikoagulation</b>	<b>0,2 (0,2-1,3)</b>	<b>0,165</b>
<b>Sekundärprophylaxe</b>	<b>0,1 (0,5-1,1)</b>	<b>0,108</b>
<b>Ätiologie</b>		<b>0,009*</b>
• Makroangiopathie	<b>0,0 (1,3-2,7)</b>	<b>0,001**</b>
• kardiogen-embolisch	<b>0,1 (1,0-2,3)</b>	<b>0,074</b>
• Mikroangiopathie	<b>0,1 (1,0-2,0)</b>	<b>0,062</b>
<b>Alter</b>		<b>0,000**</b>
≤ 40	<b>0,0 (13,7-48,2)</b>	<b>0,000**</b>
40-50	<b>0,0 (14,6-45,3)</b>	<b>0,000**</b>
50-60	<b>0,0 (7,3-20,0)</b>	<b>0,000**</b>
60-70	<b>0,0 (2,5-7,2)</b>	<b>0,208</b>
> 80	<b>0,2 (0,2-1,4)</b>	<b>0,511</b>

Cox&Snell R-Quadrat = 0,170; Hosmer-Lemeshow-Test:  $\chi^2=4,688$ ;  $df=8$ ;  $p=0,790$

Tabelle 8: multivariate Analyse 1.1

Mithilfe der multivariaten logistischen Regression konnte gezeigt werden, dass das Alter und die Ätiologie die wichtigsten Prädiktoren dafür waren, ob die Patienten auf das Vorliegen einer APC-Resistenz u./o. auf einen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren getestet wurden.

Ebenfalls signifikante Prädiktoren stellten das Nicht-Vorhandensein der vaskulären Risikofaktoren „arterielle Hypertonie“ und „Diabetes mellitus“ dar. Patienten mit einem Nikotinabusus sowie Patienten mit einer Migräne in der Anamnese hatten ebenfalls eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, auf das Vorliegen einer APC-Resistenz u./o. auf einen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren getestet zu werden.

Nach multivariater Korrektur nicht mehr signifikant war der Zusammenhang zwischen der Testung auf das Vorliegen einer Thrombophilie 2 und einer positiven vaskulären Anamnese, einem Vorhofflimmern, der Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers oder einer oralen Antikoagulation zum Zeitpunkt des zerebral-ischämischen Ereignisses.

### 3.1.3. Lupusantikoagulans

Bei 122 von 2659 PatientInnen lagen keine Angaben dazu vor, ob sie auf Lupusantikoagulans getestet worden waren.

#### Soziodemographische Merkmale:

N gesamt (n=2537)	Lupusantikoagulans getestet		p
	Nein (n=2200)	Ja (n=337)	
<b>Alter (median, IQR)</b>	72 (61-79)	54 (45-61)	<0,001
<b>Geschlecht (female%)</b>	1044 (48%)	140 (42%)	0,043

Tabelle 9: soziodemographische Merkmale 1.2

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf Lupusantikoagulans (Thrombophilie 3) getestet wurden, fanden sich signifikant jüngere Patienten mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren gegenüber einem Durchschnittsalter von 72 Jahren in der nicht getesteten Gruppe. In der Gruppe der auf Lupusantikoagulans

getesteten Probanden fanden sich signifikant mehr Männer als in der nicht auf Thrombophilie 3 getesteten Gruppe.

### Vaskuläre Anamnese:

N gesamt (n=2537)	Lupusantikoagulans getestet		p
	Nein (n=2200)	Ja (n=337)	
<b>PAVK%</b>	246 (11%)	20 (6%)	0,003
<b>KHK%</b>	290 (13%)	23 (7%)	0,001
<b>TVT oder PE%</b>	188(9%)	24 (7%)	0,379
<b>Z.n. TIA /stroke%</b>	718 (33%)	85 (25%)	0,006

Tabelle 10: vaskuläre Anamnese 1.2

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf Lupusantikoagulans getestet wurden, fanden sich signifikant weniger Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, einer KHK bzw. mit einer TIA oder einem stroke in der Vorgeschichte. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Auftretenshäufigkeit einer tiefen Beinvenenthrombose oder Pulmonalembolie in der Vorgeschichte zwischen den beiden Probandengruppen.

## Vaskuläre Risikofaktoren:

N gesamt (n=2537)	Lupusantikoagulans getestet		p
	Nein (n=2200)	Ja (n=337)	
<b>Arterielle Hypertonie%</b>	1449 (66%)	159 (47%)	<0,001
<b>Diabetes mellitus%</b>	571 (26%)	42 (13%)	<0,001
<b>Nikotinabusus%</b>	505 (23%)	136 (40%)	<0,001
<b>Hyperlipidämie%</b>	834 (38%)	131 (39%)	0,734

Tabelle 11: vaskuläre Risikofaktoren 1.2

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf Lupusantikoagulans getestet wurden, fanden sich signifikant weniger Hypertoniker sowie signifikant weniger Diabetiker. Hinsichtlich der Hyperlipidämie fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Unter den auf Thrombophilie 3 getesteten Patienten fanden sich signifikant mehr Raucher.

## Migräne:

N gesamt (n=2537)	Lupusantikoagulans getestet		p
	Nein (n=2200)	Ja (n=337)	
<b>Migräne%</b>	128 (6%)	49 (15%)	<0,001

Tabelle 12: Migräne 1.2

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf Lupusantikoagulans getestet wurden, fanden sich signifikant mehr Patienten mit einer Migräne in der Vorgeschichte.

### Medikation zum Zeitpunkt des zerebrovaskulären Ereignisses:

	Lupusantikoagulans getestet		p
N gesamt (n=2537)	Nein (n=2200)	Ja (n=337)	
<b>Orale Antikoagulation%</b>	115 (5%)	7 (2%)	0,012

	Lupusantikoagulans getestet		p
N gesamt (n=2342)	Nein (n=2039)	Ja (n=303)	
<b>Thrombozyten- aggregationshemmung%</b>	743 (36%)	55 (18%)	<0,001

	Lupusantikoagulans getestet		p
N gesamt (n=1184)	Nein (n=1044)	Ja (n=140)	
<b>Orale Kontrazeption%</b>	23 (2%)	19 (14%)	<0,001

Tabelle 13: Medikation 1.2

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf Lupusantikoagulans getestet wurden, fanden sich signifikant weniger Patienten, die zum Zeitpunkt des Insultereignisses oral antikoaguliert bzw. auf einen Thrombozytenaggregationshemmer eingestellt waren. Allerdings nahmen in der Gruppe der auf Thrombophilie 3 getesteten Frauen signifikant mehr Probandinnen eine orale Kontrazeption ein.

## Typ, Ätiologie und Schwere des zerebrovaskulären Ereignisses:

N gesamt (n=2537)	Lupusantikoagulans getestet		p
	Nein (n=2200)	Ja (n=337)	
<b>Typ%</b>			0,829
• TIA	447 (20%)	71 (21%)	
• minor stroke	374 (17%)	53 (16%)	
• major stroke	1379 (62%)	213 (63%)	

N gesamt (n=2331)	Lupusantikoagulans getestet		p
	Nein (n=2022)	Ja (n=309)	
<b>NIHSS-Gesamtscore (median, IQR)</b>	4 (2-8)	4 (2-8)	0,115

N gesamt (n=2365)	Lupusantikoagulans getestet		p
	Nein (n=2063)	Ja (n=302)	
<b>Bamford-Klassifikation%</b>			0,292
• LACS	583 (28%)	91 (30%)	
• POCS	310 (15%)	55 (18%)	
• TACS	249 (12%)	30 (10%)	
• PACS	832 (40%)	118 (39%)	
• ohne Zuordnung	89 (4%)	8 (3%)	

N gesamt (n=2535)	Lupusantikoagulans getestet		p
	Nein (n=2198)	Ja (n=337)	
<b>Ätiologie%</b>			<0,001
• Makroangiopathie	327 (15%)	58 (17%)	
• kardiogen-embolisch	574 (26%)	52 (15%)	
• Mikroangiopathie	452 (21%)	71 (21%)	
• kryptogen	845 (38%)	156 (46%)	

Tabelle 14: Typ, Ätiologie und Schwere 1.2

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven hinsichtlich des Ereignistyps, der Schwere des Insultereignisses (NIHSS) sowie in der Bamford-Klassifikation. In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf Lupusantikoagulans getestet wurden, fanden sich statistisch signifikant mehr kryptogene Insulte. In der Gruppe der nicht auf Lupusantikoagulans getesteten Probanden fanden sich mehr Insulte kardiogen-embolischer Genese.

**Vorhofflimmern:**

	Lupusantikoagulans getestet		p
N gesamt (n=2295)	Nein (n=2174)	Ja (n=121)	
VHF%	499 (23%)	24 (20%)	<0,001

Tabelle 15: Vorhofflimmern 1.2

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf Lupusantikoagulans getestet wurden, fanden sich signifikant weniger Patienten mit einem Vorhofflimmern.

**Multivariate Analyse** des Zusammenhangs zwischen den auf Lupusantikoagulans getesteten Patienten und klinischen Parametern:

	OR (95 CI)	Sig.
<b>Alter</b>		<b>0,000**</b>
≤ 40	<b>19,6 (10,7-35,9)</b>	<b>0,000**</b>
40-50	<b>20,2 (11,7-34,8)</b>	<b>0,000**</b>
50-60	<b>10,5 (6,5-16,9)</b>	<b>0,000**</b>
60-70	<b>3,9 (2,4-6,4)</b>	<b>0,000**</b>
> 80	<b>1,1 (0,6-2,2)</b>	<b>0,693</b>
<b>Geschlecht</b>	<b>1,0 (0,8-1,3)</b>	<b>0,920</b>
<b>PAVK</b>	<b>0,9 (0,5-1,5)</b>	<b>0,592</b>
<b>KHK</b>	<b>1,0 (0,6-1,7)</b>	<b>0,947</b>
<b>TIA / stroke</b>	<b>1,0 (0,7-1,3)</b>	<b>0,850</b>
<b>Hypertonie</b>	<b>0,7 (0,5-0,9)</b>	<b>0,011*</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>0,6 (0,4-0,9)</b>	<b>0,007*</b>
<b>Nikotinabusus</b>	<b>0,7 (0,5-1,0)</b>	<b>0,027*</b>
<b>Migräne</b>	<b>1,7 (1,1-2,5)</b>	<b>0,014*</b>
<b>Orale Antikoagulation</b>	<b>0,6 (0,3-1,6)</b>	<b>0,300</b>
<b>Sekundärprophylaxe</b>	<b>0,7 (0,5-1,0)</b>	<b>0,028*</b>
<b>Ätiologie</b>		<b>0,631</b>
• Makroangiopathie	<b>1,2 (0,8-1,7)</b>	<b>0,374</b>
• kardiogen-embolisch	<b>0,9 (0,6-1,3)</b>	<b>0,478</b>
• Mikroangiopathie	<b>1,0 (0,7-1,4)</b>	<b>0,930</b>
<b>VHF</b>	<b>0,8 (0,5-1,5)</b>	<b>0,531</b>

Cox&Snell R-Quadrat = 0,149; Hosmer-Lemeshow-Test: X<sup>2</sup>=3,227; df=8; p=0,919

Tabelle 16: multivariate Analyse 1.2

Mithilfe der multivariaten logistischen Regression konnte gezeigt werden, dass das Alter der wichtigste Prädiktor dafür war, ob die Patienten auf Lupusantikoagulans (Thrombophilie 3) getestet wurden.

Ebenfalls signifikante Prädiktoren stellten das Nicht-Vorhandensein der vaskulären Risikofaktoren „arterielle Hypertonie“ und „Diabetes mellitus“ sowie die Einnahme

eines Thrombozytenaggregationshemmers zum Zeitpunkt des Schlaganfalls dar. Patienten mit einem Nikotinabusus sowie Patienten mit einer Migräne in der Anamnese hatten ebenfalls eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, auf Lupusantikoagulans getestet zu werden.

Nach multivariater Korrektur nicht mehr signifikant war der Zusammenhang zwischen der Testung auf Lupusantikoagulans und einer positiven vaskulären Anamnese, einem Vorhofflimmern, einer oralen Antikoagulation bzw. einer Ätiologie kardiogen-embolischer Genese.

### 3.1.4. Anticardiolipinantikörper

Bei 126 von 2659 PatientInnen lagen keine Angaben dazu vor, ob sie auf Anticardiolipin-Antikörper getestet worden waren.

#### Soziodemographische Merkmale:

N gesamt (n=2533)	Anticardiolipinantikörper getestet		p
	Nein (n=2306)	Ja (n=227)	
<b>Alter (median, IQR)</b>	71 (60-78)	54 (44-62)	<0,001
<b>Geschlecht (female%)</b>	1091 (47%)	92 (41%)	0,051

Tabelle 17: soziodemographische Merkmale 1.3

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf Anticardiolipinantikörper getestet wurden, fanden sich signifikant jüngere Patienten mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren gegenüber einem Durchschnittsalter von 71 Jahren in der nicht getesteten Gruppe. Es fand sich ein deutlicher Trend mit einem niedrigeren Frauenanteil in der Gruppe der auf Anticardiolipinantikörper Getesteten.

## Vaskuläre Anamnese:

N gesamt (n=2533)	Anticardiolipinantikörper getestet		p
	Nein (n=2306)	Ja (n=227)	
<b>PAVK%</b>	249 (11%)	16 (7%)	0,078
<b>KHK%</b>	302 (13%)	12 (5%)	0,001
<b>TVT oder PE%</b>	196 (8%)	16 (7%)	0,078
<b>Z.n. TIA /stroke%</b>	738 (32%)	64 (28%)	0,239

Tabelle 18: vaskuläre Anamnese 1.3

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf Anticardiolipinantikörper getestet wurden, fanden sich signifikant weniger Patienten mit einer KHK in der Vorgeschichte. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Auftretenshäufigkeit einer tiefen Beinvenenthrombose, einer Pulmonalembolie, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sowie einer TIA oder einem stroke in der Vorgeschichte zwischen den beiden Probandengruppen.

## Vaskuläre Risikofaktoren:

N gesamt (n=2533)	Anticardiolipinantikörper getestet		p
	Nein (n=2306)	Ja (n=227)	
<b>Arterielle Hypertonie%</b>	1490 (65%)	114 (50%)	<0,001
<b>Diabetes mellitus%</b>	580 (25%)	33 (15%)	<0,001
<b>Nikotinabusus%</b>	549 (24%)	92 (41%)	<0,001
<b>Hyperlipidämie%</b>	873 (38%)	89 (39%)	0,689

Tabelle 19: vaskuläre Risikofaktoren 1.3

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf Anticardiolipinantikörper (Thrombophilie 4) getestet wurden, fanden sich signifikant weniger Diabetiker. Hinsichtlich der Probanden, die eine Hyperlipidämie aufwiesen, fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Unter den auf Thrombophilie 4 getesteten Patienten fanden sich signifikant mehr Hypertoniker sowie signifikant mehr Raucher.

## Migräne:

N gesamt (n=2533)	Anticardiolipinantikörper getestet		p
	Nein (n=2306)	Ja (n=227)	
<b>Migräne%</b>	144 (6%)	33 (15%)	<0,001

Tabelle 20: Migräne 1.3

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf Anticardiolipinantikörper getestet wurden, fanden sich signifikant mehr Patienten mit einer Migräne in der Vorgeschichte.

### Medikation zum Zeitpunkt des zerebrovaskulären Ereignisses:

	Anticardiolipinantikörper getestet		p
	Nein (n=2306)	Ja (n=227)	
N gesamt (n=2533)			
<b>Orale Antikoagulation%</b>	120 (5%)	2 (0,9%)	0,004

	Anticardiolipinantikörper getestet		p
	Nein (n=2129)	Ja (n=209)	
N gesamt (n=2338)			
<b>Thrombozyten- aggregationshemmung%</b>	742 (35%)	53 (25%)	0,006

	Anticardiolipinantikörper getestet		p
	Nein (n=1091)	Ja (n=92)	
N gesamt female (n=1183)			
<b>Orale Kontrazeption%</b>	26 (2%)	15 (16%)	<0,001

Tabelle 21: Medikation 1.3

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf Anticardiolipinantikörper getestet wurden, fanden sich signifikant weniger Patienten, die zum Zeitpunkt des Insultereignisses oral antikoaguliert bzw. auf einen Thrombozytenggregationshemmer eingestellt waren. Allerdings nahmen in der Gruppe der auf Thrombophilie 4 getesteten Frauen signifikant mehr Probandinnen eine orale Kontrazeption ein.

## Typ, Ätiologie und Schwere des zerebrovaskulären Ereignisses:

	Anticardiolipinantikörper getestet		p
	Gesamt (n=2533)	Nein (n=2306)	
<b>Typ%</b>			0,779
• TIA	466 (20%)	49 (22%)	
• minor stroke	392 (17%)	35 (15%)	
• major stroke	1448 (63%)	143 (63%)	

	Anticardiolipinantikörper getestet		p
	Gesamt (n=2327)	Nein (n=2119)	
<b>NIHSS-Gesamtscore</b> (median, IQR)	4 (2-8)	4 (2-8)	0,354

	Anticardiolipinantikörper getestet		p
	Gesamt (n=2361)	Nein (n=2158)	
<b>Bamford-Klassifikation%</b>			0,270
• LACS	612 (28%)	62 (31%)	
• POCS	335 (16%)	30 (15%)	
• TACS	264 (12%)	15 (7%)	
• PACS	861 (40%)	85 (42%)	
• ohne Zuordnung	86 (4%)	11 (5%)	

	Anticardiolipinantikörper getestet		p
	Gesamt (n=2531)	Nein (n=2304)	
<b>Ätiologie%</b>			0,001
• Makroinfarkt	338 (15%)	48 (21%)	
• kardiogen-embolisch	591 (26%)	35 (15%)	
• Mikroinfarkt	478 (21%)	43 (19%)	
• kryptogen	897 (39%)	101 (45%)	

Tabelle 22: Typ, Ätiologie und Schwere 1.3

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven hinsichtlich des Ereignistyps, der Schwere des Insultereignisses (NIHSS) sowie in der Bamford-Klassifikation. In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf Anticardiolipinantikörper getestet wurden, fanden sich jedoch mehr kryptogene Insulte bzw. Insulte, die auf einer Makroangiopathie basierten. In der Gruppe der auf Anticardiolipinantikörper getesteten Probanden fanden sich signifikant weniger ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse kardiogen-embolischer Genese.

### Vorhofflimmern:

	Anticardiolipinantikörper getestet		p	
	Gesamt (n=2505)	Nein (n=2282)		Ja (n=223)
VHF%		510 (22%)	12 (5%)	<0,001

Tabelle 23: Vorhofflimmern 1.3

In der Gruppe derjenigen Patienten, die auf Anticardiolipinantikörper getestet wurden, fanden sich signifikant weniger Patienten mit einem Vorhofflimmern.

**Multivariate Analyse** des Zusammenhangs zwischen den auf Anticardiolipinantikörper getesteten Patienten und klinischen Parametern:

	<b>OR (95 CI)</b>	<b>Sig.</b>
<b>Alter</b>		<b>0,000**</b>
≤ 40	<b>19,3 (10,0-37,2)</b>	<b>0,000**</b>
40-50	<b>16,4 (9,0-29,7)</b>	<b>0,000**</b>
50-60	<b>6,1 (3,5-10,4)</b>	<b>0,000**</b>
60-70	<b>2,9 (1,7-5,0)</b>	<b>0,000**</b>
> 80	<b>1,1 (0,5-2,2)</b>	<b>0,893</b>
<b>Geschlecht</b>	<b>1,0 (0,7-1,3)</b>	<b>0,797</b>
<b>PAVK</b>	<b>1,0 (0,6-1,8)</b>	<b>0,912</b>
<b>KHK</b>	<b>0,6 (0,3-1,2)</b>	<b>0,142</b>
<b>TVT</b>	<b>1,5 (0,8-2,7)</b>	<b>0,167</b>
<b>Hypertonie</b>	<b>0,9 (0,6-1,2)</b>	<b>0,430</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>0,7 (0,5-1,1)</b>	<b>0,127</b>
<b>Nikotinabusus</b>	<b>0,8 (0,6-1,1)</b>	<b>0,091</b>
<b>Migräne</b>	<b>1,6 (1,0-2,4)</b>	<b>0,059</b>
<b>Sekundärprophylaxe</b>	<b>1,2 (0,8-1,7)</b>	<b>0,446</b>
<b>Orale Antikoagulation</b>	<b>0,3 (0,1-1,3)</b>	<b>0,114</b>
<b>Ätiologie</b>		<b>0,033*</b>
• Makroangiopathie	<b>1,7 (1,1-2,5)</b>	<b>0,011*</b>
• kardiogen-embolisch	<b>1,0 (0,6-1,7)</b>	<b>0,894</b>
• Mikroangiopathie	<b>0,9 (0,6-1,3)</b>	<b>0,562</b>
<b>VHF</b>	<b>0,5 (0,3-1,1)</b>	<b>0,093</b>

Cox&Snell R-Quadrat = 0,098; Hosmer-Lemeshow-Test: X<sup>2</sup>=4,619; df=8; p=0,797

Tabelle 24: multivariate Analyse 1.3

Mithilfe der multivariaten logistischen Regression konnte gezeigt werden, dass das Alter der wichtigste Prädiktor dafür war, ob die Patienten auf Anticardiolipin-Antikörper (Thrombophilie 4) getestet wurden.

Ebenfalls einen signifikanten Prädiktor stellte eine Ätiologie 1 dar.

Nach multivariater Korrektur nicht mehr signifikant war der Zusammenhang zwischen der Testung auf Thrombophilie 4 und der Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers, einer oralen Antikoagulation, dem Vorhandensein eines Nikotinabusus, einer Migräne, eines Vorhofflimmerns, einer koronaren Herzkrankheit, eines Diabetes mellitus oder einer Ätiologie makroangiopathischer bzw. kardiogen-embolischer Genese.

### 3.2. Vergleich der Thrombophilie-positiven mit den Thrombophilie-negativen Patienten

#### 3.2.1. Anteil positiv getesteter Patienten

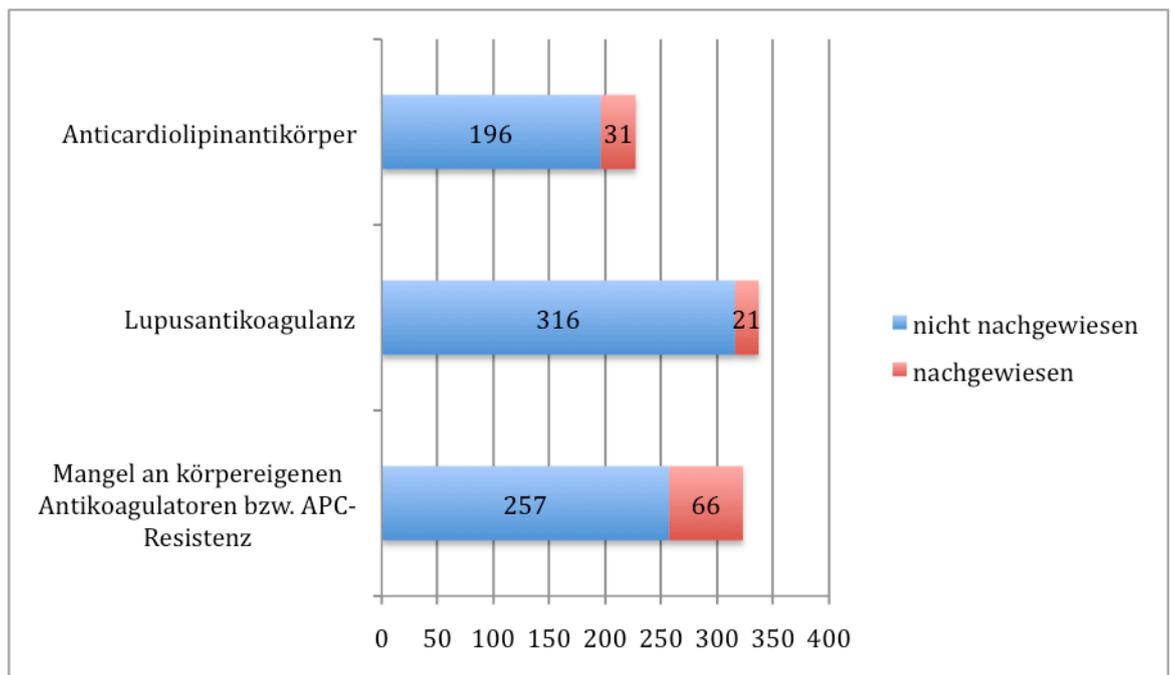


Abbildung 6: Anzahl positiv getesteter Patienten

Bei 66 von 323 Patienten konnte ein Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren bzw. eine APC-Resistenz nachgewiesen werden. Bei 21 von 337 Patienten war das Lupusantikoagulans nachweisbar. Bei 31 von insgesamt 227 auf Anticardiolipinantikörper getesteten Patienten war das Ergebnis positiv.

### 3.2.2. Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz

#### Soziodemographische Daten:

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz nachgewiesen		p
	Nein (n=257)	Ja (n=66)	
N gesamt (n=323)			
Alter (median, IQR)	53 (45-60)	52 (45-60)	0,553
Geschlecht (female%)	112 (44%)	32 (49%)	0,475

Tabelle 25: soziodemographische Daten 2.1

Hinsichtlich der Alters- bzw. Geschlechterverteilung fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen.

#### Vaskuläre Anamnese:

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz nachgewiesen		p
	Nein (n=257)	Ja (n=66)	
N gesamt (n=323)			
PAVK%	17 (7%)	4 (6%)	0,871
KHK%	12 (5%)	5 (8%)	0,346
TVT oder PE%	20 (8%)	3 (5%)	0,362
Z.n. TIA /stroke%	60 (23%)	25 (38%)	0,017

Tabelle 26: vaskuläre Anamnese 2.1

Bei den Patienten, die einen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. eine APC-Resistenz aufwiesen, fand sich signifikant häufiger ein zerebral-ischämisches Ereignis in der Vorgeschichte. Bezüglich der anderen erhobenen Parameter

ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Probandengruppen.

#### Vaskuläre Risikofaktoren:

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz nachgewiesen		p	
	N gesamt (n=323)	Nein (n=257)		Ja (n=66)
<b>Arterielle Hypertonie%</b>		116 (45%)	33 (50%)	0,480
<b>Diabetes mellitus%</b>		35 (14%)	9 (14%)	0,997
<b>Nikotinabusus%</b>		107 (42%)	26 (39%)	0,741
<b>Hyperlipidämie%</b>		107 (42%)	21 (32%)	0,146

Tabelle 27: vaskuläre Risikofaktoren 2.1

Hinsichtlich der vaskulären Risikofaktoren fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen.

#### Migräne:

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz nachgewiesen		p	
	N gesamt (n=323)	Nein (n=257)		Ja (n=66)
<b>Migräne%</b>		37 (14%)	10 (15%)	0,877

Tabelle 28: Migräne 2.1

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen bezüglich einer Migräne in der Vorgeschichte.

#### Medikation zum Zeitpunkt des zerebrovaskulären Ereignisses:

	<b>Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz nachgewiesen</b>		<b>p</b>
N gesamt (n=323)	Nein (n=257)	Ja (n=66)	
<b>Orale Antikoagulation%</b>	4 (1,6%)	1 (1,5%)	0,981

	<b>Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz nachgewiesen</b>		<b>p</b>
N gesamt (n=299)	Nein (n=241)	Ja (n=58)	
<b>Thrombozyten-aggregationshemmung%</b>	44 (18%)	12 (21%)	0,670

	<b>Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz nachgewiesen</b>		<b>p</b>
N gesamt female (n=144)	Nein (n=112)	Ja (n=32)	
<b>Orale Kontrazeption%</b>	15 (13%)	7 (22%)	0,240

Tabelle 29: Medikation 2.1

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen bezüglich der Einnahme einer oralen Antikoagulation, eines Thrombozytenaggregationshemmers oder einer oralen Kontrazeption zum Zeitpunkt des zerebrovaskulären Ereignisses.

## Typ, Ätiologie und Schwere des zerebrovaskulären Ereignisses:

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz nachgewiesen		p
N gesamt (n=323)	Nein (n=257)	Ja (n=66)	
<b>NIHSS-Gesamtscore</b> (median, IQR)	4 (2-7)	4 (2-9)	0,151

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz nachgewiesen		p
N gesamt (n=294)	Nein (n=233)	Ja (n=61)	
<b>Bamford-Klassifikation%</b>			0,659
• LACS	79 (34%)	19 (31%)	
• POCS	43 (18%)	10 (16%)	
• TACS	23 (10%)	5 (8%)	
• PACS	78 (33%)	26 (43%)	
• ohne Zuordnung	10 (4%)	1 (1,6%)	

	Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz nachgewiesen		p
N gesamt (n=323)	Nein (n=257)	Ja (n=66)	
<b>Ätiologie%</b>			0,345
• Makroangiopathie	53 (21%)	11 (17%)	
• kardiogen-embolisch	41 (16%)	13 (20%)	
• Mikroangiopathie	64 (25%)	11 (17%)	
• kryptogen	99 (39%)	31 (47%)	

Tabelle 30: Typ, Ätiologie und Schwere 2.1

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen bezüglich des Typs (Bamford-Klassifikation), der Ätiologie und der Schwere (NIHSS) des Schlaganfalls.

**Vorhofflimmern:**

	<b>Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz nachgewiesen</b>		<b>p</b>
<b>N gesamt (n=320)</b>	<b>Nein (n=255)</b>	<b>Ja (n=65)</b>	
<b>VHF%</b>	14 (5%)	2 (3%)	0,426

Tabelle 31: Vorhofflimmern 2.1

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen hinsichtlich eines Vorhofflimmerns.

**Multivariate Analyse** des Zusammenhangs zwischen Patienten mit einem nachgewiesenen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. APC-Resistenz und klinischen Parametern:

	<b>OR (95 CI)</b>	<b>Sig.</b>
<b>TIA / stroke</b>	<b>2,2 (1,2-4,0)</b>	<b>0,008*</b>
<b>Hyperlipidämie</b>	<b>0,6 (0,3-1,0)</b>	<b>0,068</b>

Cox&Snell R-Quadrat = 0,027; Hosmer-Lemeshow-Test: X<sup>2</sup>=0,105; df=2; p=0,949

Tabelle 32: multivariate Analyse 2.1

Auch nach multivariater Korrektur fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem zerebral-ischämischen Ereignis in der Vorgeschichte und dem Vorliegen eines Mangels an körpereigenen Antikoagulatoren u./o. einer APC-Resistenz.

### 3.2.3. Lupusantikoagulans

#### Soziodemographische Daten:

N gesamt (n=337)	Lupusantikoagulans nachgewiesen		p
	Nein (n=316)	Ja (n=21)	
<b>Alter (median, IQR)</b>	54 (45-61)	56 (48-62)	0,400
<b>Geschlecht (female%)</b>	135 (4%)	5 (24%)	0,089

Tabelle 33: soziodemographische Daten 2.2

Hinsichtlich der Alters- bzw. Geschlechterverteilung fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen.

#### Vaskuläre Anamnese:

N gesamt (n=337)	Lupusantikoagulans nachgewiesen		p
	Nein (n=316)	Ja (n=21)	
<b>PAVK%</b>	19 (6%)	1 (5%)	0,814
<b>KHK%</b>	22 (7%)	1 (5%)	0,699
<b>TVT oder PE%</b>	24 (8%)	0 (0%)	0,190
<b>Z.n. TIA /stroke%</b>	82 (26%)	3 (14%)	0,233

Tabelle 34: vaskuläre Anamnese 2.2

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen bezüglich der vaskulären Anamnese.

### Vaskuläre Risikofaktoren:

N gesamt (n=337)	Lupusantikoagulans nachgewiesen		p
	Nein (n=316)	Ja (n=21)	
<b>Arterielle Hypertonie%</b>	147 (47%)	12 (57%)	0,345
<b>Diabetes mellitus%</b>	39 (12%)	3 (14%)	0,794
<b>Nikotinabusus%</b>	131 (41%)	5 (24%)	0,110
<b>Hyperlipidämie%</b>	126 (40%)	5 (24%)	0,144

Tabelle 35: vaskuläre Risikofaktoren 2.2

Hinsichtlich der vaskulären Risikofaktoren fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen.

### Migräne:

N gesamt (n=337)	Lupusantikoagulans nachgewiesen		p
	Nein (n=316)	Ja (n=21)	
<b>Migräne%</b>	43 (14%)	6 (29%)	0,060

Tabelle 36: Migräne 2.2

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen bezüglich einer Migräne in der Vorgeschichte.

### Medikation zum Zeitpunkt des zerebrovaskulären Ereignisses:

	Lupusantikoagulans nachgewiesen		p
N gesamt (n=337)	Nein (n=316)	Ja (n=21)	
<b>Orale Antikoagulation%</b>	6 (2%)	1 (5%)	0,373

	Lupusantikoagulans nachgewiesen		p
N gesamt (n=303)	Nein (n=284)	Ja (n=19)	
<b>Thrombozyten- aggregationshemmung%</b>	54 (19%)	1 (5%)	0,132

	Lupusantikoagulans nachgewiesen		p
N gesamt female (n=140)	Nein (n=135)	Ja (n=5)	
<b>Orale Kontrazeption%</b>	18 (13%)	1 (20%)	0,669

Tabelle 37: Medikation 2.2

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen bezüglich der Einnahme einer oralen Antikoagulation eines Thrombozytenaggregationshemmers oder einer oralen Kontrazeption zum Zeitpunkt des zerebrovaskulären Ereignisses.

## Typ, Ätiologie und Schwere des zerebrovaskulären Ereignisses:

N gesamt (n=309)	Lupusantikoagulans nachgewiesen		p
	Nein (n=288)	Ja (n=21)	
<b>NIHSS-Gesamtscore</b> (median, IQR)	4 (2-8)	4 (2-13)	0,252

N gesamt (n=302)	Lupusantikoagulans nachgewiesen		p
	Nein (n=282)	Ja (n=20)	
<b>Bamford-Klassifikation%</b>			0,319
• LACS	87 (31%)	4 (20%)	
• POCS	48 (17%)	7 (35%)	
• TACS	28 (10%)	2 (10%)	
• PACS	111 (39%)	7 (35%)	
• ohne Zuordnung	8 (3%)	0 (0%)	

N gesamt (n=337)	Lupusantikoagulans nachgewiesen		p
	Nein (n=316)	Ja (n=21)	
<b>Ätiologie%</b>			0,866
• Makroangiopathie	54 (17%)	4 (19%)	
• kardiogen-embolisch	48 (15%)	4 (19%)	
• Mikroangiopathie	68 (22%)	3 (14%)	
• kryptogen	146 (46%)	10 (48%)	

Tabelle 38: Typ, Ätiologie und Schwere 2.2

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen bezüglich des Typs (Bamford-Klassifikation), der Ätiologie und der Schwere (NIHSS) des Schlaganfalls.

## Vorhofflimmern:

	Lupusantikoagulans nachgewiesen		p	
	N gesamt (n=335)	Nein (n=315)		Ja (n=20)
VHF%		23 (7%)	1 (5%)	0,699

Tabelle 39: Vorhofflimmern 2.2

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen hinsichtlich eines Vorhofflimmerns.

**Multivariate Analyse** des Zusammenhangs zwischen den Patienten mit nachgewiesenem Lupusantikoagulans und klinischen Parametern:

	OR (95 CI)	Sig.
Geschlecht	0,3 (0,1-0,7)	0,027*
TVT	0,0 (0,0-.)	0,998
Nikotinabusus	0,4 (0,1-1,0)	0,048*
Hyperlipidämie	0,5 (0,2-1,4)	0,168
Migräne	3,1 (1,1-9,1)	0,039*
Sekundärprophylaxe	0,2 (0,0-1,6)	0,128

Cox&Snell R-Quadrat = 0,058; Hosmer-Lemeshow-Test:  $\chi^2=2,351$ ; df=6; p=0,885

Tabelle 40: multivariate Analyse 2.2

Mithilfe der multivariaten logistischen Regression konnte gezeigt werden, dass das Geschlecht, der Nikotinabusus und das Vorhandensein einer Migräne in der Anamnese signifikante Prädiktoren für das Vorliegen von Lupusantikoagulans darstellten.

### 3.2.4. Anticardiolipinantikörper

#### Soziodemographische Daten:

N gesamt (n=227)	Anticardiolipinantikörper nachgewiesen		p
	Nein (n=196)	Ja (n=31)	
Alter (median, IQR)	54 (44-62)	55 (45-63)	0,364
Geschlecht (female%)	75 (38%)	17 (55%)	0,081

Tabelle 41: soziodemographische Daten 2.3

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Probandengruppen hinsichtlich der Alters- bzw. Geschlechterverteilung.

#### Vaskuläre Anamnese:

N gesamt (n=227)	Anticardiolipinantikörper nachgewiesen		p
	Nein (n=196)	Ja (n=31)	
PAVK%	13 (7%)	3 (10%)	0,538
KHK%	11 (6%)	1 (3%)	0,581
TVT oder PE%	12 (6%)	4 (13%)	0,171
Z.n. TIA /stroke%	55 (28%)	9 (29%)	0,911

Tabelle 42: vaskuläre Anamnese 2.3

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen in der vaskulären Anamnese.

### Vaskuläre Risikofaktoren:

	Anticardiolipinantikörper nachgewiesen		p
	Nein (n=196)	Ja (n=31)	
N gesamt (n=227)			
Arterielle Hypertonie%	96 (49%)	18 (58%)	0,347
Diabetes mellitus%	27 (14%)	6 (19%)	0,413
Nikotinabusus%	81 (41%)	11 (36%)	0,538
Hyperlipidämie%	74 (38%)	15 (48%)	0,260

Tabelle 43: vaskuläre Risikofaktoren 2.3

Hinsichtlich der vaskulären Risikofaktoren fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

### Migräne:

	Anticardiolipinantikörper nachgewiesen		p
	Nein (n=196)	Ja (n=31)	
N gesamt (n=227)			
Migräne%	25 (13%)	8 (26%)	0,055

Tabelle 44: Migräne 2.3

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen hinsichtlich einer Migräne in der Vorgeschichte.

### Medikation zum Zeitpunkt des zerebrovaskulären Ereignisses:

	Anticardiolipinantikörper nachgewiesen		p
	Nein (n=196)	Ja (n=31)	
N gesamt (n=227)			
<b>Orale Antikoagulation%</b>	1 (0,5%)	1 (3%)	0,133

	Anticardiolipinantikörper nachgewiesen		p
	Nein (n=179)	Ja (n=30)	
N gesamt (n=209)			
<b>Thrombozyten- aggregationshemmung%</b>	46 (26%)	7 (23%)	0,783

	Anticardiolipinantikörper nachgewiesen		p
	Nein (n=75)	Ja (n=17)	
N gesamt female (n=92)			
<b>Orale Kontrazeption%</b>	14 (19%)	1 (6%)	0,198

Tabelle 45: Medikation 2.3

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen bezüglich der Einnahme einer oralen Antikoagulation, eines Thrombozytenaggregationshemmers oder einer oralen Kontrazeption zum Zeitpunkt des zerebrovaskulären Ereignisses.

## Typ, Ätiologie und Schwere des zerebrovaskulären Ereignisses:

N gesamt (n=208)	Anticardiolipinantikörper nachgewiesen		p
	Nein (n=182)	Ja (n=26)	
<b>NIHSS-Gesamtscore</b> (median, IQR)	4 (2-8)	6 (2-11)	0,107

N gesamt (n=203)	Anticardiolipinantikörper nachgewiesen		p
	Nein (n=178)	Ja (n=25)	
<b>Bamford-Klassifikation%</b>			0,579
• LACS	52 (29%)	10 (40%)	
• POCS	26 (15%)	4 (16%)	
• TACS	14 (8%)	1 (4%)	
• PACS	75 (42%)	10 (40%)	
• ohne Zuordnung	11 (6%)	0 (0%)	

N gesamt (n=227)	Anticardiolipinantikörper nachgewiesen		p
	Nein (n=196)	Ja (n=31)	
<b>Ätiologie%</b>			0,328
• Makroangiopathie	44 (22%)	4 (13%)	
• kardiogen-embolisch	28 (14%)	7 (23%)	
• Mikroangiopathie	39 (20%)	4 (13%)	
• kryptogen	85 (43%)	16 (52%)	

Tabelle 46: Typ, Ätiologie und Schwere 2.3

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen bezüglich des Typs (Bamford-Klassifikation), der Ätiologie und der Schwere (NIHSS) des Schlaganfalls.

## Vorhofflimmern:

	Anticardiolipinantikörper nachgewiesen		p
Gesamt (n=223)	Nein (n=193)	Ja (n=30)	
VHF%	9 (5%)	3 (10%)	0,228

Tabelle 47: Vorhofflimmern 2.3

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen hinsichtlich eines Vorhofflimmerns.

**Multivariate Analyse** des Zusammenhangs zwischen den Patienten, bei denen Anticardiolipinantikörper nachgewiesen wurden und klinischen Parametern:

	OR (95 CI)	Sig.
Geschlecht	1,6 (0,7-3,6)	0,256
TVT	2,0 (0,6-7,2)	0,277
Migräne	2,2 (0,8-5,6)	0,109
Orale Antikoagulation	4,4 (0,2-81,3)	0,324

Cox&Snell R-Quadrat = ,032; Hosmer-Lemeshow-Test:  $\chi^2=0,138$ ;  $df=2$ ;  $p=0,933$

Tabelle 48: Multivariate Analyse 2.3

Auch nach multivariater Korrektur konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen von Anticardiolipin-Antikörpern und klinischen Parametern gefunden werden.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Vergleich der auf Thrombophilie getesteten mit den nicht getesteten Patienten**

#### **Anteil der auf Thrombophilie getesteten Patienten**

In einer insgesamt 674 Patienten umfassenden Beobachtungsstudie von Bushnell aus dem Jahr 2001 wurde bei circa einem Drittel der Schlaganfallpatienten eines akademischen Lehrkrankenhauses eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt (Bushnell et al. 2001). Dies entspricht in etwa dem Anteil der ischämischen Schlaganfälle, deren Ätiologie ungeklärt bleibt (Chatzikonstantinou A et al. 2012). Aufgrund der begrenzten Evidenz für den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Thrombophilie und arteriellen Thrombosen (Middeldorp, van Hockluma Vlieg 2008), aufgrund der hohen Kosten, die mit der Thrombophiliediagnostik verbunden sind (Weber, Busch 2005), sowie aufgrund der Tatsache, dass sich aus einem positiven Testergebnis häufig keine therapeutische Konsequenz ergibt (Hankey, Eikelboom 2003), wird die Durchführung einer Thrombophiliediagnostik bei Schlaganfallpatienten mittlerweile restriktiver gehandhabt. In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) aus dem Jahr 2008 wird die Durchführung einer Thrombophiliediagnostik nach einem Schlaganfall lediglich „in Einzelfällen“ empfohlen. In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Population wurden insgesamt 12,7% der Patienten auf Lupusantikoagulans getestet; 12,1% der Patienten wurden auf einen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren bzw. auf das Vorhandensein einer APC-Resistenz untersucht, und nur 8,5% der Patienten wurden auf Anticardiolipinantikörper getestet. Das bedeutet, dass auch bei zerebralischemischen Ereignissen unklarer Genese nicht zwangsläufig eine Thrombophilietestung durchgeführt wurde.

Betrachtet man den Anteil der auf Thrombophilie getesteten Patienten in Abhängigkeit von der jeweiligen Thrombophilieform, so zeigt sich, daß die

Patienten der vorliegenden Arbeit deutlich seltener auf das Vorhandensein von Anticardiolipin-Antikörpern als auf das Vorhandensein von Lupusantikoagulanzen untersucht wurden. Dies korrespondiert mit den Ergebnissen einer Metaanalyse von Galli, derzufolge Anticardiolipin-Antikörpern eine geringere pathophysiologische Bedeutung für die Entstehung arterieller und venöser Thrombosen zuzuschreiben ist als den Lupusantikoagulanzen (Galli et al. 2003). Auch in der neueren Literatur zeigt sich, daß der Nachweis von Anticardiolipin-Antikörpern an Relevanz verliert, jedoch in den gültigen internationalen Leitlinien bei der Untersuchung auf ein Antiphospholipid-Syndrom noch gefordert wird (Lindhoff-Last E, Luxembourg B, Pabinger I 2008).

### **Klinisches Profil der auf Thrombophilie getesteten Patienten**

Bisher existieren keine allgemein gültigen Richtlinien darüber, welche Schlaganfallpatienten einer Thrombophiliediagnostik zugeführt werden sollen. In den gemeinsamen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft aus dem Jahr 2008 wird eine Thrombophiliediagnostik bei Schlaganfallpatienten in Einzelfällen empfohlen; eine genauere Präzision der Einzelfälle findet sich jedoch nicht. Allerdings gibt es Empfehlungen, die auf den Ergebnissen bisheriger Studien basieren. Bisherigen Studien zufolge waren es vor allem jüngere Patienten (Austin et al. 2002; Bushnell, Goldstein 2002; Madonna et al. 2002) bzw. jüngere Patienten mit Schlaganfällen kryptogener Genese (Grossmann et al. 2002), bei denen ein positiver Thrombophilienachweis gelang. So empfehlen Zeller et al. die Durchführung einer Thrombophiliediagnostik bei Schlaganfallpatienten unter 45 Jahren bzw. bei Patienten mit rezidivierenden Thrombosen oder arteriellen Embolien in der Eigen- und / oder Familienanamnese. Bei gegebenem Mechanismus für paradoxe Embolien wird zur Untersuchung auf Gerinnungsstörungen, die die Gefahr venöser Thrombosen erhöhen, geraten (Zeller et al. 2006). Dabei ist zu bedenken, daß eine Thrombophilietestung bei Patienten mit einem kryptogenem Schlaganfall nur dann Sinn macht, wenn das

positive Testergebnis therapeutische Konsequenzen hat (Weber, Busch 2005; Zeller et al. 2006).

In der vorliegenden Arbeit waren es erwartungsgemäß die jüngeren Patienten und die Patienten mit einem Schlaganfall kryptogener Genese, die signifikant häufiger auf das Vorliegen einer Thrombophilie untersucht wurden. Ebenfalls signifikant häufiger auf Thrombophilie untersucht wurden Frauen, die eine orale Kontrazeption einnahmen, Patienten mit einer positiven Migräneanamnese und Raucher. Anzumerken ist, daß es sich sowohl bei den Rauchern wie auch bei den Migränepatienten und bei den Frauen, die eine orale Kontrazeption einnehmen, um jüngere Patienten handelt. Dementsprechend zeigt sich nach multivariater Korrektur das Lebensalter als wichtigstes Kriterium dafür, ob die Patienten auf eine Thrombophilie getestet wurden oder nicht.

Seltener auf eine Thrombophilie untersucht wurden Patienten mit einer positiven vaskulären Anamnese (periphere arterielle Verschußkrankheit, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte), Patienten mit vaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) sowie oral antikoagulierte Patienten, Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit einem zerebral ischämischen Ereignis kardiogen-embolischer Genese.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind mit den oben genannten Empfehlungen vereinbar und decken sich weitgehend mit den Ergebnissen einer Fragebogenerhebung zum Untersucherverhalten von Bushnell und Goldstein. Darin gaben die befragten Neurologen an, eine Thrombophiliediagnostik bevorzugt bei jüngeren Patienten mit einem zerebrovaskulären Ereignis unklarer Genese durchzuführen. Keiner der Befragten gab an, bei einem Patienten mit einem Vorhofflimmern eine Thrombophiliediagnostik zu veranlassen (Bushnell, Goldstein 2002). Somit scheint das allgemeine Untersucherverhalten bezüglich der Auswahl der Schlaganfallpatienten, die einer Thrombophiliediagnostik zugeführt werden, trotz fehlender Guidelines vergleichbar zu sein.

## **4.2. Vergleich der Thrombophilie-positiven mit den Thrombophilie-negativen Patienten**

### **Anteil der Patienten mit einem positiven Thrombophilienachweis**

In der vorliegenden Arbeit wiesen 20,4% der Patienten, die auf einen Mangel an körpereigenen Antikoagulatoren bzw. auf eine APC-Resistenz getestet wurden, einen positiven Befund auf. Bei 6,2% der auf Lupusantikoagulans getesteten Patienten waren Lupusantikoagulanzen nachweisbar. Ein positiver Anticardiolipinantikörpernachweis gelang bei 13,7% der auf Anticardiolipinantikörper getesteten Patienten. Die in dieser Arbeit gefundenen Prävalenzen der Thrombophilien liegen nicht nur deutlich über den Prävalenzen in der Gesamtbevölkerung (Oger et al. 2006), sondern auch über den in bisherigen Untersuchungen gefundenen Prävalenzen bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall. So finden sich bei Hankey et al. keine erhöhten Prävalenzen für einen Mangel an Protein S und Protein C bzw. für eine APC-Resistenz bzw. Faktor-V-Leiden-Mutation bei Patienten nach einem Schlaganfall. Gleiche Ergebnisse finden sich für die Untergruppe der Patienten mit einem Schlaganfall kryptogener Genese (Hankey et al. 2001). Für Antiphospholipidantikörper konnten Bushnell und Goldstein jedoch erhöhte Prävalenzen bei Schlaganfallpatienten nachweisen (Bushnell, Goldstein 2000). In der Untergruppe der juvenilen Schlaganfälle unabhängig von ihrer Genese finden sich jedoch deutlich erhöhte Prävalenzen aller Thrombophilieformen (Olah et al. 2001; Bushnell, Goldstein 2000). Da es sich in der vorliegenden Arbeit um eine selektive Stichprobe handelt, in der vor allem jüngere Patienten auf das Vorliegen einer Thrombophilie getestet wurden (s. 4.1.), ist die Höhe der in der Arbeit gefundenen Prävalenzen verständlich. Zudem ist zu berücksichtigen, daß sich die vorliegende Arbeit ausschließlich auf Ergebnisse aus Thrombophilietestungen in der Akutphase bezieht. Somit sind falsch positive Befunde im Sinne einer Akut-Phase-Reaktion nicht sicher auszuschließen.

## **Klinisches Profil der Patienten mit einem positiven Thrombophilienachweis**

Große Studien zeigen, dass unselektierte Schlaganfallpatienten keine signifikant höhere Prävalenz für hereditäre Gerinnungsstörungen aufweisen (Hankey et al. 2001). Dennoch scheinen sowohl hereditäre wie auch erworbene Gerinnungsstörungen für bestimmte Untergruppen eine Bedeutung für die Entstehung ischämischer Schlaganfälle zu haben.

Für die Untergruppe der juvenilen Schlaganfälle beispielsweise schätzen Furie et al. die Zahl der durch prokoagulatorische Gerinnungsstörungen (mit-)verursachten Schlaganfälle auf 1-4% (Furie et al. 2004). Bereits zuvor konnten sowohl Bushnell und Goldstein wie auch Weih et al. in einer Metaanalyse eine erhöhte Prävalenz der APC-Resistenz für die Untergruppe der jüngeren Patienten (< 50 Jahre) finden (Bushnell, Goldstein 2000; Weih et al. 2000). Grossmann kommt zu dem Schluß, daß die Faktor-V-Leiden-Mutation für die Untergruppe der jüngeren Patienten mit einem kryptogenen Schlaganfall einen unabhängigen signifikanten Risikofaktor darstellt (Grossmann 2002).

Für die Untergruppe der Frauen mit ischämischem Schlaganfall konnten in einer Studie erhöhte Anticardiolipinantikörper-Titer als signifikante Risikofaktoren bestätigt werden (Brey 2002). In einer Analyse der Framingham Heart Studie ergab sich für jüngere Frauen mit Antiphospholipidsyndrom ebenfalls eine signifikante Risikoerhöhung für zerebral-ischämische Ereignisse (Janhardan 2004). In einer Fall-Kontroll-Studie von Pezzini zeigte sich, daß die Einnahme einer oralen Kontrazeption bei Frauen mit einer Thrombophilie (nachgewiesene heterozygote Faktor V Leiden Mutation, Prothrombin Mutation oder MTHFR Mutation) das Risiko für einen Schlaganfall erhöht (Pezzini 2007).

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich jedoch im Vergleich der Thrombophilie-positiven Patienten mit denjenigen Patienten, bei denen keine Thrombophilie nachweisbar war, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich klinischer Parameter bzw. zerebrovaskulärer Risikofaktoren. Den Ergebnissen der vorliegenden Studie zufolge können Schlaganfallpatienten somit nicht auf der Basis klinischer Parameter der Thrombophilie-positiven oder Thrombophilie-negativen Gruppe zugeordnet werden.

### **4.3. Schlussfolgerungen**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, daß trotz fehlender Guidelines das allgemeine Untersucherverhalten bezüglich der Auswahl der Schlaganfallpatienten, die einer Thrombophiliediagnostik zugeführt werden, vergleichbar zu sein scheint. D.h., es werden vor allem jüngere Schlaganfallpatienten sowie Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall unklarer Genese auf das Vorliegen einer Thrombophilie getestet. Seltener getestet werden Patienten mit einer arteriellen oder kardiogenen Emboliequelle und einer somit bereits vorliegenden Indikation für eine orale Antikoagulation.

Allerdings scheint die Bedeutung von Gerinnungsstörungen für die Entstehung eines Schlaganfalls noch überschätzt und daher die Indikation zur Durchführung einer Thrombophiliediagnostik zu weit gestellt zu werden.

Leider ist es in der vorliegenden Arbeit nicht gelungen, diejenigen Patienten herauszufiltern, bei denen eine Thrombophiliediagnostik zielführend ist. Dies könnte zum einen in methodischen Mängeln, zum anderen in der Auswahl der in der vorliegenden Arbeit erhobenen klinischen Parameter begründet liegen.

Daher sollten die bisherigen Empfehlungen vorerst beibehalten, jedoch präzisiert und in Form standardisierter Richtlinien festgehalten werden.

So sollte bei einem Schlaganfall embolischer Genese ohne eindeutig identifizierbare Emboliequelle dann eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt werden, wenn es sich um einen juvenilen Schlaganfall handelt und/oder wenn es in der Eigen- oder Fremdanamnese Hinweise auf das Vorliegen einer Thrombophilie gibt und/oder wenn Hinweise auf das Vorliegen einer paradoxen Embolie vorliegen (Ringelstein 2007).

## 5. Zusammenfassung

Da man weiß, dass Thrombophilien in der Entstehung venöser und arterieller Thrombosen und somit auch in der Entstehung des ischämischen Schlaganfalles eine Rolle spielen, stellt sich immer wieder die Frage, ob bei einem ischämischen Insult unklarer Genese eine ergänzende Thrombophiliediagnostik durchgeführt werden soll. Gegen eine routinemäßige Testung sprechen zum einen die hohen Kosten, die mit der Thrombophiliediagnostik verbunden sind, zum anderen die Tatsache, dass sich aus einem positiven Testergebnis häufig keine therapeutische Konsequenz ergibt. Hinzu kommt das Fehlen allgemein gültiger Richtlinien für die Durchführung einer Thrombophiliediagnostik bei Patienten nach einem Schlaganfall. Dies erklärt möglicherweise die in Beobachtungsstudien aufgezeigten Mängel bei der Durchführung der Thrombophiliediagnostik bei Schlaganfallpatienten.

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand der Daten der Schlaganfall-Datenbank für Wien (SDBW) zum einen analysiert, bei welchen Patienten eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt wurde, zum anderen wurden die Thrombophilie-positiven Patienten mit denjenigen Patienten, bei denen keine Thrombophilie nachweisbar war, hinsichtlich verschiedenster klinischer Parameter verglichen.

Es zeigte sich, dass jüngere Patienten, Patienten mit einem Schlaganfall kryptogener Genese, Patienten mit einer positiven Migräneanamnese, Raucher, sowie Frauen, die eine orale Kontrazeption einnahmen, häufiger auf Thrombophilie getestet wurden. Seltener auf das Vorliegen einer Thrombophilie untersucht wurden Patienten mit einer positiven vaskulären Anamnese (pAVK, KHK, TIA/stroke in der Vorgeschichte), mit vaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) sowie oral antikoagulierte Patienten, Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit einem Schlaganfall kardiogen-embolischer Genese. In der multivariaten Analyse zeigte sich das Lebensalter als wichtigstes

Kriterium dafür, ob Patienten auf Thrombophilie getestet wurden oder nicht. Im Vergleich der Thrombophilie-positiven Patienten mit denjenigen Patienten, bei denen keine Thrombophilie nachgewiesen werden konnte, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der erhobenen klinischen Parameter.

## 6. Literaturverzeichnis

Adams HP, Kappelle LJ, Biller J, Gordon DL, Love BB, Gomez F, Heffner M. Ischemic stroke in young adults: experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Arch Neurol.* 1995; 52: 491-495.

Austin H, Chimowitz M, Hill H et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. *Stroke* 2002; 33:2762-2769.

Bauer KA. Management of patients with hereditary defects predisposing to thrombosis including pregnant women. *Thromb Haemost.* 1995; 74: 94-100.

Bauer KA. Management of thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1429-1434.

Brey RL, Stalworth CL, McGlasson DL et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002; 33: 2396-2400.

Bridgen ML. The hypercoagulable state: who, how, and when to test and treat. *Postgrad Med.* 1997; 101: 249-267.

Bushnell CD, Goldstein LB. Physician knowledge and practices in the evaluation of coagulopathies in stroke patients. *Stroke.* 2002; 33; 948-953.

Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke.* 2000; 31: 3067-3078.

Bushnell CD, Siddiqi Z, Morgenlander JC et al. Use of specialized coagulation testing in the evaluation of patients with acute ischemic stroke. *Neurology*. 2001A; 56 : 624-627.

Bushnell CD, Siddiqi Z, Goldstein LB. Improving patient selection for specialized coagulation testing in the setting of acute ischemic stroke. *Neurology*. 2001B;57: 1333-1335.

Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome : clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-1027.

Chatzikonstantinou A et al.. CT Angiography of the Aorta Is Superior to Transoesophageal Echocardiography for Determining Stroke Subtypes in Patients with Cryptogenic Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33 (4): 322-328.

Coppens, M., van Mourik, J.A., Eckmann, C.M., Buller, H.R. & Middeldorp, S. Current practise of testing for inherited thrombophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008, 5, 1979-1981.

Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 49: 1133-1138.

De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K et al. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica* 2002; 87: 1095-1108.

Galli M, Luciani D, Bertolini G et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827-1832.

Graeme J. Hankey, MBBS, MD, FRCP, FRCP(Edin), FRACP. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) Trial. Is Warfarin Really a Reasonable Therapeutic Alternative to Aspirin for Preventing Recurrent Noncardioembolic Ischemic Stroke? *Stroke*. 2002;33:1723

Grossmann R, Geisen U, Merati G et al. Genetic risk factors in young adults with "cryptogenic" ischemic cerebrovascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 583-590.

Hankey GJ, Eikelboom JW. Editorial comment – Routine thrombophilia testing in stroke patients is unjustified. *Stroke* 2003; 34: 1826-1827.

Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM et al. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke*. 2001; 32: 1793-1799.

Janardhan V, Wolf PA, Kase CS et al. Anticardiolipin antibodies and Risk of ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004; 35:736-741.

Jilma B, Kamath S, Lip GY. Antithrombotic therapy in special circumstances. I – pregnancy and cancer. *BMJ* 2003; 326: 37-40.

Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R et al. Faktor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood* 2002; 100: 3-10.

Kluft C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost* 1997; 78: 315-326.

Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria. *Stroke* 2001; 32: 2735-2740.

Kottke-Marchant K, Comp P. Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothelial cell protein C receptor. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1337-1348.

Kottke-Marchant K, Duncan A. Antithrombin deficiency: issues in laboratory diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1326-1336.

Lalouschek W, Lang W. Die Schlaganfall-Datenbank für Wien – Ziele und Methodik. *JNeurolNeurochirPsychiatr* 2001; 2(3), 7-19.

Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 46: 752-763.

Levine SR. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombo-occlusive events: the Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study (APASS). *Neurology* 2002; 58(Suppl3): A257-A258.

Levine SR et al. APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576-84.

Lindhoff-Last E, Luxembourg B, Pabinger I. Update Thrombophilie. *Hämostaseologie* 2008; 28: 365-375.

Lopaciuk S, Bykowska K, Kwiecinski H et al. Factor V Leiden, prothrombin gene G 20210A variant, and methylenetrahydrofolate reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7: 346-350.

Margaglione M, D'Andrea G, Giuliani N et al. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1751-1756.

Middeldorp, S. & van Hylckama Vlieg, A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *British Journal of Haematology* 2008 Nov; 143(3): 321-35.

Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444–1451.

Oger E, Lacut K, le Gal G et al. for the Edith Collaborative Study group. Hyperhomocysteinemia and low B vitamin levels are independently associated with venous thrombembolism: results from the EDITH study: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 793-799.

Olah L, Misz M, Kappelmayer J et al. Natural coagulation inhibitor proteins in young patients with cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 291-297.

Panichpisal K, Rozner E, Levine SR. The management of stroke in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Feb;14(1):99-106.

Pengo V et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/ Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009; 7(10): 1737-40.

Prandoni, P., Bilora, F., Marchiori, A., Bernardi, E., Petrobelli, F., Lensing, A.W., Prins, M.H. & Girolami, A. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348, 1435-1441.

Reich LM, Bower M, Key NS. Role of the geneticist in testing and counseling for inherited thrombophilia. *Genet Med* 2003; 5: 133-143.

Ringelstein EB, Nabavi DG. Der ischämische Schlaganfall. Eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Kohlhammer 2007.

Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl 3):429S-456 S.

Spencer, F.A., Ginsberg, J.S., Chong, A. & Alter, D.A. The relationship between unprovoked venous thromboembolism, age, and acute myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 6, 1507-1513.

The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665–1673.

The ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurology* 2007;6:115–124.

The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857– 865.

Vossen, C.Y. & Rosendaal, F.R. Risk of arterial thrombosis in carriers of familial thrombophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4, 916-918.

Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001 Nov 15; 345(20): 1444-51.

Weih M, Junge-Hulsing J, Mehraein S et al. Hereditäre Thrombophilien bei ischämischen Schlaganfall und Sinusvenenthrombose. *Nervenarzt* 2000; 71: 936-945.

Weimar C, Glahn J, von Reutern GM et al. Behandlung des ischämischen Schlaganfalls in 14 neurologischen Stroke Units. Eine Auswertung der Schlaganfall-Datenbank der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe. *Nervenarzt* 2002; 73: 342-348.

Willeke A, Gerdson F, Bauersachs RM et al. Rationelle Thrombophiliediagnostik. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A2111-A2118.

Williams SV, Eisenberg JM. A controlled trial to decrease the unnecessary use of diagnostic tests. *J Gen Intern Med.* 1986; 1: 8-13.

## **7. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Anzahl fehlender Angaben.....	16
Abbildung 2: Auswertungsplan Teil 1.....	17
Abbildung 3: Auswertungsplan Teil 2.....	18
Abbildung 4: erhobene klinische Parameter .....	19
Abbildung 5: Anzahl getesteter Patienten.....	21
Abbildung 6: Anzahl positiv getesteter Patienten.....	44

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: soziodemographische Merkmale 1.1 .....	22
Tabelle 2: vaskuläre Anamnese 1.1 .....	23
Tabelle 3: vaskuläre Risikofaktoren 1.1 .....	24
Tabelle 4: Migräne 1.1 .....	24
Tabelle 5: Medikation 1.1 .....	25
Tabelle 6: Typ, Ätiologie und Schwere 1.1 .....	26
Tabelle 7: Vorhofflimmern 1.1 .....	27
Tabelle 8: multivariate Analyse 1.1 .....	28
Tabelle 9: soziodemographische Merkmale 1.2 .....	29
Tabelle 10: vaskuläre Anamnese 1.2 .....	30
Tabelle 11: vaskuläre Risikofaktoren 1.2 .....	31
Tabelle 12: Migräne 1.2 .....	31
Tabelle 13: Medikation 1.2 .....	32
Tabelle 14: Typ, Ätiologie und Schwere 1.2 .....	33
Tabelle 15: Vorhofflimmern 1.2 .....	34
Tabelle 16: multivariate Analyse 1.2 .....	35
Tabelle 17: soziodemographische Merkmale 1.3 .....	36
Tabelle 18: vaskuläre Anamnese 1.3 .....	37
Tabelle 19: vaskuläre Risikofaktoren 1.3 .....	38
Tabelle 20: Migräne 1.3 .....	38
Tabelle 21: Medikation 1.3 .....	39
Tabelle 22: Typ, Ätiologie und Schwere 1.3 .....	40
Tabelle 23: Vorhofflimmern 1.3 .....	41
Tabelle 24: multivariate Analyse 1.3 .....	42
Tabelle 25: soziodemographische Daten 2.1 .....	45
Tabelle 26: vaskuläre Anamnese 2.1 .....	45
Tabelle 27: vaskuläre Risikofaktoren 2.1 .....	46
Tabelle 28: Migräne 2.1 .....	46
Tabelle 29: Medikation 2.1 .....	47
Tabelle 30: Typ, Ätiologie und Schwere 2.1 .....	48
Tabelle 31: Vorhofflimmern 2.1 .....	49
Tabelle 32: multivariate Analyse 2.1 .....	49
Tabelle 33: soziodemographische Daten 2.2 .....	50
Tabelle 34: vaskuläre Anamnese 2.2 .....	50

Tabelle 35: vaskuläre Risikofaktoren 2.2 .....	51
Tabelle 36: Migräne 2.2 .....	51
Tabelle 37: Medikation 2.2 .....	52
Tabelle 38: Typ, Ätiologie und Schwere 2.2 .....	53
Tabelle 39: Vorhofflimmern 2.2 .....	54
Tabelle 40: multivariate Analyse 2.2 .....	54
Tabelle 41: soziodemographische Daten 2.3.....	55
Tabelle 42: vaskuläre Anamnese 2.3.....	55
Tabelle 43: vaskuläre Risikofaktoren 2.3 .....	56
Tabelle 44: Migräne 2.3 .....	56
Tabelle 45: Medikation 2.3 .....	57
Tabelle 46: Typ, Ätiologie und Schwere 2.3 .....	58
Tabelle 47: Vorhofflimmern 2.3 .....	59
Tabelle 48: Multivariate Analyse 2.3 .....	59

## **9. Anhang**

### **9.1. Die Bamford-Klassifikation**

#### **LACS (lacunar syndrome)**

Maximales Defizit von einem einzigen vaskulären Ereignis ; kein Gesichtsfelddefizit ; keine neue Störung höherer kortikaler Funktionen ; keine Hirnstammsymptomatik.

#### **POCS (posterior circulation syndrome)**

Ipsilaterale Hirnnervparese (einzeln oder ultipel) und kontralaterales motorisches und/oder sensorisches Defizit; bilaterales motorisches und/oder sensorisches Defizit; Störung konjugierter Augenbewegungen (horizontal oder vertikal); zerebelläre Symptomatik ohne ipsilaterale Symptome langer Bahnen; isolierte Hemianopsie oder kortikale Blindheit; Störungen höherer kortikaler Funktionen bedeuten keinen Ausschlussgrund.

#### **TACS (total anterior circulation syndrome)**

Hemiplegie und Hemianopsie kontralateral zur betroffenen Hemisphäre und neue Störung höherer kortikaler Funktionen der passenden Hemisphäre.

#### **PACS (partial anterior circulation syndrome)**

Motorisches und/oder sensorisches Defizit und Hemianopsie; motorische und/oder sensorisches Defizit und neue Störung höherer kortikaler Funktionen; neue Störung höherer kortikaler Funktionen und Hemianopsie; rein motorisches oder sensorisches Defizit von geringerer Ausdehnung als bei LACS (z.B. Monoparese); isolierte, neue Störung höherer kortikaler Funktionen (wenn mehrere Störungen: müssen alle derselben Hemisphäre zuordbar sein).

## 9.2. Die National Institute of Health (NIH) Stroke Scale

= klinische Bewertungsskala zur Graduierung des Schweregrades bei Schlaganfall

Es wird die Summe der Punkte aus den Fragen 1 bis 11 gebildet, maximal sind 42 Punkte möglich. Je höher die Punktzahl, desto ausgedehnter der Infarkt.

### 1a. Vigilanz (0-3)

- wach: 0 Punkte
- somnolent: 1 Punkt
- soporös: 2 Punkte
- komatös: 3 Punkte

### 1b. Orientierung (0-2) *Fragen nach dem aktuellen Monat und dem Alter des Patienten.*

- beide Antworten richtig: 0 Punkte
- eine Antwort richtig (oder Patient kann nicht sprechen wegen Dysarthrie oder wegen Intubation): 1 Punkt
- keine Antwort richtig oder aphasischer oder stuporöser Patient: 2 Punkte

### 1c. Kooperation (0-2) *Augen und nicht betroffene Hand öffnen und schließen lassen*

- beide Befehle richtig ausgeführt: 0 Punkte
- einen Befehl richtig ausgeführt: 1 Punkt
- keinen Befehl richtig ausgeführt: 2 Punkte

### 2. Blickbewegungen (0-2)

- normal: 0 Punkte
- partielle Blickparese: 1 Punkt
- komplette Blickparese: 2 Punkte

### 3. Gesichtsfelder (0-3)

- unauffällig: 0 Punkte
- partielle Hemianopsie: 1 Punkt
- komplette Hemianopsie: 2 Punkte
- Blindheit: 3 Punkte

### 4. Facialispause (0-3)

- keine: 0 Punkte
- diskret: 1 Punkt
- partiell: 2 Punkte
- komplett: 3 Punkte

**5a. Motorik - rechter Arm (0-4):** *rechten Arm für 10 Sekunden bei 90 Grad im Sitzen oder 45 Grad im Liegen halten.*

- kein Absinken: 0 Punkte
- Absinken: 1 Punkt
- kein Halten gegen die Schwerkraft: 2 Punkte
- kein Versuch gegen die Schwerkraft: 3 Punkte
- keine Bewegung: 4 Punkte

**5b. Motorik - linker Arm (0-4):** *linken Arm für 10 Sekunden bei 90 Grad im Sitzen oder 45 Grad im Liegen halten.*

- kein Absinken: 0 Punkte
- Absinken: 1 Punkt
- kein Halten gegen die Schwerkraft: 2 Punkte
- kein Versuch gegen die Schwerkraft: 3 Punkte
- keine Bewegung: 4 Punkte

**6a. Motorik - rechtes Bein (0-4):** *rechtes Bein für 5 Sekunden bei 30 Grad im Liegen halten.*

- kein Absinken: 0 Punkte
- Absinken: 1 Punkt
- kein Halten gegen die Schwerkraft: 2 Punkte
- kein Versuch gegen die Schwerkraft: 3 Punkte
- keine Bewegung: 4 Punkte

**6b. Motorik - linkes Bein (0-4):** *linkes Bein für 5 Sekunden bei 30 Grad im Liegen halten.*

- kein Absinken: 0 Punkte
- Absinken: 1 Punkt
- kein Halten gegen die Schwerkraft: 2 Punkte
- kein Versuch gegen die Schwerkraft: 3 Punkte
- keine Bewegung: 4 Punkte

**7. Extremitätenataxie (0-2):**

- keine Ataxie oder Plegie oder nicht prüfbar: 0 Punkte
- vorhanden in einer Extremität: 1 Punkt
- vorhanden in zwei oder mehr Extremitäten: 2 Punkte

**8. Sensibilität (0-2)** *Prüfung mit spitzem Holzstäbchen an Gesicht, Arm, Stamm und Bein*

- normal: 0 Punkte
- partieller Verlust: 1 Punkt
- schwerer oder vollständiger Verlust: 2 Punkte

**9. Aphasie (0-3)**

- keine: 0 Punkte
- leichte Aphasie (Paraphasien, Wortverwechslungen): 1 Punkt
- schwere Aphasie (Kommunikation weitgehend unmöglich): 2 Punkte
- komplette Aphasie: 3 Punkte

**10. Dysarthrie (0-2)**

- normale Artikulation oder nicht beurteilbar: 0 Punkte
- milde bis mäßige Dysarthrie (einzelne Wörter verwaschen): 1 Punkt
- nahezu unverständlich oder schlecht: 2 Punkte

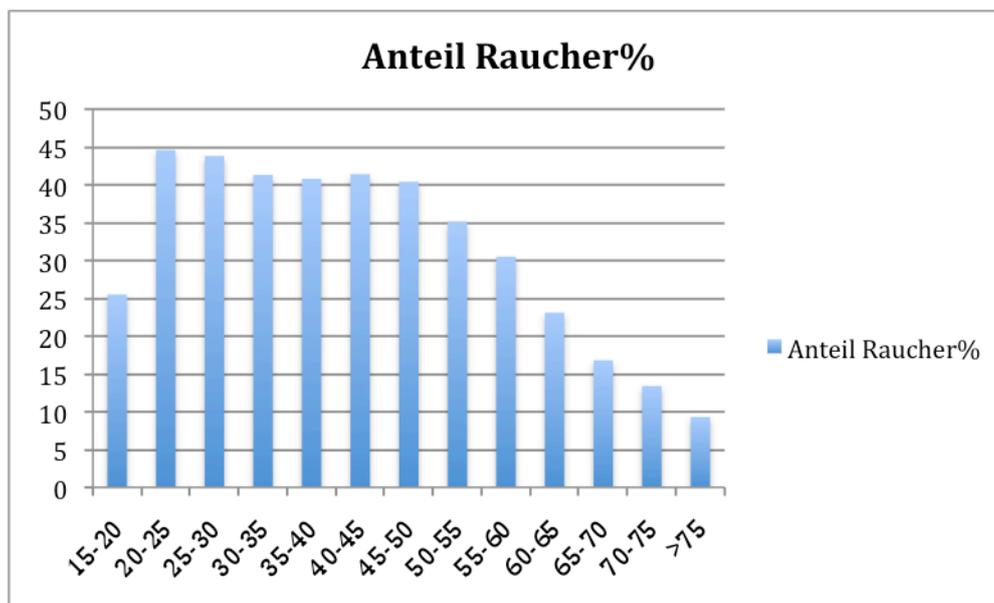
**11. Neglect (0-2)**

- keiner: 0 Punkte
- partiell: 1 Punkt
- komplett: 2 Punkte

### 9.3. Raucher nach Altersgruppen in Deutschland 2005

Alter	Anteil Raucher (%)
15-20	25,5%
20-25	44,6%
25-30	43,8%
30-35	41,3%
35-40	40,8%
40-45	41,4%
45-50	40,4%
50-55	35,1%
55-60	30,5%
60-65	23,1%
65-70	16,8%
70-75	13,4%
>75	9,3%

Quelle: [www.rauchfrei.de](http://www.rauchfrei.de)



## **10. Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

## **11. Danksagung**

Besonderen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. Wolfgang Lalouschek und Herrn Prof. Dr. Arno Villringer für die Betreuung meiner Arbeit aussprechen.

Frau Dr. Susanne Tentschert und Frau Dr. Julia Ferrari danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Danken möchte ich auch meinem Bruder Stefan Daubner für seine Hilfe bei der Formatierung der Arbeit.

Zuletzt möchte ich noch Herrn Univ.-Doz. Dr. Josef Spatt, meinen Kolleginnen Frau Dr. Sigrid Rauch-Shorny und Frau Dr. Ute Witzani sowie meinen Eltern Josef und Christel Daubner für deren Unterstützung vor allem in der Endphase der Arbeit danken.

## 12. Erklärung

Ich, Ursula Daubner, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Thrombophilie und Schlaganfall*“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

6.3.2012