

Aus der Klinik für Neurologie
der medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Untersuchung von Hypophysenhormonen und assoziierten Signalpeptiden bei
Patienten mit erstmaligem ischämischen Schlaganfall**
- eine Berliner „Cream&Sugar“ Substudie

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

vorgelegt der medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von
Nils Ipsen
aus Gehrden

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. M. Ebinger
2. Prof. Dr. med. U. Laufs
3. Prof. Dr. med. G. K. Stalla

Datum der Promotion: 14.02.2014

Meinen Eltern

Kurzzusammenfassung

Einleitung: Nach ischämischen Schlaganfällen sind häufig Veränderungen von Hormonspiegeln im Blut feststellbar. Dies betrifft sowohl hypophysäre als auch peripher produzierte Botenstoffe. Diese Arbeit untersuchte Zusammenhänge zwischen der Konzentration verschiedener Hormone im Serum kurz nach dem Schlaganfall und dem Ausmaß der Behinderung nach einem Jahr.

Methodik: Diese Berliner „Cream&Sugar“ (NCT 01378468) Substudie untersuchte die Blutspiegel verschiedener Hormone und IGFBP-3 drei bis sieben Tage nach erstmaligem ischämischen Schlaganfall. Das Ausmaß der Ischämie wurde mit der NIHSS und der mRS beurteilt. Zur Erfassung des klinischen Ergebnisses nach einem Jahr wurde ein Telefoninterview durchgeführt, bei dem der mRS erhoben wurde. In die statistische Auswertung wurden alle erhobenen Werte eingeschlossen. Parameter, die sich in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen oder in der Literatur als Einflussfaktoren auf das klinische Ergebnis beschrieben sind wurden in eine binär logistische Regressionsanalyse aufgenommen.

Ergebnisse: Es wurden 100 Patienten (36% weiblich, medianes Alter: 66 Jahre, IQR: 54-74 Jahre) in diese Substudie eingeschlossen. Der mediane NIHSS bei Aufnahme betrug 2 (IQR:1-4). Hypophysäre Hormone waren bei zwei Patienten erniedrigt, erhöhte Cortisolwerte konnten bei 32 Patienten beobachtet werden. Sieben Patienten wiesen erniedrigte IGF-1 Werte auf und 13 Patienten hatten niedrige IGFBP-3 Werte. Die Nachbefragung ergab, dass 21 ein schlechtes klinisches Ergebnis hatten (inclusive fünf Todesfälle); sechs Patienten konnten nicht erreicht werden. Einen signifikanten Zusammenhang mit einem schlechten klinischen Ergebnis nach einem Jahr zeigten die kontinuierlichen Variablen „Alter“ ($p=0.001$) und „NIHSS bei Aufnahme“ ($p=0.0049$) sowie die binäre Variable „niedrige IGFBP-3 Werte“ (OR 8.625, 95% KI 2.222-33.476, $p<0.001$). In einer binären logistischen Regressionsanalyse zeigte als einzige Variable „niedrige IGFBP-3 Werte“ Signifikanz (OR 7.613, 95% KI 1.771-28.96, $p=0.006$).

Fazit: Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten auf einen unabhängigen Zusammenhang zwischen einem schlechten klinischen Ergebnis ein Jahr nach erstmaligem ischämischen Schlaganfall und niedrigen IGFBP-3 Werten hin. Aufgrund der kleinen Fallzahl sind jedoch größere Studien nötig um den prognostischen Nutzen dieser Beobachtung für den klinischen Gebrauch zu erweisen.

Abstract

Background and Purpose: Altered pituitary function is a common finding following ischemic stroke. We sought to determine if hormone levels measured shortly after first ischemic stroke are indicative of one year functional outcome.

Methods: In this Berlin “Cream&Sugar” (NCT 01378468) substudy plasma levels of several hormones and insulin-like growth factor binding protein -3 (IGFBP-3,) were assessed three to seven days after first acute ischemic stroke. Stroke severity was assessed using the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin Scale (mRS). Functional outcome was assessed after one year via a telephone interview using the mRS. Parameters that are known to influence functional outcome or that showed a significant association with functional outcome in a univariate analysis were included in a binary logistic regression model.

Results: A total of 100 consecutive (36% female, median age: 66 yrs, IQR54-74) first acute ischemic stroke patients were included. Median NIHSS at admission was 2 (IQR:1-4). Pituitary hormones were low in two patients, high cortisol levels were observed in 32 patients. Low insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels were measured in seven patients and 13 patients had low IGFBP-3 levels. Six patients were lost to follow up and 21 patients showed a poor outcome including five deaths. Associations were observed between poor outcome and the continuous variables “age”(p=0.001) and “NIHSS at admission”(p=0.0049) and the binary variable “low IGFBP-3 levels” (OR 8.625, 95%CI: 2.222–33.476, p<0.001)

A binary logistic regression analysis showed that only “low IGFBP-3 levels” was independently associated with poor outcome (OR 7.613, 95%CI:1.771-28.96, p=0.006).

Conclusion: Our data suggest that low IGFBP-3 levels are independently associated with poor functional outcome after ischemic stroke. Replication of this finding in a larger, independent study is required before the prognostic use of IGFBP-3 levels can be recommended for clinical practice.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis.....	X
Abkürzungsverzeichnis	XI
1 Einleitung.....	1
1.1 Ischämischer Schlaganfall	3
1.1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls.....	4
1.1.2 Therapie des ischämischen Schlaganfalls	5
1.1.3 Risikofaktoren	6
1.1.4 Ätiologie	7
1.2 Gefäßversorgung des Gehirn	8
1.3 Hormonelle Regelkreisläufe.....	8
1.3.1 Hypothalamus	9
1.3.2 Hypophyse	9
1.3.3 Hormonelle Achsen.....	10
1.3.4 Thyreotrope Achse.....	11
1.3.5 Somatotrope Achse.....	12
1.3.6 Adrenocorticotrope Achse	14
1.3.7 Gonadotrope Achse	15
2 Material und Methoden	17
2.1 Die Berliner „Cream&Sugar“-Studie.....	17
2.2 Patienten.....	17
2.3 Ethik.....	18
2.4 Durchführung	18
2.5 Skalen und Indices	19
2.5.1 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).....	20
2.5.2 Modified Rankin Scale (mRS)	21
2.5.3 Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Klassifikation	
21	
2.6 Labordiagnostik	22
2.6.1 Chemilumineszenz.....	22
2.6.2 Kompetitiver Radioimmunoassay (RIA).....	23
2.7 Bildgebung.....	24
2.8 Datenerfassung	24

2.9	Dichotomisierung	24
2.10	Statistische Auswertung.....	25
3	Ergebnisse	27
3.1	Deskriptive Statistik	27
3.2	Ergebnisse der hormonellen Evaluation	29
3.2.1	Thyreotrope Hormone (TSH, fT4).....	31
3.2.2	Steroidhormone (Cortisol)	31
3.2.3	Sexualhormone (LH, FSH, Testosteron)	32
3.2.4	Wachstumshormone (IGF-1, IGFBP-3).....	32
3.3	Ergebnisse der Nachbefragung (Follow up).....	35
3.3.1	Zweites ischämisches Ereignis innerhalb eines Jahres.....	35
3.3.2	Funktionelles klinisches Ergebnis nach einem Jahr	38
4	Diskussion	42
4.1	Hypophyseninsuffizienz in der Subakutphase nach ischämischem Schlaganfall.....	42
4.2	Funktionelles klinisches Ergebnis nach einem Jahr.....	46
4.2.1	Durchführung der Nachbefragung	46
4.2.2	Einflussfaktoren auf das Wiederauftreten eines ischämischen Schlaganfalls oder einer TIA.....	47
4.2.3	Einflussfaktoren auf die Mortalität	48
4.2.4	Einflussfaktoren auf das funktionelle klinische Ergebnis (mRS)	48
4.3	Kritische Betrachtung.....	56
4.4	Ausblick	56
4.5	Fazit	57
5	Literaturverzeichnis	58
6	Publikationsliste	1
7	Curriculum vitae	2
8	Danksagung	3
9	Erklärung	4

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Vereinfachte Darstellung der negativen Rückkopplung	11
Abb. 2:	IGFBP-3 Wirkungen	14
Abb. 3:	Streudiagramm: IGFBP-3 und funktionelles Outcome	52
Abb. 4:	Boxplots: IGFBP-3 und funktionelles Outcome	52
Abb. 5:	Boxplots IGF-1 und funktionelles Outcome	53

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Beschreibung der Studienpopulation.....	29
Tab. 2:	Ergebnisse der Hormonmessungen	30
Tab. 3:	Verteilung von Patienten mit niedrigen, normalen und hohen IGF-1 Spiegeln	33
Tab. 4:	Verteilung von Patienten mit niedrigen oder normalen IGFBP-3 Spiegeln	34
Tab. 5 a:	Verteilung von Patienten mit und ohne zweitem ischämischen Schlaganfall oder TIA innerhalb eines Jahres	36
Tab. 5b:	Verteilung von Patienten mit und ohne zweitem ischämischen Schlaganfall oder TIA innerhalb eines Jahres	37
Tab. 6a:	Verteilung von Patienten mit gutem und schlechtem funktionellen klinischen Ergebnis nach einem Jahr	39
Tab. 6b:	Verteilung von Patienten mit gutem und schlechtem funktionellen klinischen Ergebnis nach einem Jahr	40

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACA	A. cerebri anterior
ACTH	Adrenocorticotropin
ADH	Anti-diuretisches Hormon
ALS	Acid-labile subunit
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BMI:	Body Mass Index
CT	Computertomographie
DWI:	diffusion-weighted imaging
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
fT4	freies Thyroxin
HVL	Hypophysenvorderlappen
IDF	International Diabetes Federation
IGF-1	Insulin-like growth factor-I
IGFBP-3	Insulin-like growth factor binding proteine-3
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
m	männlich
MCA	A. cerebri media
MRT	Magnetresonanztomographie
mRS	modified Rankin Scale
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NNT	Number-Needed-To-Tread
OR	Quotenverhältnis (Odds-Ratio)
oTTT	oraler Triglycerid-Toleranztest
PCA	A. cerebri posterior
RXR	Nukleärer Retinoid X Rezeptor
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SDS	Standard-Deviation-Score

STH	Somatotropin
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TSH	Thyreotropin
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Zahlreiche Körperfunktionen werden über Botenstoffe reguliert, die in hormonellen Regelkreisläufen organisiert sind. In diesem Zusammenhang wird den hypothalamisch-hypophysären Kreisläufen eine Schlüsselfunktion beigemessen. Eine Über- oder Unterfunktion in diesen Systemen kann gravierende Folgen nach sich ziehen. Häufige Ursachen für eine Schädigung der Hypophyse oder des Hypothalamus sind Tumore, Infektionen oder Traumata^{1,2}.

In der akuten Phase nach traumatischer Schädelverletzung ist ein Großteil der Patienten von Hypophysenunterfunktion betroffen, und im Langzeitverlauf zeigen sich bei ungefähr einem Viertel der Patienten Unterfunktionen in einer oder mehreren hormoneller Achsen³. Pathophysiologisch kommen eine Vielzahl von Mechanismen zu tragen. So können akute Blutungen und Ödeme zu erhöhtem intrakraniellen Druck führen und so eine Schädigung von Hypothalamus und Hypophyse auslösen. Aber auch Hypotonie und Hypoxie können diesen Bereich des Gehirns schädigen⁴.

Angesichts der Vielzahl an Möglichkeiten, die zu einer Störung der hormonellen Regulation führen können liegt der Gedanke nahe, dass auch ischämische Schädigungen mit einer Hypophyseninsuffizienz einhergehen könnten. Ischämische Schlaganfälle sind ein häufiges Krankheitsbild und werden in alternden Gesellschaften auch in Zukunft eine Rolle spielen. In Deutschland sind Schlaganfälle die dritthäufigste Todesursache und der häufigste Grund für Behinderungen im Erwachsenenalter⁵.

Da für Patienten mit hypophysärer Insuffizienz ein erhöhtes Mortalitätsrisiko beschrieben wurde, ist es von großer Bedeutung diese Patientenpopulation ausfindig zu machen und rechtzeitig zu behandeln⁶.

Es gibt die Hypothese, dass der Ursprung des erhöhten Mortalitätsrisikos vor allem in einem Anstieg cerebrovaskulärer Erkrankungen liegt^{7,8}. Die Arbeit von Rosén et al. führt die erhöhte cerebrovaskuläre Mortalität bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz auf den Mangel an Wachstumshormon (GH) zurück⁸.

Verschiedene Arbeiten deuten auf einen Zusammenhang zwischen GH, dem Status hirnversorgender Gefäße und neuronaler Protektion hin. Bei 11 Männern mit GH-Mangel, die über 18 Monate eine GH-Therapie erhielten, wurde ein Rückgang arteriosklerotischer Veränderungen und ein signifikanter Anstieg des HDL-Cholesterins beobachtet⁹. Ratten, die für 15 Minuten einer zerebralen Ischämie ausgesetzt waren und zwei Stunden später GH erhielten, wiesen einen signifikant geringeren neuronalen Zellverlust im Vergleich zu unbehandelten Kontrollindividuen auf^{10, 11}.

Andere Studiengruppen haben Patienten mit ischämischem Schlaganfall untersucht, und bei einem Teil ihrer Patienten eine eingeschränkte Hypophysenfunktion diagnostiziert^{12, 13}. In diesen Studien wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen veränderten Blutspiegeln von Wachstumshormonen und dem klinischen Ergebnis nach einem Jahr für möglich gehalten.

Die Arbeit von Boehncke et al. beschreibt mit 82% eine sehr hohe Prävalenz von hypophysärer Dysfunktion. Die am häufigsten von einer Dysfunktion betroffenen Achsen waren bei 79.5 % der Patienten die somatotrope Achse und bei 14.6% die adrenocorticotrope Achse. In einer multiplen Regressionsanalyse zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem klinischen Endergebnis (Verbesserung des National Institute of Health Stroke Scale [NIHSS] Wertes) und dem NIHSS Wert bei Aufnahme. Patienten mit hohen IGF-1 Werten hatten insgesamt ein besseres klinisches Ergebnis als solche mit niedrigen Werten. Diese Beobachtung zeigte jedoch keine statistische Signifikanz¹².

Die Arbeit von DeSmed et al. konnte im Gegensatz dazu zeigen, dass in ihrem Kollektiv höhere Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) Serumwerte mit einer besseren neurologischen Regeneration assoziiert sind¹⁴.

Auch eine Arbeit von Bondanelli et al. zeigte Zusammenhänge zwischen dem klinischen Ergebnis und den Serumwerten von IGF-1. So wurde bei 35.7% der Patienten nach ein bis drei Monaten und bei 37.5% nach 10-15 Monaten (n=56) eine Hypophysenfehlfunktion nachgewiesen. Patienten mit Hypophysenfehlfunktion hatten bei beiden Visiten deutlich höhere in der modified Rankin Scale (mRS). Die gemessenen IGF-1 Werte zeigten zudem eine negative Korrelation zu den erhobenen mRS Werten¹³.

Diese Beobachtungen haben dazu geführt, dass überlegt wurde ob die Gabe von IGF-1 nach ischämischem Schlaganfall einen therapeutischen Nutzen haben könnte. So wurden in einem Tiermodell Mäuse, die einen 30 minütigen Verschluss der Arteria (A.) cerebri media mit anschließend 72 stündiger Reperfusion durchlaufen haben, mit IGF-1 behandelt. Hier zeigte sich, dass die behandelten Mäuse signifikant größere Läsionen entwickelt haben als die unbehandelten Mäuse¹⁵.

Die widersprüchliche Datenlage zeigt, dass weitere Untersuchungen der hormonellen Verhältnisse nach ischämischem Schlaganfall sinnvoll und nötig sind. Ziel dieser Arbeit ist es folgende Hypothesen zu untersuchen:

- 1) Bei Patienten mit erstmaligem ischämischem Schlaganfall ist in der Subakutphase nach der Ischämie eine Hypophyseninsuffizienz nachweisbar oder durch assoziierte Signalpeptide, die nicht im physiologischen Referenz-bereich liegen, zu vermuten.
- 2) Es gibt einen Zusammenhang zwischen veränderten Konzentrationen der gemessenen Hormone und Signalpeptide in der Subakutphase nach erstmaligem ischämischen Schlaganfall und dem funktionellen klinischen Ergebnis nach einem Jahr.

Die Beantwortung dieser Fragen ist in vielerlei Hinsicht relevant. So schwanken die Angaben zur Prävalenz von Hypophyseninsuffizienz zwischen 35,7%¹³ und 82%¹². Sollten sich diese Ergebnisse in weiteren Studien bestätigen, so ist zu überlegen, ob Schlaganfallpatienten von einer hormonellen Evaluation in der diagnostischen Routine profitieren würden.

Sollten IGF-1 Blutspiegel tatsächlich einen Zusammenhang mit dem klinischen Ergebnis zeigen, könnte dieser prädiktive Wert helfen, Patienten zu finden, die in der Rehabilitation besondere Aufmerksamkeit benötigen. Auch neue Therapien wären denkbar.

1.1 Ischämischer Schlaganfall

Die deutsche Gesellschaft für Neurologie definiert den ischämischen Schlaganfall als ein „akutes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns“¹⁶. Dauern die Symptome nur wenige Minuten

bis 24 Stunden, so wird von einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) gesprochen¹⁶. Die American Heart Association definiert den ischämischen Schlaganfall als „den Infarkt von Gewebe des zentralen Nervensystems“¹⁷. Als TIA gilt eine „vorübergehende Episode neurologischer Dysfunktion, verursacht durch fokale Ischämie des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina ohne akuten Infarkt.“¹⁷. Zum Einschluss in die Berliner „Cream&Sugar-Studie“ wird die Definition der World Health Organization (WHO) verwendet. Diese lautet: „Ischämische Schlaganfälle sind sich schnell entwickelnde klinische Anzeichen von fokalen (oder globalen) Störungen der Hirnfunktion, die länger als 24 Stunden anhalten oder zum Tod führen und keine erkennbar andere Ursache als eine vaskuläre Genese haben“¹⁸.

Schlaganfallssymptome umfassen oft Paresen, Sensibilitätsstörungen oder Sprachstörungen, es kann jedoch auch zu Wesensveränderungen, Sehstörungen, globaler Aphasie, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Ataxie, Bewusstseinsstörungen oder Tod kommen. Die Ausfälle richten sich nach Ort und Ausmaß der Ischämie.

Unter dem Oberbegriff „Schlaganfall“ werden oft verschiedene neurologische Ereignisse zusammengefasst. So können Hirnblutungen ähnliche Symptome wie Ischämien verursachen, jedoch bedürfen sie einer anderen Behandlung, haben eine andere Ätiologie und sind somit ein eigenständiges Krankheitsbild. Diese Arbeit befasst sich nur mit ischämischen Ereignissen.

1.1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls

Die Schlaganfallhäufigkeit ist in unterschiedlichen geographischen Regionen sehr variabel. So ist die Inzidenz in Nowosibirsk, Russland, mit 600 Fällen pro 100000 Einwohner fast drei Mal so hoch, wie in Dijon, Frankreich, mit 210 Fällen pro 100000 Einwohner¹⁹.

Dieser Trend zeigt sich weltweit. Während die Inzidenz von Schlaganfällen in den reichen Ländern in den letzten vier Dekaden um 42% abgenommen hat, ist sie in den ärmeren Ländern um über 100% gestiegen und zwischen 2000 und 2008 haben die armen Länder die reichen Länder zum ersten Mal bei der Schlaganfallinzidenz übertroffen²⁰.

So stellen Schlaganfälle die Gesundheitssysteme weiter vor enorme Aufgaben. Hochrechnungen ergaben für 2005 zwischen 5 und 8 Millionen Todesfälle weltweit, die durch Schlaganfälle verursacht wurden²¹.

Zur Schlaganfallinzidenz in Deutschland gibt es Daten aus dem „Erlangen Stroke Project“. Für die Erfassung der Inzidenz von erstmaligen Schlaganfällen wurden Patienten in dem Zeitraum von 1994 bis 1996 erfasst. Es wurde eine Inzidenz von 1.74 Schlaganfällen pro 1000 Einwohner errechnet²². Eine Hochrechnung mit der Einwohnerzahl Deutschlands aus dem Jahr 2008 ergab die Zahl von 196000 erstmaligen Schlaganfällen. Zusammen mit den Patienten, die einen erneuten Schlaganfall erlitten haben wurde die Zahl der gesamten Schlaganfälle in Deutschland für 2008 auf 262000 geschätzt⁵. Daten aus dem „Erlangen Schlaganfall Register“ beschrieben, dass circa 78,5% der Patienten einen ischämischen Schlaganfall hatten, während die anderen Patienten unter intrazerebralen Blutungen und Subarachnoidalblutungen litten²².

1.1.2 Therapie des ischämischen Schlaganfalls

Die Therapie des ischämischen Schlaganfalls besteht aus Überwachung (Monitoring) und Behandlung der Vitalparameter, dem Versuch der Rekanalisierung, dem Erkennen und Behandeln von Komplikationen und der Rehabilitation¹⁶.

Patienten mit dem Verdacht auf einen Schlaganfall sollten zur Therapie, Diagnostik und Überwachung auf einer Schlaganfallstation (Stroke Unit) behandelt werden. Es ist erwiesen, dass die Behandlung durch ein auf Schlaganfälle spezialisiertes Team die Mortalität, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und den Grad der Behinderung verringert²³.

Eine unmittelbar durchgeführte Bildgebung ist für die weitere Therapie unerlässlich. Hierbei ist die kraniale Computertomographie (CT) oft das Mittel der Wahl. Diese Untersuchung ist in Deutschland gut verfügbar, schneller durchzuführen als eine Magnetresonanztomographie (MRT) und kann Blutungen sicher erkennen. So kann der Weg zur richtigen Therapieentscheidung gebahnt werden²⁴. MRT-Untersuchungen sind ebenfalls geeignet, Blutungen zu erkennen und bei der Erkennung von Ischämien sind sie der CT überlegen²⁵.

Bei ischämischem Schlaganfall besteht nach Ausschluss von Gegenanzeigen die Indikation zur thrombolytischen Therapie innerhalb eines Zeitfensters von 4.5

Stunden nach Symptombeginn^{26, 27}. Der Effekt dieser Behandlung ist jedoch streng zeitabhängig. Das bedeutet, dass die Lyse zwar bis 4.5 Stunden nach Symptombeginn eingeleitet werden kann, die Wirksamkeit jedoch deutlich höher ist, wenn frühzeitig mit der Applikation begonnen wird. So steigt die Number-needed to treat (NNT) zum Erreichen eines sehr guten funktionellem klinischen Ergebnisses (mRS 0-1) von 4.5 bei einem Therapiebeginn innerhalb von 90 Minuten auf eine NNT von 9 bei Therapiebeginn innerhalb von 180 Minuten²⁸.

1.1.3 Risikofaktoren

Es gibt Risikofaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit einen Schlaganfall zu erleiden erhöhen. Diese können in modifizierbare und in nicht modifizierbare Faktoren eingeteilt werden.

Alle Altersgruppen können von Schlaganfällen betroffen sein, jedoch stellt das Alter einen starken Risikofaktor²² dar. So treten 95% aller Schlaganfälle bei Patienten auf, die älter als 45 Jahre sind. Auch das männliche Geschlecht ist ein Risikofaktor. Vor allem betroffen sind Männer im mittlerem bis hohem Alter. Bei den sehr jungen und sehr alten Patienten sind keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Schlaganfallinzidenz festzustellen²⁹.

Zu den bekannten modifizierbaren Risikofaktoren zählen Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotin-Abusus, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, abdominelle Fettleibigkeit und erhöhte Lipoprotein(a)-Blutspiegel²⁹. Auch Gerinnungsstörungen wie erhöhte Faktor VIII Aktivität²⁹ oder erhöhte Fibrinogenkonzentration³⁰ im Blut scheinen das Schlaganfallrisiko zu erhöhen. Zu dem Einfluss von Hypercholesterinämie gibt es widersprüchliche Studienergebnisse. Es gibt Studien die keinen Zusammenhang zwischen Cholesterinspiegel und Schlaganfällen herstellen konnten³¹, jedoch wird davon ausgegangen, dass diese Ergebnisse durch den Einschluss von hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfällen beeinflusst wurden³². Andere Arbeiten haben erhöhtes Gesamtcholesterin durchaus als Risikofaktor identifiziert³³. Die „SPARCL“-Studie von 2006 beschäftigte sich mit Patienten, die innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA hatten. Die

Verabreichung eines Cholesterinsenkers (Statin) senkte die Inzidenz ischämischer Schlaganfälle in dieser Gruppe signifikant³⁴.

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird von einem erhöhten Risiko für zerebrale Ischämien bei erhöhten Gesamtcholesterinspiegeln ausgegangen³².

1.1.4 Ätiologie

Viele verschiedene Grunderkrankungen können zu einer zerebralen Ischämie führen. Die vermutete Ursache des Schlaganfalls wird im klinischen Alltag mit Hilfe der „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“-Klassifikation (TOAST) standardisiert erfasst.

Zum einen können Embolien hirnversorgende Gefäße verlegen. Die Thromben stammen häufig aus dem Herzen, wo sie sich aufgrund von Rhythmusstörungen, Klappendefekten, Kontraktionsstörungen oder Septumaneurysmen bilden. Bei einem offenen Foramen ovale (Engl.: patent Foramen ovale, PFO) können die Thromben auch aus dem venösen System stammen (sog. paradoxe Embolien). Etwa 25% der Bevölkerung weisen ein PFO auf³⁵. Die Bedeutung des PFO für das Schlaganfallrisiko ist jedoch umstritten. So wurde in einer kürzlich veröffentlichten Studie der Verschluss eines PFO mit einer medikamentösen Therapie, in Bezug auf das 2 Jahres-Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, verglichen und es konnte kein Vorteil für den Verschluss des PFOs nachgewiesen werden³⁶. Kardioembolische Infarkte sind für etwa 30% der ischämischen Schlaganfälle verantwortlich.

Als Makroangiopathie werden arteriosklerotische Veränderungen in den hirnversorgenden Arterien bezeichnet; sie bedingen circa 15% der Infarkte³⁷.

Sind eher die kleinen Gefäße betroffen wird die Ätiologie als mikroangiopathisch beschrieben. Sie sind für etwa 26% der ischämischen Schlaganfälle verantwortlich³⁷.

Zusätzlich kommen als Ursache für die Ischämie noch zahlreiche andere Erkrankungen wie Dissektionen, Vaskulitiden, Migräne, Sinusthrombosen, Basilaristhrombosen, Tumore und hämatologische Krankheiten in Frage.

1.2 Gefäßversorgung des Gehirn

Die Blutversorgung des Gehirns erfolgt in der Regel über die A. carotis interna und die A. vertebralis. Beide Arterien sind paarig angelegt, so dass vier große Gefäße das Gehirn versorgen.

Die A. carotis interna zieht auf jeder Seite durch das Foramen caroticus in den Schädel. Vor ihrer Aufteilung gibt sie, für diese Studie besonders interessant, die A. hypophysialis superior und die A. hypophysialis inferior ab. Dann teilt sie sich auf in die A. cerebri anterior (ACA) und die A. cerebri media (MCA).

Die Aa. vertebrales treten durch das Foramen magnum in den Schädel ein und vereinigen sich zur A. basilaris. A. basilaris und die Aa. vertebrales versorgen das Kleinhirn und den Hirnstamm. An die A. basilaris schließen sich die Aa. cerebri posteriores (PCA) an.

Die großen Gefäße des Gehirns sind miteinander verbunden und bilden einen Gefäßkreislauf, den Circulus arteriosus cerebri (Willisi). Aus der rechten und linken A. carotis interna entspringt jeweils eine A. communicans posterior, welche die Anastomose zwischen beiden Aa carotides internae und den Aa. cerebri posteriores bildet. Auch beide Aa. cerebri anteriores sind durch eine Anastomose verbunden, die durch die Aa. communicans anteriores gebildet wird.

1.3 Hormonelle Regelkreisläufe

Als Hormone werden Stoffe bezeichnet, die in den Blutkreislauf abgegeben werden, um von dort zu Drüsen oder Geweben zu gelangen und ihre regulatorische Wirkung zu entfalten. Sie sind an der Regulierung von Anpassungsreaktionen des Körpers auf seine Umwelt (beispielsweise die Herzfrequenz oder das Immunsystem), dem Sexualverhalten, dem Stoffwechsel und dem Wachstum beteiligt.

Stoffe, die von vielen Geweben produziert werden und eher eine lokale Wirkung haben, werden als Zytokine bezeichnet. Hierzu zählen beispielsweise Wachstumsfaktoren und Interleukine. Es gibt Überschneidungen zwischen beiden Gruppen und eine scharfe Abgrenzung ist nicht immer möglich.

Die Botenstoffe, die in dieser Arbeit untersucht werden sind in hypothalamisch-hypophysäre Regelkreisläufe eingebunden.

1.3.1 Hypothalamus

Der Hypothalamus liegt im Diencephalon und ist ein wichtiges Zentrum für die Regulation vieler Körperfunktionen. Dafür erhält der Hypothalamus Afferenzen aus übergeordneten Hirnregionen. Aber auch Signale aus der Peripherie werden verarbeitet. Als Antwort auf diese Signale werden der Sympathikus und der Parasympathikus in ihrer Aktivität beeinflusst oder Hormone produziert und freigesetzt.

Das Antidiuretische Hormon (ADH) und Oxytocin werden im Hypothalamus von großen Neuronen produziert, deren Axone die Neurohypophyse bilden und von dort in den Blutkreislauf abgegeben werden.

Andere Kerngebiete bilden spezielle Releasing und Inhibiting Hormone, die an der Eminentia mediana, einem Teil des Hypothalamus, der keine Blut-Hirn Schranke besitzt³⁸, in einen Pfortaderkreislauf sezerniert werden und so ihre Wirkung an der Hypophyse entfalten können. Hierzu zählen Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), Somatoliberein (GHRH), Somatostatin, Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) und das Prolaktin-Inhibiting-Hormon (PIH).

1.3.2 Hypophyse

Die Hypophyse ist eine der wichtigsten Drüsen des Körpers. Sie liegt in der Sella turcica des Os sphenoidale. Die angrenzenden Strukturen sind das Diaphragma sellae nach ventral und die Keilbeinhöhle nach ventrokaudal.

Sie wird unterteilt in den Hypophysenvorderlappen (HVL[Adenohypophyse]) und den Hypophysenhinterlappen (Neurohypophyse).

Die Neurohypophyse besteht hauptsächlich aus Axonenden von Neuronen, die ihren Zellkörper im Hypothalamus haben. Die Blutversorgung der Neurohypophyse erfolgt aus den Arteriae (Aa.) hypophysiales inferiores, die aus dem Pars cavernosus der A. carotis interna entspringen. Über das so gebildete Kapillarnetz werden ADH und Oxytocin über abführende Venen in den Kreislauf gegeben.

Während der Entwicklung des Nervensystems entsteht die Adenohypophyse durch eine Ausstülpung des Rachendaches (Rathke-Tasche). Die Lage der Adenohypophyse ist unterhalb des Chiasma opticums. Zu beiden Seiten befindet

sich der Sinus cavernosus. Dieser Teil der Hypophyse hat eine spezielle Blutversorgung. Aus dem Pars cerebralis der A. carotis interna gehen die Äste der A. hypophysialis superior hervor. Sie bilden ein erstes Kapillarnetz an der Eminentia mediana, so dass hypothalamische Releasing-Hormone in die Kapillaren übertreten können. Von dort gelangt das Blut über ein Pfortadersystem zur Adenohypophyse, wo ein zweites Kapillarnetz existiert. Hier können die hypothalamischen Hormone ihre Wirkung ausüben und die Hormone des HVL ausgeschüttet werden. Der HVL sezerniert zahlreiche Hormone wie Adrenokorticotropes Hormon (ACTH), Luteinisierendes Hormon (LH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Somatotropes Hormon (STH), Thyreotropin (TSH), Prolactin und Melanotropine (MSH).

1.3.3 Hormonelle Achsen

Zum besseren Verständnis kann man die Hormonsekretion in verschiedene Achsen einteilen, die Regelkreisläufen unterliegen (siehe Abb.1). In dieser Arbeit wurden Hormone der thyreotropen Achse, der gonadotropen Achse, der corticotropen Achse und der somatotropen Achse untersucht.

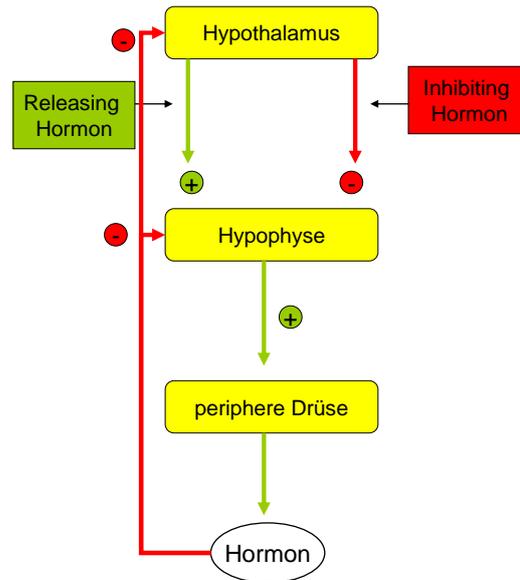


Abb.1: Schema der Regulation hypothalamisch-hypophysärer Hormonausschüttung durch negative Rückkopplung: Die Ausschüttung peripherer Hormone hemmt die Ausschüttung ihrer Releasing Hormone in Hypophyse und Hypothalamus.

1.3.4 Thyreotrope Achse

Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) werden in Follikeln der Schilddrüse an Thyroxinresten des Thyreoglobulins gebildet. Die Sezernierung erfolgt durch Aufnahme des Thyreoglobulins in die Thyreozyten, die T3 und T4 abspalten und in den Blutkreislauf abgeben. Die Regulation dieser Prozesse erfolgt über TRH. TRH steigert in der Hypophyse die Produktion und Ausschüttung von TSH. Die Ausschüttung von TRH wird im Sinne einer negativen Rückkopplung durch T3 und T4 gehemmt. Der Einfluss von TSH auf die Schilddrüse wirkt fördernd auf Produktion und Ausschüttung von T3 und T4. TSH hat zudem einen wachstumsfördernden Effekt auf das Schilddrüsengewebe. T3 hat eine vielfach stärkere Wirkung als T4. Jedoch hat T3 mit einem Tag auch eine deutlich kürzere Halbwertszeit (HWZ) als T4 mit einer HWZ von 7 Tagen. Im Kreislauf sind beide Hormone zu 99% an Plasmaproteine gebunden und nur ein kleiner Anteil ist frei und damit aktiv³⁹. Die Schilddrüsenhormone spielen eine wichtige Rolle bei der körperlichen Entwicklung

und sind insbesondere bei der Ausbildung eines gesunden Nervensystems von Bedeutung.

T3 und T4 steigern den Grundumsatz des Körpers. Sie steigern die Lipolyse und damit die Konzentration von Fettsäuren im Blut. Die hepatische Glykogenolyse und Gluconeogenese wird gesteigert, während gleichzeitig eine erhöhte Glykolyse stattfindet. Durch Sensibilisierung für Katecholamine wirken sie positiv chronotrop und inotrop auf das Herz, während sie auf die peripheren Gefäße eine dilatatorische Wirkung haben.

1.3.5 Somatotrope Achse

Das Wachstumshormon (GH) wird im HVL gebildet. Die Regulation erfolgt über GHRH und Somatostatin. GHRH wird im Hypothalamus gebildet und in den hypophysären Pfortaderkreislauf sezerniert. Dabei gibt es eine basale Sekretion, die in Pulsen verstärkt wird. Die höchsten Konzentrationen treten nachts auf. Aber auch andere Faktoren, wie Schilddrüsenhormone, Ghrelin, Sexualhormone und verschiedene Aminosäuren wirken fördernd auf Synthese und Sekretion von GH.

Viele der Wirkungen von GH werden über Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren vermittelt. Als Hauptvertreter dieser Gruppe ist der Insulin-ähnliche Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) zu nennen, der zu einem großen Anteil in der Leber unter GH-Wirkung gebildet wird. IGF-1 zirkuliert im Blut zu 99% gebunden an eines von 6 IGF Bindungsproteinen (IGFBP-1 – IGFBP-6), wobei der größte Anteil (75-90%) durch IGFBP-3 in einem ternären Komplex zusammen mit der Acid-labile subunit (ALS) gebunden ist ⁴⁰. Die Bildung des ternären Komplexes verlängert die Halbwertszeit von IGF-1 von einigen Minuten auf bis zu 15 Stunden ⁴¹.

IGF-1 hat eine strukturelle Ähnlichkeit mit Insulin und kann im peripheren Gewebe die Insulinsensitivität erhöhen. Es bindet mit hoher Affinität an die Typ 1 IGF-Rezeptoren (IGF-IR), an die auch Insulin binden kann, welches jedoch eine 1000-fach geringere Affinität zu diesem Rezeptor besitzt ⁴⁰. Zusammen mit GH hat es einen anabolen Effekt auf den Körper; Fettgewebe wird reduziert und Muskelmasse nimmt zu. Der wachstumsfördernde Effekt von IGF-1 und GH wird mit einer „dualen Effektor“-Theorie erklärt. Demnach kann keines der beiden Proteine alleine seine

Wirkung entfalten, sondern es handelt sich um ein synergistisches Zusammenspiel⁴².

Abgesehen von seiner wachstumsfördernden Wirkung hat IGF-1 auch starke antiapoptotische Eigenschaften, die über verschiedene Transduktionsmechanismen wirken. Da diese Wirkung auch im zentralen Nervensystem zu tragen kommt⁴³ ist IGF-1 ein sehr interessantes Peptid für der Neurologie.

Das zuvor als Bindungsprotein beschriebene IGFBP-3 wird größtenteils in der Leber gebildet⁴¹, aber auch viele andere Zellen wie Fibroblasten⁴⁴, Endothelzellen⁴⁵ oder Epithelzellen⁴⁶ können dieses Peptid synthetisieren. IGFBP-3 fungiert als Bindungspartner für IGF-1 und kann dadurch Einfluss auf dessen Halbwertszeit nehmen und die Bioverfügbarkeit regulieren⁴⁰. Die Affinität von IGFBP-3 zu IGF-1 ist so groß, dass das IGF-1 aus der Bindung mit dem IGF-1 Rezeptor gelöst und an IGFBP-3 gebunden werden kann⁴⁰. Die Freisetzung erfolgt durch Proteasen, die den Komplex auflösen⁴⁰. Durch seine Rolle als Bindungspartner kann über IGFBP-3 die Abgabe von IGF-1 an das umliegende Gewebe gesteuert werden. Zusätzlich kann IGFBP-3 die Wirkung von IGF-1 je nach Situation verstärken oder abschwächen⁴⁰.

Abgesehen von seiner Funktion als Bindungsprotein hat IGFBP-3, wie in Abbildung 2 dargestellt, auch IGF- unabhängige Wirkungen. Es gibt Membranproteine, an die IGFBP-3 bindet, um Signalkaskaden auszulösen^{47, 48}. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass IGFBP-3 im Zellkern verschiedener Zelltypen vorhanden ist⁴⁰ und dort an den nukleären Retinoid X Rezeptor (RXR) bindet⁴⁹(siehe Abb. 2), der eine Vielzahl von Funktionen wie Hormonproduktion, embryonale Entwicklung, Apoptose und Zelldifferenzierung beeinflussen kann⁴⁰.

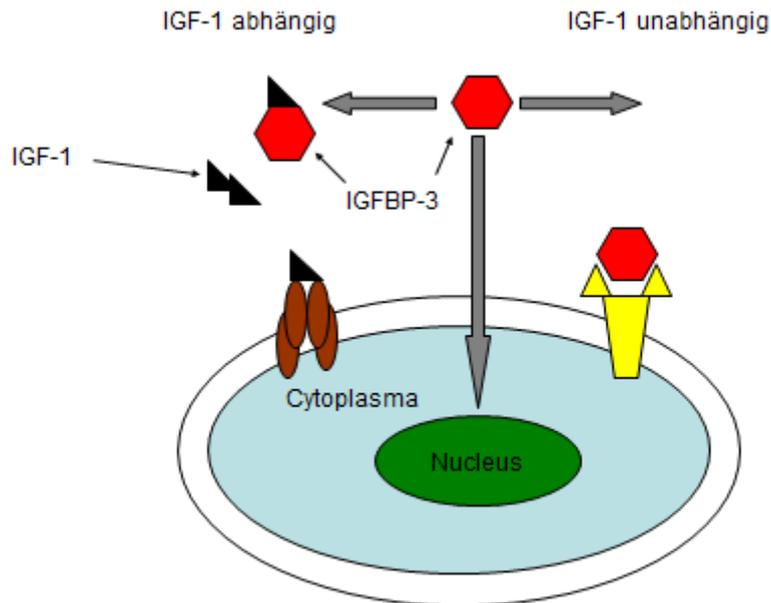


Abb. 2: IGF-1 Wirkung: Durch Bildung eines ternären Komplexes mit IGF-1 und der ALS wird die Bioverfügbarkeit von IGF-1 durch IGF-1-abhängige Wirkungen von IGF-1 moduliert. Die IGF-1-unabhängigen Wirkungen von IGF-1 werden entweder durch Membranrezeptoren oder nach Translokation in den Nucleus durch Bindung an dort befindlichen RXR vermittelt ⁴⁰.

1.3.6 Adrenocorticotrope Achse

Auch die adrenocorticotrope Achse untersteht einem hypothalamisch-hypophysärem Regelkreislauf. Im Hypothalamus wird CRH gebildet, welches in der Hypophyse die Freisetzung von Proopiomelanocortin (POMC) bewirkt. Dieses Protein kann durch Proteolyse in verschiedene Hormone gespalten werden. Es können neben ACTH auch Endorphine und Melanotropine entstehen. Die Nebennierenrinde wird durch ACTH zum Wachstum angeregt und die Produktion von Glucocorticosteroiden, wie Cortisol und Androgenen, wird stimuliert.

Cortisol bewirkt über negative Rückkopplungen eine Hemmung von CRH und ACTH. Andere Faktoren, wie Noradrenalin, Interleukine, Antidiuretisches Hormon, Angiotensin II, Histamin oder Serotonin bewirken zusätzlich eine Hemmung von ACTH ⁵⁰

Die Konzentration von Cortisol unterliegt zirkadianen Schwankungen. Die höchsten Konzentrationen liegen am Morgen gegen 8:00 Uhr vor. Anschließend sinken die Spiegel und die niedrigsten Konzentrationen werden in der ersten Nachthälfte gegen 24:00 Uhr erreicht ⁵¹.

Cortisol bewirkt eine vermehrte Bildung von Thrombozyten, Erythrozyten und neutrophilen Granulozyten, während die Bildung anderer Granulozytenformen, Monozyten und Lymphozyten verringert wird. Auch Entzündungsmediatoren und Antikörper werden unter Cortisoleinfluss vermindert gebildet. Der Einfluss von Cortisol auf das Knochengewebe bewirkt einen Abbau.

Cortisol steigert die Insulinresistenz, den Proteinabbau in Muskelzellen und die Lipolyse. Die Glucoseaufnahme in Muskel- und Fettzellen wird gehemmt und der Blutzuckerspiegel steigt an. Die Proteinbiosynthese ist vermindert.

Cortisol zählt zu den Stresshormonen. Bei akuten Krankheitszuständen ⁵² und in psychosozialen Belastungssituationen wird vermehrt Cortisol produziert ⁵³. Im Verlauf kritischer Erkrankungen können initial erhöhte Cortisolspiegel auch stark fallen. Sowohl stark erhöhte als auch stark erniedrigte Cortisolspiegel zeigen einen Zusammenhang mit erhöhter Mortalität bei Patienten in kritischem Zustand ⁵².

1.3.7 Gonadotrope Achse

Die Hormone LH und FSH werden in der Hypophyse in Abhängigkeit von dem hypothalamischen GNRH gebildet und sezerniert. Beide Hormone sind wichtig für die Regulation der Fortpflanzungsprozesse und üben ihren Einfluss auf Hoden bzw. Ovarien aus.

FSH regelt im weiblichen Geschlecht die Entwicklung von Follikeln in den Ovarien und zeigt über den monatlichen Zyklus verteilt starke Schwankungen in seinen Konzentrationen. Beim Mann ist FSH wichtig für die Reifung der Spermien.

LH stimuliert bei Männern die Produktion von Testosteron aus seinem Vorläuferprotein Dehydroepiandrosteron (DHEA) in den Leydig'schen Zwischenzellen des Hodens. Bei der Frau wird durch einen starken Anstieg des LH-Spiegels die Ovulation ausgelöst; außerdem ist LH wichtig für die Reifung des Corpus luteum und damit zur Bildung von Progesteron.

Testosteron ist ein Hormon mit entscheidendem Einfluss auf die sexuelle Differenzierung. So bewirkt es beim männlichen Fetus die Ausbildung von Penis, Hoden und Nebenhoden und mit einem Anstieg in der Pubertät die letztendliche Ausprägung des männlichen Phänotyps. Es hat anabole Wirkung auf den Metabolismus und steigert das Sexualbedürfnis.

Auch Frauen bilden Testosteron, jedoch wird es in geringeren Mengen (circa 10% im Vergleich zu Männern) produziert.⁵⁰

2 Material und Methoden

Die Daten, die dieser Arbeit zugrunde liegen, stammen aus der Berliner „Cream&Sugar“-Studie. Im folgenden Kapitel werden der Hintergrund und die Durchführung dieser Studie beschrieben. Es wird auf die Skalen und Labormethoden sowie die statistischen Modelle eingegangen.

2.1 Die Berliner „Cream&Sugar“-Studie

Während der Einfluss von bekannten Risikofaktoren wie Alter, Rauchen, Hypertonie oder Vorhofflimmern auf das Hirninfarkttrisiko durch Studien bewiesen wurde ²⁹, ist die Datenlage über den Einfluss von Triglyceriden widersprüchlich ⁵⁴.

Hauptziel diese Studie ist es herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen einer pathologischen Triglyceridtoleranz in der Subakutphase nach ischämischem Schlaganfall und dem Wiederauftreten eines vaskulären Ereignisses nach einem Jahr besteht.

Die Berliner „Cream&Sugar“-Studie ist eine prospektive Kohortenstudie. Die teilnehmenden Patienten werden an den drei Campi der Charité rekrutiert (Campus Charité Mitte, Campus Benjamin Franklin, Campus Virchow Klinikum).

2.2 Patienten

Das wichtigste Einschlusskriterium für die Berliner „Cream&Sugar“-Studie ist der erstmalige ischämische Schlaganfall. Zusätzliche Einschlusskriterien für die Studie war ein Alter von mindestens 18 Jahren, und das erste Auftreten der Ischämiesymptome innerhalb der letzten sieben Tage.

Als Ausschlusskriterien wurden Aphasie, Schluckstörungen, Schwangerschaft, Leber- oder Niereninsuffizienz, Pankreatitis, Cholezystolithiasis, Malabsorptions Syndrome, Laktoseintoleranz, erhöhte Aspirationsgefahr, Psychosen, Alkoholabhängigkeit, Drogenabhängigkeit, eine Lebenserwartung von weniger als 12 Monaten, akutes Koronarsyndrom, eine schwere Herzklappenerkrankung, eine dekompensierte

Herzinsuffizienz, eine schwere entzündliche Erkrankung (infektiös oder rheumatisch), eine metabolische Erkrankung, ein zweiter Schlaganfall zwischen Einwilligung und Testtag und die Unfähigkeit eine Einwilligungserklärung zu unterschreiben gewählt. In diese Substudie wurden nicht alle Teilnehmer der Berliner „Cream&Sugar“-Studie aufgenommen. Die Messung der Hormonparameter erfolgte retrospektiv anhand von eingefrorenen Serumproben. Um eine Verzerrung durch Selektion zu vermeiden, wurde festgelegt, dass die ersten 100 untersuchten Patienten, von denen genug eingefrorenes Serum für die Untersuchungen zur Verfügung stand, in diese Substudie aufgenommen wurden.

2.3 Ethik

Die Berliner „Cream&Sugar“-Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin geprüft und die Durchführung wurde an allen drei Campi der Charité (CCM, CVK, CBF) genehmigt (EA/100/08). Die Durchführung der Studie erfolgt streng nach den Kriterien der Deklaration von Helsinki ⁵⁵. Die Berliner „Cream&Sugar“-Studie ist in den Registern EudraCT unter der Nummer 2009-010356-97 und clinicaltrials.gov unter der Nummer NCT01378468 registriert.

2.4 Durchführung

Alle Teilnehmer der Berliner „Cream&Sugar“-Studie bekamen eine Identifikationsnummer, die sich aus dem Ort der Untersuchung (Mitte, Steglitz, Wedding) und einer fortlaufenden Nummer zusammensetzt

Im Zuge der Diagnostik wurden alle Patienten im CT oder MRT untersucht. Sie bekamen eine leitliniengerechte Therapie.

Nach erfolgter Aufklärung und Einwilligung müssen die Patienten für 12 Stunden vor dem Testtag nüchtern bleiben. Die Tests werden drei bis sieben Tage nach Beginn der Schlaganfallsymptomatik durchführt.

Um 8:00 Uhr erfolgt am Testtag eine erste Blutentnahme. Durch diese werden Triglyceride, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Gesamt-Cholesterin, Glucose,

Insulin, Hb, HbA1c, Kreatinin, CRP, ASAT, ALAT, Cortisol, LH, FSH, Testosteron, IGF-1, IGFBP-3, freiem Thyroxin (fT4) und TSH bestimmt.

Es wird zudem eine ausführliche Anamnese durchgeführt, bei der Medikamenteneinnahme, Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Ernährungsgewohnheiten erfragt werden. Bei einer körperlichen Untersuchung werden Herzfrequenz, Blutdruck, Hüft- und Bauchumfang, Körpergewicht und Körpergröße erfasst. Die Schwere der Behinderung wird mit Hilfe der mRS, der NIHSS und des Barthel Index beurteilt.

Darauf wird ein oraler Triglycerid-Toleranztest (oTTT) mit 250 ml Sahne durchgeführt. Um 11:00 Uhr erfolgt ein oraler Glucosetoleranztest mit 75 Gramm Dextrose in 300 ml Wasser, um Patienten mit bisher nicht diagnostizierten DM zu erkennen. Außerdem erfolgen um 11:00 Uhr, um 12:00 Uhr und um 13:00 Uhr weitere Blutentnahmen, bei denen Glucose, Insulin und Triglyceride bestimmt werden.

Im Rahmen des oTTT kann es zu Meteorismus, Diarrhoe, Übelkeit oder Völlegefühl kommen. Diese werden als „Adverse Events“ gewertet ⁵⁶.

Nach einem Jahr wurden die Teilnehmer telefonisch kontaktiert. In dieser Nachbefragung wurden erneute ischämische Ereignisse erfragt. Dazu zählten ischämische Schlaganfälle, TIAs, Myokardinfarkte und Angina Pectoris Anfälle.

Um keine Schlaganfälle zu übersehen wurden Schlüsselsymptome zerebraler Ischämien gesondert abgefragt. Zusätzlich wurde der Barthel Index und der mRS erhoben.

Für eine vollständige Überprüfung der hypophysären Funktion sind zum Teil aufwändige Provokationstests nötig, die für die Patienten eine erhebliche Belastung darstellen. Deshalb wurde ein abgestuftes Vorgehen beschlossen. Für diese Arbeit wurde die Serumkonzentration von Cortisol, LH, FSH, Testosteron, TSH, fT4, IGF-1 und IGFBP-3 untersucht. Es ist geplant, in Zusammenarbeit mit der Klinik für Endokrinologie der Charité, die Diagnostik auszuweiten, sollten sich die Hypothesen ganz oder teilweise bestätigen.

2.5 Skalen und Indices

Zur Beurteilung der Beeinträchtigung der Patienten wurden verschiedene Indices benutzt. Am Testtag wurden alle Patienten nach der NIHSS, dem Barthel Index und der mRS bewertet. In der telefonischen Nachbefragung wurde der Barthel Index (BI) und der mRs bestimmt.

2.5.1 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

In dieser Studie wurden neurologische Defizite am Testtag nach der NIHSS bewertet. Der NIHSS bei Aufnahme wurde aus den Arztbriefen entnommen. Als Maßzahl zur Einschätzung der Schwere eines Schlaganfalls ist der NIHSS etabliert und wird an der Charité bei Patienten mit dem Anfangsverdacht auf ischämischen Schlaganfall routinemäßig erhoben.

Es werden dem Patienten 15 Fragen und Aufgaben gegeben und je geringer die neurologischen Defizite, desto geringer ist die Punktzahl am Ende. Mit der NIHSS werden der Bewusstseinszustand, die Augenbeweglichkeit, das Gesichtsfeld, die Motorik des Gesichts, der Arme und der Beine sowie die Sensibilität des Patienten getestet. Außerdem wird geprüft, ob Ataxie, Aphasie, Dysarthrie und/oder ein Neglect vorliegen. Der kleinste erreichbare Wert ist 0 Punkte und bedeutet, dass alle gestellten Aufgaben ohne Einschränkung erfüllt wurden. Die theoretisch maximale Punktzahl beträgt 40 und bedeutet, dass der Patient so schwer betroffen ist, dass alle gestellten Aufgaben nicht gelöst werden konnten.

Die Anwendung der NIHSS ist mit Hilfe von Videos (<http://desmo.trainingcampus.net>), auf denen Beispielpatienten zu sehen sind, erlernbar und weist bei korrekter Anwendung eine hohe Reliabilität auf ⁵⁷.

Auch als unabhängiger Parameter zur Vorhersage des klinischen Ergebnisses nach Schlaganfall hat sich die NIHSS bewährt. So konnte unter anderem dargestellt werden, dass sich die Wahrscheinlichkeit einer sehr guten Genesung drei Monate nach dem Schlaganfall mit jedem zusätzlichem Punkt auf der NIHSS am Tag des Ereignisses um 17% verringert ⁵⁸.

2.5.2 Modified Rankin Scale (mRS)

Die mRS wurde bei allen Probanden der Berliner „Cream&Sugar“-Studie am Testtag, sowie bei der Nachbefragung erhoben. Es ist eine Skala zur Einschätzung des Grades der Behinderung bei Patienten mit Schlaganfällen. Die Patienten können null bis sechs Punkte erreichen, wobei null Punkte bedeuten, dass keine Symptome vorhanden sind und sechs Punkte den Tod des Patienten anzeigen. Die Einteilung beruht nicht auf neurologischen Gesichtspunkten, sondern gibt Auskunft über den Grad der funktionellen Einschränkung im alltäglichen Leben.

Die mRS basiert auf der Rankin-Scale, welche 1957 von Professor Rankin eingeführt wurde, um Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen einzuschätzen⁵⁹. Für eine TIA-Studie wurde diese Skala 1988 modifiziert und wird seitdem so verwendet⁶⁰.

Die mRS wird von einigen Autoren kritisch betrachtet, da Bedenken über die Reliabilität, die Art der Erhebung und die Anwendbarkeit bestehen⁶¹. Nichtsdestotrotz ist die mRS eine weit verbreitete Möglichkeit das funktionelle klinische Ergebnis zu erfassen und konnte ihre Reliabilität und Validität in zahlreichen Studien beweisen⁶².

2.5.3 Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Klassifikation

Die TOAST-Klassifikation ist ein international anerkanntes und vielfach verwendetes Instrument zur Erfassung der Ätiologie cerebraler Ischämien, das für die „Trail of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“-Studie 1993 entwickelt wurde. Es wird als eine sehr verlässliche Skala beschrieben⁶³ und kann durch Algorithmen noch präziser werden⁶⁴.

Es gibt 5 Untergruppen, in die alle Patienten eingeteilt werden können. Es wird unterteilt in Makroangiopathie, Kardioembolie, Mikroangiopathie, andere Ursachen und unbekannte oder konkurrierende Ursachen.

Diese Klassifikation kann aufgrund der sehr heterogenen Gruppe von „unbekannten“ Schlaganfällen kritisch betrachtet werden.

2.6 Labordiagnostik

Die Blutproben der Patienten wurden durch die Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, untersucht.

Die zur Bewertung der Parameter nötigen Referenzwerte wurden durch das Labor Berlin zur Verfügung gestellt (TSH, fT4, LH, FSH, Cortisol, Testosteron) oder den Herstellerangaben der Assays entnommen (IGF-1, IGFBP-3).

Die Hormone fT4, LH, FSH und Cortisol wurden von dem Endokrinologischen Labor (IESL) der Labor Berlin GmbH auf dem Campus Virchow Klinikum mit Hilfe eines Chemilumineszens-Assays mit dem Gerät „Cobas 8000“ der Firma Roche bestimmt (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland). Für die Messung von fT4 wurde das Modul e601, für die Messung von TSH das Modul e170, für die Messung von LH das Modul e602 für die Messung von FSH das Modul e 601 und für die Messung von Cortisol das Modul e602 benutzt.

Die Bestimmung von IGF-1 und IGFBP-3 erfolgte mit dem Gerät „Immolute 2000“ (Siemens Healthcare Diagnostic Systems, Eschborn, Deutschland), wobei für IGF-1 ein Chemilumineszens-Assay (Immunodiagnostic Systems Ltd, Bol-don, Tyne & Wear, United Kingdom) und für IGFBP-3 ein Radioimmuno-Assay (mediagnost, Reutlingen, Deutschland) benutzt wurde.

Testosteron wurde mit dem „AutoDelfia Testosterone Kit“ (Wallac Oy, Turku, Finnland) mit dem Gerät „AutoDelfia“ (PerkinElmer, Waltham Massachusetts, USA) bestimmt.

2.6.1 Chemilumineszenz

Bei der Durchführung eines Chemilumineszenz-Assays wird die zu messende Probe mit zwei verschiedenen monoklonalen Antikörpern gegen das zu messende Antigen inkubiert. Hierbei handelt es sich um einen biotinylierten Antikörper und einen Antikörper, der mit einer fluoreszierenden Substanz (z.B. Ruthenium) markiert ist.

Nach der ersten Inkubation werden magnetische Partikel hinzugegeben, die mit Streptavidin beschichtet sind. Diese binden an das Biotin. Mit Hilfe eines Magneten werden die Antigen-Antikörper Komplexe fixiert und die überschüssigen Antikörper aus der Probe herausgewaschen. Durch Triggersubstanzen oder elektrische

Spannung wird eine Fluoreszenzreaktion ausgelöst, an deren Intensität die Konzentration des zu messenden Antigens errechnet werden kann⁶⁵. Nach diesem Prinzip wurden LH, FSH, TSH, fT4, IGF-1 und Cortisol bestimmt.

Der Assay zur Messung von Testosteron beruht auf kompetitiver Bindung. Der Probe wird eine definierte Menge markiertes Testosteron hinzugegeben, welches mit dem Testosteron in der Probe um die Bindungsstellen an polyklonalen Anti-Testosteron-Antikörpern (Kaninchen) konkurriert. Ein zweiter Antikörper ist an einer festen Phase gebunden und hat Bindungsstellen für Kaninchen-Antikörper. So werden die Testosteron-Antikörper-Komplexe an die feste Phase gebunden und das freie Antigen kann ausgewaschen werden. Je mehr Testosteron sich in der Probe befindet, desto geringer ist die Fluoreszenz, die in der nachfolgenden Reaktion gemessen werden kann⁶⁶.

2.6.2 Kompetitiver Radioimmunoassay (RIA)

Der für die Messung von IGFBP-3 benutzte Assay benutzt ein spezifisches Antiserum, das IGFBP-3 spezifisch bindet und nicht durch erhöhte IGF-Spiegel beeinflusst wird. Eine Kreuzreaktion mit IGFBP-1 und IGFBP-2 wird durch den Hersteller des Assays ausgeschlossen⁶⁷.

Bei diesem Assay wird die zu messende Probe mit einem spezifischen Antikörper und einem künstlichen Antigen inkubiert, welches radioaktiv markiert ist (Jod-125). Dabei ist es wichtig, dass die Affinität des zu messenden und des radioaktiv markierten Antigens zu dem Antikörper identisch ist. Außerdem muss die Anzahl der Bindungsstellen begrenzt sein; es muss mehr radioaktiv markiertes Antigen als Antikörper-Bindungsstellen in die Probe gelangen.

Die radioaktiv markierten Antigene konkurrieren mit dem zu messenden Antigen um die Bindungsstellen. Nach der Inkubation werden die freien Antigene ausgewaschen. Je mehr zu messendes Antigen in der Probe ist, desto weniger wird radioaktives Antigen in Komplexen gebunden. Die Konzentrationsbestimmung erfolgt über die Messung der Radioaktivität und dem Vergleich mit einem mitgelieferten Standard⁶⁸.

2.7 Bildgebung

Ein Teil der Patienten erhielt im Rahmen ihres stationären Aufenthalts eine magnetresonanztomographische Bildgebung. Diese wurde entweder aus diagnostischen Gründen oder aufgrund des Einschlusses in andere Beobachtungsstudien durchgeführt. Am Campus Benjamin Franklin wurde ein 3 Tesla Ganzkörpersystem benutzt (Siemens Trio Tim 3T, Erlangen, Deutschland). Die Patienten am Campus Charité Mitte wurden mit einem 1,5 Tesla MRT Scanner untersucht (Siemens Magnetom Vision, Erlangen, Deutschland).

Zur Erfassung der Infarktlokalisierung wurden radiologische Befunde ausgewertet. Waren diese nicht zu erhalten, wurde die Lokalisation anhand der Diffusionsgewichteten MRT-Bilder (DWI) ermittelt.

Um das Infarktvolumen zu berechnen wurden das Programm MRICron benutzt (Version 12/2009). Hierzu wurden DWI-Bilder in das Programm geladen. In den vorhandenen Schichten wurde das infarzierte Gebiet markiert und MRICron rechnet anhand der benutzten Voxel die Infarktgröße aus⁶⁹.

2.8 Datenerfassung

Die elektronische Aufbereitung sowie die statistische Auswertung der Daten erfolgte am Computer mit dem Programm „Excel“ der Firma Microsoft in der Version 11.8342.8341 und dem Programm „SPSS“ der Firma IBM in der Version 19.0.

Zur Aufbereitung wurden die Daten aller Probanden in eine SPSS-Tabelle übertragen. Als Quelldaten sind hierbei die Prüfbögen, die CT-Bilder, die MRT-Bilder und die Entlassungsbriefe anzusehen. Zur Auswertung der Hormonmessungen wurde eine zweite Tabelle in SPSS angelegt, in der die Studienparameter der 100 ausgewählten Probanden und die Laborergebnisse zusammengeführt wurden.

2.9 Dichotomisierung

Für die statistische Auswertung wurde bei einigen Parametern eine Dichotomisierung vorgenommen. Die Einteilung in die beiden Gruppen erfolgt für jeden Parameter nach vorher festgelegten Kriterien.

Für die Serumspiegel von Cortisol, Testosteron, LH, FSH, TSH und fT4 wurden durch das Labor Referenzwerte zur Verfügung gestellt, anhand derer eine Aufteilung vorgenommen werden konnte.

Für IGF-1 wurde mit Hilfe einer Tabelle die Abweichung vom alters- und geschlechtsabhängigem Mittelwert errechnet. Werte kleiner als die zweifache Standardabweichung (SD) gelten als niedrig⁷⁰.

Zur Beurteilung von IGFBP-3 wurde eine Tabelle nach Blum benutzt, welche altersabhängig die verschiedenen Perzentilen abbildet. Als niedrig wurden Werte bezeichnet, die sich unterhalb der 5 % Perzentile befinden⁷¹.

Zur Erfassung des funktionellen klinischen Ergebnisses nach einem Jahr wurde der mRS benutzt⁷². Ein gutes Ergebnis wurde als ein Wert von null bis zwei gewertet, während ein schlechtes die Werte von drei bis sechs umfasste.

Die Einteilung nach Alter erfolgte anhand des Medians (66 Jahre) für dieses Kollektiv. Eine Gruppe umfasst alle Personen ≤ 66 Jahre, die andere Gruppe umfasst alle Älteren.

Alle Patienten mit einem HbA1c Wert von mehr als 6,5%⁷³ oder einem vorbekannten DM wurden als Diabetiker eingestuft.

Von einer Adipositas wurde ab einem Body Mass Index (BMI) von 30 kg/m^2 ausgegangen⁷⁴.

Zur Diagnose eines metabolischen Syndroms wurde die Definition der International Diabetes Federation (IDF) genutzt. Für die Diagnose eines metabolischen Syndroms muss eine zentrale Fettleibigkeit bestehen, die sich bei Europäern mit einem BMI größer 30 kg/m^2 oder einem Bauchumfang von $94/80 \text{ cm}$ (m/w) äußert. Zusätzlich müssen zwei der folgenden Risikofaktoren bestehen: Hyperlipidämie, Hypertonie, niedriges HDL-Cholesterin ($<40 \text{ mg/dl}$ bei Männern und $< 50 \text{ mg/dl}$ bei Frauen) oder erhöhte nüchtern-Glucose ($\geq 100 \text{ mg/dl}$) im Blut⁷⁵.

2.10 Statistische Auswertung

Dichotomisierte Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat Test untersucht. Außerdem wurde das Quotenverhältnis (OR) und der 95 % Konfidenzintervall ermittelt.

Zur Untersuchung des Einflusses von nicht dichotomisierten Werten auf dichotome Werte wurde der Mann-Whitney U Test benutzt.

Zur Untersuchung des funktionellen klinischen Ergebnisses nach Schlaganfall wurden die Variablen einerseits dichotomisiert und einer binären logistischen Regressionsanalyse unterzogen und andererseits in eine lineare Regressionsanalyse eingeschlossen.

Die statistischen Tests wurden mit dem Programm SPSS der Firma IBM in der Version 19.0 durchgeführt.

3 Ergebnisse

Zu Anfang dieses Kapitels wird eine deskriptive Statistik vorgenommen. Dabei wird zuerst die Gesamtheit aller Patienten dieser Substudie beschrieben. Besonderes Augenmerk wird auf die Prävalenz von Risikofaktoren und Störungen der hormonellen Achsen gelegt.

Im zweiten Teil der Ergebnisauswertung wird mit der univariaten Analyse geprüft, welche der erhobenen Werte einen Zusammenhang mit dem funktionellen klinischen Ergebnis nach einem Jahr aufweisen. Diese Variablen werden dann in verschiedene Regressionsmodelle integriert.

3.1 Deskriptive Statistik

Es wurden 100 Patienten in diese Substudie eingeschlossen. Dabei handelte es sich um 66 Männer und 34 Frauen. Das mediane Alter betrug 66 Jahre (Interquartilsabstand [IQR] :54-74). Die Teilnehmer dieser Substudie wurden zwischen dem 28.04.2009 und dem 06.12.2009 rekrutiert.

Unerwünschte Ereignisse („Adverse Events“) wurden von fünf Studienteilnehmern angegeben, wobei vier Teilnehmer über Diarrhoe und ein Teilnehmer über Übelkeit berichtet hat.

Eine Thrombolyse wurde bei 14 Patienten durchgeführt.

71 Studienteilnehmer erhielten im Laufe ihres stationären Aufenthalts ein MRT, so dass das Infarktvolume bestimmt werden konnte. Hierbei ergab sich eine mittlere Infarktgröße von 8,96 ml (+/- 22,4 ml).

Die Einteilung der Ätiologie nach TOAST-Kriterien ergab für 35 Patienten eine arterioarterielle, für zehn Patienten eine kardioembolische, für 22 Patienten eine mikroangiopatische, für 25 Patienten eine unbekannte und für acht Patienten eine andere Genese.

Bei Aufnahme betrug der mediane NIHSS 2 Punkte (IQR 1-4).

Am Tag der Studiendurchführung betrug der mediane NIHSS noch 1 (IQR 0-3).

53 Patienten wiesen am Tag der Studientests Untersuchungsergebnisse auf, die nach IDF-Kriterien für ein metabolisches Syndrom sprechen.

Im Rahmen der Anamnese wurden die Teilnehmer zu Vorerkrankungen und Risikofaktoren befragt und gebeten einige Angaben zu ihrem Lebensstil zu machen (Zusammenfassung der Ergebnisse in Tab.1).

Bei 63 Patienten war eine Hypertonie bekannt, von denen 40 mit Antihypertensiva behandelt wurden.

Ein DM war bei 18 Patienten vorbekannt. Vier Patienten gaben an, orale Antidiabetika zu nehmen und vier Patienten wurden mit Insulin behandelt.

30 Patienten gaben an, unter einer Hyperlipidämie zu leiden und 14 von ihnen wurden mit Lipidsenkern behandelt.

Es gab fünf Patienten, die eine koronare Herzerkrankung angaben. 26 Patienten machten keine Angaben zu diesem Punkt. Zwei Patienten erinnerten sich an eine perkutane transluminare coronare Angioplastie.

Auf die Frage nach dem wöchentlichen Alkoholkonsum gaben 27 Patienten einen täglichen Konsum an. 12 Patienten tranken an mehr als drei Tagen in der Woche, 33 tranken weniger als drei Mal pro Woche und 28 Patienten tranken überhaupt keinen Alkohol.

Es gab zum Untersuchungszeitpunkt 18 Raucher, 23 Ex-Raucher und 59 Patienten, die nie geraucht haben.

Eine positive Familienanamnese für Schlaganfälle war bei 19 Patienten gegeben.

Variable	
Alter, Median, (IQR), (n=100)	66 (54-74)
Geschlecht (m/f), (n=100)	66/34
NIHSS bei Aufnahme, Median (IQR), n=(100)	2 (1-4)
NIHSS am Testtag, Median (IQR), (n=98)	1 (0-3)
Lyse (%), (n=100)	16
DWI-Volumen (ml), Mittel (sd), (n=71)	8.958 (+/- 22.395)
Hypertonie (%), (n=100)	63
Diabetes mellitus (%), (n=100)	40
Hyperlipidämie (%), (n=100)	18
Koronare Herzkrankheit (%), (n=77)	30
Alkoholkonsum (%), (n=100)	
-täglich	27
-Weniger als 3x/Woche	33
-Mehr als 3xWoche	12
-Nie	28
Rauchen (%), (n=100)	
-Raucher	18
-Ex-Raucher	23
-niemals geraucht	59
Positive Familienanamnese (%), (n=98)	19
Infektion am Testtag (%), (n=100)	1
Änderung des Körpergewichts in den letzten 12 Monaten (%), (n=100)	
-Zunahme	3
-Abnahme	9

Tab. 1: Beschreibung der Studienpopulation

3.2 Ergebnisse der hormonellen Evaluation

Die hormonelle Evaluation umfasste die Messung der Spiegel von acht Hormonen und Zytokinen im Serum. Dabei zeigte sich, dass bei 33 Patienten keine Auffälligkeiten festzustellen waren. Es gab zehn Patienten mit niedrigen Werten für eines oder mehrere Hormone und 40 Patienten mit erhöhten Werten. Zusätzlich gab

es 17 Patienten, bei denen ein Hormon niedrig und ein anderes erhöht war. (siehe Tab. 2).

Variable	Median (IQR)	Prozent (%)
TSH (n=88)	1.67 (0.99-2.41)	
-normal		93.2
-niedrig		1.1
-hoch		5.7
ft4 (n=93)	13.95 (12.093-15.13)	
-normal		93.5
-niedrig		1.1
-hoch		5.4
LH (n=91)	5.95 (3.6-20.825)	
-normal		91.27
-niedrig		0
-hoch		8.8
FSH (n=91)	8.15 (4.275-39.85)	
-normal		84.6
-niedrig		1.1
-hoch		14.3
Testosteron (n=100)	11.505 (1.3-19.205)	
-normal		88
-niedrig		10
-hoch		2
Cortisol (n=99)	463 (355-568.75)	
-normal		66.7
-niedrig		1
-hoch		32.3
IGF-1 (n=100)	2.775 (2.26-3.185)	
-normal		81
-niedrig		7
-hoch		12
IGFBP-3 (n=100)	2.775 (2.26-3.185)	
-normal		87
-niedrig		13
-hoch		0

Tab. 2: Ergebnisse der Hormonmessungen

3.2.1 Thyreotrope Hormone (TSH, fT4)

Die Diagnostik der thyreotropen Achse erfolgt anhand der Messung von TSH und fT4, sowie der Frage nach Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten. Es gab sieben Patienten, die aufgrund einer vorbekannten Schilddrüsenfunktionsstörung die Einnahme von Thyroxin angaben und die daher aus der Auswertung ausgeschlossen wurden.

Der mediane Wert für TSH betrug 1.7 mU/l (IQR 0.99-2.41), bei fünf Patienten wurde kein Wert erhoben. Ein Patient hatte einen niedrigen TSH-Spiegel und fünf Patienten wiesen erhöhte Werte auf.

Es wurde bei allen Patienten der Serumspiegel von fT4 bestimmt; der Median betrug 13.95 ng/l (IQR:12.093-15.13). Erhöhte Spiegel sind bei fünf Patienten festgestellt worden und ein Patient hatte einen niedrigen Wert.

3.2.2 Steroidhormone (Cortisol)

Die Funktion der adrenocorticotropen Achse wurde durch die Messung von Cortisol abgeschätzt. Es liegen Serumwerte von allen 100 Patienten vor. Ein Patient wurde aus dieser Analyse ausgeschlossen, da dieser eine Therapie mit Cortisol angab.

Von 99 untersuchten Serumproben lagen 66 im Referenzbereich (171 – 536 nmol/l). Ein Patient hatte niedrige Werte und 32 Patienten präsentierten sich mit erhöhten Cortisolwerten.

Es konnte weder eine Korrelation mit dem funktionellen klinischen Ergebnis nach einem Jahr (Spearman's rho 0.14, p=0.178), noch mit dem Schlaganfallvolumen (Spearman's rho 0.161, p=0.179) nachgewiesen werden.

3.2.3 Sexualhormone (LH, FSH, Testosteron)

Die Auswertung der gonadotropen Hormone erfolgte geschlechtsspezifisch.

Der mediane FSH Wert betrug bei den männlichen Patienten 5.7 U/l (IQR: 3.9-10.7). Von 66 untersuchten Männern zeigten 13 Werte oberhalb und einer FSH-Werte unterhalb des Referenzbereichs (1.5–2.4 U/l). Bei 52 Männern zeigte sich hier keine Auffälligkeit.

Der mediane LH Wert betrug bei den männlichen Patienten 4.6 U/l (IQR: 3.2-6.5). Von 66 untersuchten Männern hatte keiner niedrige LH-Werte während 8 Patienten Werte oberhalb des Referenzbereiches aufwiesen (1.7-8.6 U/l).

Der mediane Testosteronwert betrug bei den männlichen Patienten 16.49 nmol/l (IQR: 11.547-22.73). Von 66 untersuchten Männern zeigten zwei erhöhte Serumspiegel, während bei zehn Patienten Werte unterhalb des Referenzbereichs auftraten (8.68-31.23 nmol/l).

3.2.4 Wachstumshormone (IGF-1, IGFBP-3)

Zur Einschätzung der somatotropen Funktion wurden bei allen 100 Patienten die Serumspiegel von IGF-1 und IGFBP-3 bestimmt.

Der mediane IGF-1 Wert betrug 135 ng/ml (IQR: 101-187). Die Auswertung erfolgte anhand von alters- und geschlechtsadjustierten Referenzwerten. Hierbei zeigte sich, dass sieben Patienten niedrige IGF-1 Werte aufwiesen, während bei 12 Patienten IGF-1 erhöht war. Eine genauere Beschreibung der Patienten mit hohen, normalen und niedrigen IGF-1 Werten findet sich in Tab. 3.

Variable	IGF-1 normal (n=81)	IGF-1 niedrig (n=7)	IGF-1 hoch (n=12)	p-Wert
Alter, Median, (IQR), (n=100)	62.93 (53-72.5)	71.57 (65-75)	66.5 (59.8-79.5)	0.242 †
Geschlecht (%) (m/f), (n=100)	69.1/30.9	42.9/57.1	58.3/41.7	0.31 ‡
Thrombolyse (%) (n=100)	18.5	0	8.3	0.326 ‡
NIHSS, Median (IQR), n=(100)	2 (1-4)	4 (2-6)	3 (2-5)	0.455 †
Hypertonie (%), (n=100)	65.4	57.1	50	0.555 ‡
Hyperlipidämie (%), (n=100)	28.4	28.6	41.7	0.643 ‡
Rauchen (%), (n=100)				0.97 ‡
-Raucher	18.5	14.3	16.7	
-Ex-Raucher	23.5	14.3	25	
-niemals geraucht	58	71.4	58.3	
Diabetes mellitus (%), (n=100)	18.5	28.6	41.7	0.178 ‡
Metabolisches Syndrom (%) (n=99)	52.5	57.1	33.3	0.913 ‡
DWI-Volumen (ml), Mittel (sd), (n=71)	5.3 (+/-10.36)	58.8 (+/-68.3)	10.3(+/-23)	0.169 †
Koronare Herzkrankheit (%), (n=77)	8.2	0	0	0.49 ‡
CRP > 0.5 mg/dl (%) (n=100)	32.1	28.6	58.3	0.976 ‡
Hba1c (%) median (IQR) (n=98)	5.6 (5.2-6)	5.7 (5.2-7.3)	6.2 (5.4-6.7)	0.163 †
GOT Median (IQR) (n=97)	25 (20-28)	28 (20-35)	25 (21-38)	0.648 †
GPT Median (IQR) (n=959)	23 (15-34)	15 (11-34)	25 (21-30)	0.354 †
IGFBP-3 (%) (n=100)				0.001 ‡
-normal	88.9	42.9	100	
-niedrig	11.1	57.1	0	

† Mann-Whitney-U Test

‡ Chi-Quadrat Test

Tab. 3: Verteilung von Patienten mit niedrigen, normalen und hohen IGF-1 Spiegeln

Der mediane IGFBP-3 Wert betrug 2.775 mg/L (IQR: 2.26-3.185). Anhand von alters-adjustierten Perzentilen wurde ermittelt, dass 13 Patienten niedrige IGFBP-3 Serumspiegel aufwiesen. Eine genaue Beschreibung der Patientenkollektive mit niedrigen und normalen IGFBP-3 Werten findet sich in Tab. 4.

Variable	IGFBP-3 niedrig(n=7)	IGFBP-3 normal (n=81)	p-Wert
Alter, Median, (IQR), (n=100)	76.4 (+/- 8.4)	62.1 (+/- 14.4)	0.000 †
Geschlecht (%) (m/f), (n=100)	53.8/46.2	67.8/32.2	0.321 ‡
Thrombolyse (%) (n=100)	15.4	16.1	0.948 ‡
NIHSS, Median (IQR), n=(100)	4 (1-7.5)	2 (1-4)	0.415 †
Hypertonie (%), (n=100)	84.6	59.8	0.084 ‡
Hyperlipidämie (%), (n=100)	62.5	27.6	0.173 ‡
Rauchen (%), (n=100)			0.01 ‡
-Raucher	0	20.7	
-Ex-Raucher	53.8	18.4	
-niemals geraucht	46.2	60.9	
Diabetes mellitus (%), (n=100)	38.5	19.5	0.125 ‡
Metabolisches Syndrom (%) (n=99)	69.2	51.2	0.223 ‡
DWI-Volumen (ml), Mittel (sd), (n=71)	26.8 (+/-48.4)	6.02 (+/-13.1)	0.206 †
Koronare Herzkrankheit (%), (n=77)	8.3	6.2	0.778 ‡
CRP > 0.5 mg/dl (%) (n=100)	53.8	28.7	0.07 ‡
Hba1c (%) median (IQR) (n=98)	5.9 (5.7-7.3)	5.6 (5.3-6.2)	0.021 †
GOT Median (IQR) (n=97)	25 (23-35)	25 (25-30)	0.351 †
GPT Median (IQR) (n=959)	23 (15-34)	23 15-34)	0.96 †
IGF-1 Werte (%) (n=100)			0.001 ‡
-normal	69.2	82.8	
-niedrig	30.8	3.4	
-hoch	0	13.8	

† Mann-Whitney-U Test

‡ Chi-Quadrat Test

Tab. 4: Verteilung von Patienten mit niedrigen oder normalen IGFBP-3 Spiegeln

IGF-1 und IGFBP-3 zeigten eine Korrelation miteinander (Spearman's Rho 0.595, $p < 0.001$). Auch das Alter der Teilnehmer korrelierte mit IGF-1 (Spearman's Rho -0.425, $p < 0.001$) und IGFBP-3 (Spearman's Rho -0.4, $p < 0.001$).

3.3 Ergebnisse der Nachbefragung (Follow up)

Die telefonische Nachbefragung fand ein Jahr nach dem Schlaganfall statt. Befragt wurden entweder die Patienten selbst (n=86) oder ihre Angehörigen (n=3). Die Nachbefragung konnte bei 89 Patienten durchgeführt werden, sechs Patienten wurden nicht erreicht und fünf waren zum Zeitpunkt der Befragungen verstorben. Die Todesursache ist bei allen Verstorbenen unbekannt.

Es gab acht Patienten, die innerhalb eines Jahres nach dem ersten Ereignis einen zweiten Schlaganfall oder eine TIA erlitten. Keiner dieser Patienten ist daran verstorben.

Es gab außerdem zwei Patienten, die innerhalb des Zeitraums der Nachbefragung einen Myokardinfarkt erlitten haben.

Der mediane mRS betrug 1 (IQR:1-2). Es gab 73 Patienten, die ein Ergebnis (mRS:0-2) erreichten und 21 Patienten mit einem schlechten klinischen Ergebnis.

3.3.1 Zweites ischämisches Ereignis innerhalb eines Jahres

Alle gemessenen Hormone, sowie eine Reihe weiterer Parameter wurden in univariaten Analysen auf mögliche Zusammenhänge mit dem Auftreten eines zweiten ischämischen Ereignisses überprüft (siehe Tab. 5a und Tab. 5b).

Die Variablen IGF-1 ($p=0.645$), IGFBP-3 ($p=0.951$), FSH ($p=0.553$), LH ($p=0.410$), Testosteron ($p=0.942$), DM ($p=0.801$), Thrombolysetherapie ($p=0.213$), Geschlecht ($p=0.740$), Hypertonie ($p=0.45$), Hyperlipidämie ($p=0.742$) und metabolisches Syndrom ($p=0.541$) wurden mit dem Chi-Quadrat Test auf einen signifikanten Zusammenhang mit dem Wiederauftreten eines Schlaganfalls untersucht. Die anderen Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U Test untersucht

Variable	Kein zweiter Schlaganfall/TIA (n=85)	Zweiter Schlaganfall/TIA (n=8)	p-Wert
Alter, Mittel (sd), (n=100)	64.4 (+/- 13.806)	53.63 (+/-21.091)	0.084 †
Geschlecht (%) (m/f), (n=100)	68.2/31.8	62.5/37.5	0.74 ‡
Thrombolyse (%) (n=100)	16.5	0	0.213 ‡
NIHSS, Median (IQR), n=(100)	2 (1-4)	2 (1-4.5)	0.627 †
Hypertonie (%), (n=100)	63.5	50	0.45 ‡
Hyperlipidämie (%), (n=100)	30.6	25	0.742 ‡
Rauchen (%), (n=100)			0.629 ‡
-Raucher	18.8	12.5	
-Ex-Raucher	23.5	12.5	
-niemals geraucht	57.6	75	
Diabetes mellitus (%), (n=100)	21.2	25	0.801 ‡
Metabolisches Syndrom (%) (n=99)	51.2	62.5	0.541 ‡
DWI-Volumen (ml), Mittel (sd), (n=71)	6.243 (+/- 15.074)	14.918 (+/- 16.229)	0.067 †
Koronare Herzkrankheit (%), (n=77)	7.4	0	0.492 ‡
CRP > 0.5 mg/dl (%) (n=100)	31.8	25	0.693 ‡
Hba1c (%) Median (IQR) (n=98)	5.7 (5.3-6.1)	5.55 (5.175-7.025)	0.945 †

† Mann-Whitney-U Test

‡ Chi-Quadrat Test

Tab. 5 a: Verteilung von Patienten mit und ohne zweitem ischämischen Schlaganfall oder TIA innerhalb eines Jahres

Variable	Kein zweiter Schlaganfall/TIA (n=85)	Zweiter Schlaganfall/TIA (n=8)	p-Wert
GOT Median (IQR) (n=97)	25 (20-30)	25.5 (20.5-67.25)	0.437 †
GPT Median (IQR) (n=959)	23 (15-34)	24.5 (17.75-121.75)	0.446 †
IGF-1 Werte (%) (n=100)			0.645 ‡
-normal	82.4	75	
-niedrig	4.7	12.5	
-hoch	12.9	12.5	
IGFBP-3 (n=100)			0.951 ‡
-normal	88.2	87.5	
-niedrig	11.8	12.5	
Cortisol, Median (IQR) (n=100)	459 (356-566)	391 (327-677)	0.902 †
TSH, Median (IQR) (n=88)	1.715 (0.988-2.505)	1.41 (1.23-2.32)	0.834 †
ft4, Median (IQR) (n=93)	13.97 (12.145-15.2)	14.235 (12-718-15.74)	0.56 †
LH (n=91)			0.41 ‡
-normal	89.7	100	
-niedrig	0	0	
-hoch	10.3	0	
FSH (n=91)			0.553 ‡
-normal	83.3	100	
-niedrig	1.13	0	
-hoch	15.4	0	
Testosteron (n=100)			0.942 ‡
-normal	88.2	87.5	
-niedrig	10.6	12.5	
-hoch	1.2	0	

† Mann-Whitney-U Test

‡ Chi-Quadrat Test

Tab. 5b: Verteilung von Patienten mit und ohne zweitem ischämischen Schlaganfall oder TIA innerhalb eines Jahres

Es zeigten sich keinerlei Zusammenhänge zwischen dem Auftreten eines zweiten Schlaganfalls und dem NIHSS bei Aufnahme ($p=0.627$), dem Alter ($p=0.084$), dem DWI-Volumen ($p=0.067$), dem BMI ($p=0.944$), dem TSH-Serumspiegel ($p=0.843$), dem ft4-Serumspiegel ($p=0.560$) oder dem Cortisol-Serumspiegel ($p=0.902$),

3.3.2 Funktionelles klinisches Ergebnis nach einem Jahr

Alle gemessenen Hormone und Signalpeptide, sowie die erhobenen Anamneseparameter wurden auf ihren Einfluss auf das funktionelle klinische Ergebnis nach einem Jahr getestet (siehe Tab. 6a und Tab. 6b).

Univariate Testung mit dem Mann-Whitney-U Test für kontinuierliche Variablen ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem klinischen Ergebnis und dem Alter ($p=0.001$) und dem NIHSS bei Aufnahme ($p=0.049$). Die anderen getesteten Variablen zeigten eine unauffällige Verteilung.

Ein möglicher Einfluss binärer Variablen auf das funktionelle klinische Ergebnis wurde mit dem Chi-Quadrat Test geprüft. Hier zeigte nur IGFBP-3 Signifikanz (OR 8.625, 95% Konfidenzintervall [KI] 2.222-33.476, $p<0.001$).

Variable	Gutes klinisches Ergebnis (n=73)	Schlechtes klinisches Ergebnis (n=21))	p-Wert
Alter, Mittel (sd), (n=100)	61.5 (+/- 14.361)	73.33 (+/-12.298)	0.001 †
Geschlecht (%) (m/f), (n=100)	51/22	66.7/33.3	0.78 ‡
Thrombolyse (%) (n=100)	17.8	4.8	0.139 ‡
NIHSS, Median (IQR), n=(100)	2 (1-4)	4 (2-7)	0.049 †
Hypertonie (%), (n=100)	61.6	66.7	0.675 ‡
Hyperlipidämie (%), (n=100)	34.2	19	0.184 ‡
Rauchen (%), (n=100)			0.466 ‡
-Raucher	19.2	14.3	
-Ex-Raucher	20.5	33.3	
-niemals geraucht	60.3	52.4	
Diabetes mellitus (%), (n=100)	19.2	33.3	0.17 ‡
Metabolisches Syndrom (%) (n=99)	52.1	60	0.528 ‡
DWI-Volumen (ml), Mittel (sd), (n=71)	6.108 (+/-13.635)	11.198 (+/- 20.087)	0.102 †
Koronare Herzkrankheit (%), (n=77)	7	5.6	0.828 ‡
CRP > 0.5 mg/dl (%) (n=100)	28.8	42.9	0.222 ‡
Hba1c (%) Median (IQR) (n=98)	5.55 (5.2-6.175)	5.9 (5.6-6.4)	0.061 †

† Mann-Whitney-U Test

‡ Chi-Quadrat Test

Tab. 6a: Verteilung von Patienten mit gutem und schlechtem funktionellen klinischen Ergebnis nach einem Jahr

Variable	Gutes klinisches Ergebnis (n=73)	Schlechtes klinisches Ergebnis (n=21))	p-Wert
GOT Median (IQR) (n=97)	25 (20-30)	25 (20-20.75)	0.102 †
GPT Median (IQR) (n=959)	23.5 (15.75-34)	20 (14-34)	0.707 †
IGF-1 Werte (%) (n=100)			0.176 ‡
-normal	80.8	81	
-niedrig	4.1	14.3	
-hoch	15.1	4.8	
IGFBP-3 (n=100)			0.001 ‡
-normal	94.5	66.7	
-niedrig	5.5	33.3	
Cortisol, Median (IQR) (n=100)	449 (351-567)	472 (382-589)	0.44 †
TSH, Median (IQR) (n=88)	1.72 (0.985-2.45)	1.5 (0.97-2.36)	0.824 †
ft4, Median (IQR) (n=93)	13.93 (12.095-15.2)	14.13 (12.33-15.505)	0.89 †
LH (n=91)			0.44 ‡
-normal	89.2	95	
-niedrig	0	0	
-hoch	10.8	5	
FSH (n=91)			0.854 ‡
-normal	83.1	85	
-niedrig	1.5	0	
-hoch	15.4	15	
Testosteron (n=100)			0.408 ‡
-normal	86.3	90.5	
-niedrig	12.3	4.8	
-hoch	1.4	4.8	

† Mann-Whitney-U Test

‡ Chi-Quadrat Test

Tab. 6b: Verteilung von Patienten mit gutem und schlechtem funktionellen klinischen Ergebnis nach einem Jahr

In der binären logistischen Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable „mRS ein Jahr nach Schlaganfall“ (gut vs. schlecht) und den Kovariaten „IGF-1“ (niedrig vs. normal bis hoch), „IGFBP-3“ (niedrig vs. normal), „Alter“ (jünger oder gleich vs. älter als Median), „NIHSS bei Aufnahme“ (niedriger oder gleich vs. höher als Median) und „Lyse“ (ja vs. nein) zeigte nur „IGFBP-3“ Signifikanz (OR:7.613, 95% KI 1.771-28.96,

p=0.006). Die Kovariate „Alter“ zeigte eine grenzwertige Signifikanz (OR 2.996, 95% KI 0.989-9.071, p=0.052).

In der binären logistischen Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable „mRS ein Jahr nach Schlaganfall“ (gut vs. schlecht) und den Kovariaten „IGF-1“ (niedrig vs. normal bis hoch „IGFBP-3“ (niedrig vs. normal), „Alter“, (jünger oder gleich vs. älter als Median), „NIHSS bei Aufnahme“ (niedriger oder gleich vs. höher als Median) „Lyse“ (ja vs. nein) und DWI-Volumen (größer vs. kleiner oder gleich Median) zeigten „IGFBP-3“ (OR:7.233, 95% KI 1.473-35.519, p=0.015) und „Alter“ (OR:4.319, 95% KI 0.998-18.681, p=0.05) eine Signifikanz.

In der linearen Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable „mRS ein Jahr nach ischämischem Schlaganfall und den Kovariaten „IGFBP-3 altersabhängige Prezentilen“, „IGF-1 Standard Deviation Score (SDS), „Alter“, „NIHSS bei Aufnahme“ und „Lyse“ zeigten „Alter“ (p<0.001), „IGFBP-3“ (p=0.008) und „Lyse“ (p=0.012) eine Signifikanz.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden bei einem Patienten eine sekundäre Hypothyreose und bei 10 Patienten ein sekundärer Hypogonadismus gefunden. Bei 17 Patienten ergab sich der Verdacht auf eine somatotrope Störung und bei einem Patienten der Verdacht auf eine adrenocorticotrope Störung.

Im Verlauf konnte ein unabhängiger Zusammenhang zwischen niedrigen IGFBP-3 Werten und einem schlechten funktionellen klinischen Ergebnis ein Jahr nach erstmaligem ischämischen Schlaganfall beobachtet werden.

4.1 Hypophyseninsuffizienz in der Subakutphase nach ischämischem Schlaganfall

In dieser Arbeit wurden die hypophysären Hormone LH, FSH, TSH und zusätzlich fT4, Cortisol, Testosteron, IGF-1 und IGFBP-3 gemessen. Signifikante Abweichungen von den Normwerten, zeigten sich hauptsächlich bei fT4, Testosteron, Cortisol, IGF-1 und IGFBP-3.

Die Untersuchung der thyreotropen Funktion ergab in einem Fall eine sekundäre Hypothyreose. Der Patient präsentierte einen niedrigen fT4 Wert und wies in der TSH Messung einen Wert innerhalb des Referenzbereiches auf. Eine andere Patientin hatte einen grenzwertig erniedrigten TSH-Wert; ihr fT4 Wert lag jedoch im Referenzbereich. Von einer Insuffizienz der thyreotropen Achse ist daher nur in einem Fall auszugehen.

Die Messungen von LH, FSH und Testosteron zeigten Auffälligkeiten bei einer Reihe von Patienten. Zehn männliche Patienten präsentierten niedrige Werte für Testosteron. Drei von diesen Patienten hatten erhöhte Werte für LH (10 – 19.3 U/l). Dies könnte auf einen primären Hypogonadismus hindeuten. Ein Patient mit niedrigem Testosteron hatte auch niedrige Werte für FSH und LH, so dass bei ihm eine sekundärer Hypogonadismus und damit eine hypophysäre Störung vermutet werden muss. Bei sechs weiteren Patienten fielen niedrige Werte für Testosteron auf

, wobei jedoch LH und FSH im Referenzbereich lagen. Auch bei ihnen ist mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem sekundären Hypogonadismus auszugehen.

Bei einem Patienten wurde ein erniedrigter Cortisol-Wert gemessen. Dies kann sowohl zentrale als auch periphere Ursachen haben. Hier wäre zur weiteren Differenzierung eine ACTH-Messung nötig. Diese war jedoch nicht im Protokoll vorgesehen, so dass hier keine eindeutige Differenzierung möglich ist. Sollte sich bei grenzwertigen Ergebnissen keine eindeutige Zuordnung treffen lassen, wäre prinzipiell eine weitere funktionelle Diagnostik nötig. Hierfür könnte der CRH-Test oder der Insulin-Hypoglykämie-Test eingesetzt werden, um die Stimulierbarkeit der hypophysären Funktion zu evaluieren.

In dieser Kohorte waren bei 32 Patienten die Cortisol-Werte im Serum höher als der durch das Labor angegebene Referenzbereich. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen anderer Arbeiten, die erhöhte Werte von Cortison bei Schlaganfallpatienten gemessen haben^{76, 77}. Bereits 1956 konnte der Effekt cerebrovaskulärer Ereignisse auf die Plasmaspiegel von Cortison gemessen werden⁷⁶. Aber auch neuere Arbeiten berichten von erhöhten Cortisolspiegeln nach Schlaganfällen^{77, 78, 79}.

So haben Christensen et al. im Jahr 2004 bei 172 Patienten die Cortisol-Konzentration im Plasma innerhalb von 24 Stunden nach dem Ereignis gemessen und einen mittleren Cortisol-Wert von 553 nmol/l.

Die Ergebnisse der Cortisolbestimmung von „Cream&Sugar“-Patienten ergaben niedrigere Werte (Mittelwert 465.38 nmol/l, +/- 133.91). Jedoch fanden in dieser Arbeit die Messungen nicht innerhalb von 24 Stunden nach dem Schlaganfall, sondern drei bis sieben Tage nach dem Ereignis statt. Die unterschiedlichen Untersuchungszeiträume könnten eine Erklärung für die geringeren Werte liefern.

Die von Christensen untersuchten Patienten hatten einen medianen Wert von 37 auf der Scandinavian Stroke Scale (SSS-maximale Punktzahl ist 58 bei einem Patienten ohne Symptome).⁷⁷ Diese Skala ist nicht identisch mit dem NIHSS, jedoch werden zu einem großen Teil ähnliche Aufgaben gestellt. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten der Berliner „Cream&Sugar“-Studie insgesamt weniger stark betroffen waren.

Die Untersuchung der Wachstumshormonachse ergab für 17 Patienten den Verdacht auf eine Unterfunktion. Es gab sieben Patienten mit niedrigen IGF-1 Werten und 13 Patienten mit niedrigen IGFBP-3 Werten. Drei Patienten aus diesen Gruppen, wiesen sowohl niedrige IGF-1 als auch niedrige IGFBP-3 Werte auf. Da beide Peptide jedoch peripher produziert werden kann man nur indirekt auf die Hypophysenfunktion schließen.

Die Abhängigkeit der IGFBP-3 Konzentration im Serum von der GH Sekretion zeigt sich in niedrigen IGFBP-3 Spiegel bei GH-insuffizienten Patienten^{80 81}, die sich jedoch unter GH Therapie normalisieren⁸².

Beide Peptide sind bei Patienten ohne chronische Krankheiten von hohem Wert für die Diagnose von Wachstumshormonmangel. In der klinischen Praxis werden IGF-1 und IGFBP-3 als diagnostisches Werkzeug für die Untersuchung bei Wachstumsstörungen genutzt⁸³. Das Patientenkollektiv der Berliner „Cream&Sugar“-Studie ist jedoch alt und 76% der Teilnehmer sind von chronischen Krankheiten, wie Hypertonie, Hyperlipidämie oder Diabetes mellitus betroffen. Aus diesem Grund bedeuten niedrige IGF-1 und IGFBP-3 Werte nicht zwangsläufig einen GH-Mangel. Auch muss berücksichtigt werden, dass IGFBP-3 als Marker für die kumulierte GH Sekretion eines längeren Zeitraums gilt⁸⁴. In dem für diese Arbeit untersuchten Patientenkollektiv bedeutet dies, dass bei 17 Patienten der Verdacht auf Wachstumshormonmangel besteht. Da die Blutentnahme samt Bestimmung von IGF-1 und IGFBP-3 jedoch kurz nach dem Schlaganfall (3-7 Tage) geschah, ist davon auszugehen, dass die Patienten mit niedrigem IGFBP-3 bereits vor dem ischämischen Ereignis niedrige IGFBP-3-Werte und somit eine verminderte GH Ausschüttung hatten.

Drei Patienten wiesen erniedrigte IGF-1-Konzentrationen bei normalen IGFBP-3-Werten im Serum auf. Bei ihnen kann eine Einschränkung der somatotropen Achse durch die zerebrale Ischämie möglich sein, die durch die Untersuchungen in dieser Arbeit jedoch nicht bewiesen werden kann. Zwar ist ein niedriger IGF-1 Spiegel relativ suggestiv für einen GH-Mangel, jedoch nicht beweisend, da ein GH-Mangel auch bei normwertigen oder niedrig-normalem IGF-1 möglich ist. Hier wäre zur eindeutigen Differenzierung ein GH – Stimulationstest nötig, welcher im Protokoll jedoch nicht vorgesehen war.

Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass bei 8% der Patienten der Verdacht auf eine Hypophysenunterfunktion mit Beeinträchtigung der gonadotropen oder thyreotropen Achsen besteht. Unter Einbeziehung der Patienten mit erniedrigten IGF-1, IGFBP-3 und Cortisol-Werten erhöht sich der Anteil Betroffener auf 25%. Dies deckt sich in etwa mit den Zahlen, die Bondanelli et al. in ihrer Arbeit 2006 beschrieben haben ⁸⁵. Bei der Untersuchung von 42 Patienten wurde dort eine Insuffizienz von einer oder mehrerer Achsen des HVL bei acht Patienten diagnostiziert. Der größte Anteil der Störungen entfiel auf die somatotrope Achse ⁸⁵. Boehncke et al. beschreiben jedoch mit 82% eine höhere Inzidenz hypophysärer Insuffizienz (somatotrope Unterfunktion bei 79,5% und eine sekundäre Insuffizienz der Nebennierenrinde bei 14,5 %) ihrer Patienten ¹².

Die Unterschiede zwischen diesen Ergebnissen können nicht mit Unterschieden im Patientenkollektiv erklärt werden, da Alter und Risikofaktoren in etwa gleich verteilt waren. Auch in der Schwere der Schlaganfälle unterscheiden sich beide Untersuchungen nicht deutlich (medianer mRS 66-274 Tage nach Schlaganfall: 0,5 [¹²], medianer mRS ein Jahr nach Schlaganfall: 1 [diese Arbeit]). Es ist bekannt, dass bei Erwachsenen Patienten die Messung von IGF-1 und IGFBP-3 in der Erfassung von Wachstumshormonmangel nicht sehr sensitiv ist ⁸⁶. Ein weiterer Faktor ist der unterschiedliche Zeitpunkt der Messungen. Während Serum für die Tests in dieser Arbeit zwischen dem 3. und 7. Tag nach dem Schlagfall entnommen wurde, wurden die Hypophysenfunktionstests in der Arbeit von Boehncke 66-274 Tage nach dem Schlaganfall durchgeführt ¹². Es ist daher möglich, dass Dysfunktionen, die sich später als sieben Tage nach dem Schlaganfall entwickeln, durch die frühen Messungen unentdeckt bleiben.

Zudem gibt es Unterschiede bei den Einschlusskriterien. Boehncke et al. haben nur Patienten mit MCA-, Thalamus- oder multiplen Infarkten eingeschlossen; es war jedoch nicht relevant, ob es ein erstmaliger Schlaganfall war ¹². Dies ist ein gravierender Unterschied zur Berliner „Cream&Sugar“-Studie, in die nur Patienten mit erstmaligen Schlaganfällen eingeschlossen wurden und kein Stromgebiet ausgeschlossen wurde ⁵⁶. So ist die hohe Inzidenz von Hypophyseninsuffizienz in der Arbeit von Boehncke et al. vielleicht durch den Einschluss von Patienten erklärbar, die wiederholte zerebrale Ischämien erlitten haben.

Sowohl die Arbeiten von Boehncke (n=46), Bondanelli (n=42), als auch diese Arbeit (n=100), haben mit relativ kleinen Kollektiven gearbeitet. Auch diesem Umstand könnten die unterschiedlichen Ergebnisse geschuldet sein.

Diese Arbeit wurde angestoßen, um einen groben Überblick über die Konzentrationen von hypophysären und hypophysär kontrollierten Hormonen zu erhalten. Dies ist im Großen und Ganzen gelungen. Es konnte zwar nur bei acht Patienten eine hypophysäre Insuffizienz nachgewiesen werden, jedoch wurden auch nur hypophysäre Hormone der gonadotropen und der thyreotropen Achse untersucht. Die somatotrope und adrenocorticotrope Funktion konnte nur indirekt beurteilt werden. Insgesamt zeigte sich eine geringere Inzidenz von Hypophyseninsuffizienz, als in der Literatur beschrieben^{13, 12}. Aber die Häufung von Patienten mit niedrigen Werten von IGF-1 und IGFBP-3 liegt wiederum im Einklang mit den eben zitierten Studien. Für Folgestudien ergibt sich also die Erkenntnis, dass eine Fokussierung auf die somatotrope Achse sinnvoll sein könnte.

4.2 Funktionelles klinisches Ergebnis nach einem Jahr

In der telefonischen Nachbefragung nach einem Jahr berichteten acht Patienten von einem erneuten ischämischen Schlaganfall oder einer TIA. In der statistischen Auswertung konnten jedoch keine Zusammenhänge zu einem der bekannten Risikofaktoren oder einem untersuchten Hormon festgestellt werden.

Die Erfragung des funktionellen klinischen Ergebnisses ergab ein schlechtes Ergebnis bei 21 Patienten, zu denen auch die fünf Todesfälle gezählt wurden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem schlechten funktionellen Ergebnis und niedrigen IGFBP-3 Werten.

4.2.1 Durchführung der Nachbefragung

Die Nachbefragung erfolgte telefonisch. Um zu verhindern, dass die Inzidenz zerebraler Ischämien unterschätzt wird⁸⁷ wurde nicht nur nach erneuten

Schlaganfällen oder TIAs gefragt, sondern es wurden auch deren Schlüsselsymptome abgefragt.

Um das funktionelle klinische Ergebnis einzuschätzen wurde der mRS, dessen Beurteilung in Telefoninterviews hinreichend validiert ist ⁸⁸, genutzt. Die Einteilung des mRS Wertes in der in der telefonischen Nachbefragung in ein gutes und ein schlechtes funktionelles klinisches Ergebnis erfolgte bei dem Wert von zwei. Ist der mRS größer als zwei bedeutet dies, dass der Betroffene nicht mehr in der Lage ist seinen Alltag ohne fremde Hilfe zu bewältigen. Dies wurde als schlechtes funktionelles klinisches Ergebnis gewertet. Diese Einteilung ist bei klinischen Studien etabliert ^{89, 90}.

4.2.2 Einflussfaktoren auf das Wiederauftreten eines ischämischen Schlaganfalls oder einer TIA

Für die klinische Versorgung, insbesondere für die Sekundärprävention, ist es wichtig Risikofaktoren für das Wiederauftreten von Schlaganfällen zu identifizieren. Deshalb wurden nach Zusammenhängen zwischen den gemessenen Hormonen und erneuten Schlaganfällen oder TIAs gesucht. Es stellte sich jedoch heraus, dass in diesem Kollektiv keine Zusammenhänge zwischen den Hormonkonzentrationen im Serum in der Subakutphase nach erstmaligen ischämischen Schlaganfällen und ihrem Wiederauftreten nachweisbar waren.

Es zeigte sich außerdem, dass auch die bekannten Risikofaktoren ²⁹ wie Alter, Hypertonie oder Hyperlipidämie in diesem Kollektiv keinen Zusammenhang zu erneuten zerebralen Ischämien zeigen.

Ein Grund für dieses außergewöhnliche Ergebnis mag die geringe Anzahl von Patienten sein, die eine erneute zerebrale Ischämie erlitten haben. Da dies nur auf acht Patienten zutrifft ist es sehr schwer valide statistische Aussagen zu tätigen. Ein weiterer Grund könnte sein, dass die Nachbefragung nur einmalig nach einem Jahr durchgeführt wurde. Patienten, die nach dem Telefoninterview einen ischämischen Schlaganfall erleiden, können so nicht erfasst werden.

Bei Folgestudien wäre es hilfreich, die Patienten über mehrere Jahre hinweg zu befragen, auch wenn dies mit einem größeren Aufwand von Ressourcen verbunden ist.

4.2.3 Einflussfaktoren auf die Mortalität

Es ist bei Schlaganfällen, wie bei jeder anderen Krankheit auch, sehr interessant Faktoren zu finden, die das Mortalitätsrisiko steigern oder senken.

In dem für diese Arbeit untersuchten Patientenkollektiv waren fünf Todesfälle zu beklagen. Aufgrund dieser geringen Gruppengröße war es unmöglich eine statistische Aussage über Risikofaktoren oder prognostische Marker zu treffen.

4.2.4 Einflussfaktoren auf das funktionelle klinische Ergebnis (mRS)

Ein wichtiger Fokus dieser Arbeit ist das funktionelle klinische Ergebnis der untersuchten Schlaganfallpatienten nach einem Jahr. Besonderes Interesse wurde auf die verschiedenen hormonellen Achsen gelegt, deren Untersuchung Thema dieser Arbeit ist. Univariate Analysen der Daten dieser Arbeit zeigten signifikante Zusammenhänge zwischen dem mRS Wert nach einem Jahr und „Alter“, „NIHSS bei Aufnahme“ und „IGFBP-3“. Sie konnten jedoch keine Aussage darüber geben, ob die gemessenen Einflüsse unabhängig sind. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Regressionsanalysen durchgeführt. In diese Modelle wurden Parameter eingeschlossen, für die in der Literatur ein prädiktiver Wert für das funktionelle klinische Ergebnis beschrieben ist.

Die Rolle von thyreotropen Hormonen für die Prognose von Schlaganfällen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es gibt eine Arbeit, die Hypothyreodismus als Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle identifiziert⁹¹. Dieses Ergebnis passt zu anderen Studien, die ein erhöhtes Risiko für Arteriosklerose⁹² und koronare Herzkrankheit⁹³ bei Hypothyreose beschrieben. Andererseits konnten Imaizumi et al. kein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen bei Hypothyreose feststellen. Andere Arbeiten entdeckten sogar, dass Patienten mit Hypothyreose bei Einweisung weniger schwere Schlaganfälle entwickelten und ein besseres klinisches Ergebnis erreichten^{94,95}.

In dieser Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen dem funktionellen klinischen Ergebnis und TSH ($p=0.824$) und fT4 ($p=0.89$) nachgewiesen werden.

Die unterschiedlichen Ergebnisse können zum Teil mit den unterschiedlichen Zeitpunkten der Tests zusammenhängen. So wurden in der Studie von Alevizaki et al. die Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme getestet⁹⁵ und bei Akhoundi et al. wurden die Blutproben aus der Notaufnahme analysiert⁹⁴.

Am wahrscheinlichsten ist, dass bei einem so kontrovers diskutierten Thema, bei dem es Arbeiten für positive wie für negative Auswirkungen von Hypothyreodismus gibt, die Anzahl von 100 Patienten mit hauptsächlich sehr leichten Schlaganfällen nicht ausreicht, um verlässliche Aussagen zu treffen.

Nach ischämischen Schlaganfällen sind die Glucokortikoidspiegel im Blut erhöht⁷⁶.⁷⁷ Diese Reaktion ist die Antwort des Körpers, da der Schlaganfall als Stressor wirkt⁷⁹. Verschiedene Arbeitsgruppen konnte zeigen, dass Cortisolwerte nach ischämischem Schlaganfall als prognostischer Marker sowohl für das funktionelle klinische Ergebnis⁹⁶ als auch für die Mortalität⁷⁷ dienen können. Dabei hatten mit Patienten mit hohen Cortisolwerten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko^{96, 77} und ein höheres Risiko für ein schlechtes klinisches Ergebnis⁹⁶.

Der prognostische Wert von erhöhten Cortisolwerten (OR:1.065, 95%KI 0.379-2.995, $p=0.905$) konnte sich in dieser Arbeit nicht zeigen, was seine Ursache vermutlich in den weniger schwer betroffenen Patienten hatte. So war der mediane NIHSS bei Neidert et al. fünf Punkte⁹⁶ und die Patienten von Cristensen et al. waren mit einem Wert von 37⁷² auf der Scandinavian Stroke Scale sehr viel schwerer betroffen als das Kollektiv der Berliner „Cream&Sugar“-Studie.

Es gibt keine Hinweise, dass die gonadotropen Hormone LH und FSH einen prognostischen Wert für das klinische Ergebnis nach ischämischen Schlaganfällen besitzen^{13, 85, 12}, und auch in dieser Arbeit zeigten sowohl LH ($p=0.44$) und FSH ($p=0.854$) keinen Zusammenhang zum funktionellen klinischen Ergebnis.

Für ältere Männer ist eine erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen und TIAs beschrieben, wenn sie niedrige Testosteronwerte haben⁹⁷. Diese Beobachtung ist im Einklang mit Arbeiten, die ein erhöhtes Arterioskleroserisiko für Männer mit niedrigen Testosteronwerten beschreiben^{98, 99}. In dieser Studie konnte in der Gruppe der älteren Männer (älter als 65 Jahre) kein Zusammenhang zwischen niedrigem

Testosteron und erneutem Schlaganfall oder TIA gefunden werden. Es fielen aber auch nur 31 Patienten in diese Gruppe und nur einer von ihnen hatte eine erneute zerebrale Ischämie erlitten (OR:1.167, 95%KI 0.862-1.579, $p=0.071$). Niedriges Testosteron konnte weder in der Gruppe der älteren Männer (OR:0.333, 95%KI 0.034-3.261, $p=0.329$), noch in dem gesamten Kollektiv (OR:0.356, 95%KI 0.042-2.98, $p=0.322$) einen Zusammenhang zu einem schlechten funktionellen klinischen Ergebnis aufweisen.

Zusammenhänge zwischen den somatotropen Hormonen GH⁸ und IGF-1^{14, 85} und dem klinischen Ergebnis nach Schlaganfällen sind in dieser Arbeit bereits zahlreich beschrieben. Eine Arbeit von Kaplan et al. hat zudem einen Zusammenhang von niedrigen IGFBP-3 Werten und dem erhöhten Auftreten von koronaren Ischämien beschrieben¹⁰⁰.

In den univariaten Datenanalysen konnte für IGF-1 kein Zusammenhang zum mRS nach einem Jahr gefunden werden ($p=0.645$). Im Gegensatz dazu zeigten niedrige IGFBP-3 Werte einen Zusammenhang zu einem schlechten klinischen Ergebnis (OR 8.625, 95%KI: 2.222-33.476, $p<0.001$).

In verschiedenen Regressionsmodellen wurde der beobachtete Zusammenhang zwischen IGFBP-3 und dem mRS nach einem Jahr auf die Unabhängigkeit von bekannten Einflussgrößen geprüft.

Der Einfluss des Alters auf die Rehabilitation nach Schlaganfällen ist bekannt und wurde bereits beschrieben^{101, 102}. Die verminderte Fähigkeit zur Rehabilitation scheint dabei insbesondere die Aktivitäten des täglichen Lebens zu betreffen¹⁰³. Diese werden durch die mRS abgebildet.

Bei 71 Patienten konnte mit Hilfe diffusionsgewichteter MRT-Aufnahmen die Größe der ischämischen Läsionen bestimmt werden. Es konnte gezeigt werden, dass das mit DWI-Aufnahmen ermittelte Läsionsvolumen mit dem funktionellen klinischen Ergebnis korreliert^{104, 105, 106}. Mittlerweile wird diese Volumen sogar zur Validierung neuer Schlaganfallskalen benutzt¹⁰⁷. Von den 94 Patienten lagen nur in 69 Fällen DWI-Aufnahmen vor, so dass gesondert Modelle einmal mit und einmal ohne DWI-Volumen berechnet wurden.

Der Einfluss von Lysetherapie auf Mortalität und Morbidität ist in einer Vielzahl klinischer Studien bewiesen. Wird die Therapie innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden angewendet, so ist diese effektiv^{26, 28} und wird daher in den Leitlinien zur Behandlung cerebraler Ischämien empfohlen¹⁶.

Der NIHSS bei Einweisung ins Krankenhaus hat sich als starker Prognoseparameter für das die Erholung nach ischämischen Schlaganfällen erwiesen¹⁰⁸. Auch in der Arbeit von Boehncke et al., die sich mit der Hypophysenfunktion nach Schlaganfällen befasst, erwies sich der NIHSS als der stärkste prognostische Marker für das klinische Ergebnis¹².

IGF-1 und IGFBP-3 sind somatotrope Eiweiße und zirkulieren im Kreislauf größtenteils als Bestandteile eines ternären Komplexes mit der ALS. In diesem Komplex gebunden erhöht sich die Halbwertszeit aller drei Proteine auf 12-15 Stunden⁴¹. Dieser Zusammenhang wurde auch in dieser Arbeit deutlich. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen IGF-1 und IGFBP-3 (Spearman's Rho 0.595, $p < 0.001$).

Die Aufnahme von IGF-1 in die Regressionsanalysen beruht auf zahlreichen Publikationen. IGF-1 ist ein wichtiger Faktor in der Entwicklung des zentralen Nervensystems¹⁰⁹, aber auch für das Überleben von Endothelzellen¹¹⁰ und Neuronen¹¹¹. Alle Nervenzellen interagieren mit IGF-1 und es wird zusehends als ein Schlüsselenzym für neuronale Plastizität gesehen¹¹². Einige Autoren, welche die hypophysäre Funktion bei Schlaganfallpatienten untersucht haben, vermerkten höhere IGF-1-Spiegel bei Patienten mit gutem klinischen Ergebnis, konnten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Parametern beobachten¹², während andere eine Korrelation beschrieben.¹¹³

In den binären logistischen Regressionsanalysen zeigten sich Zusammenhänge zwischen funktionellem klinischen Ergebnis und der IGFBP-3 Konzentration im Serum. Dieser Zusammenhang zeigte sich in allen Regressionsmodellen.

Die binäre logistische Regression gibt jedoch keine Auskunft darüber, ob IGFBP-3-Spiegel einen linearen Zusammenhang zum klinischen Ergebnis haben.

Die graphische Aufbereitung der Daten legt einen solchen Zusammenhang jedoch nahe (siehe Abb.2 und Abb. 3).

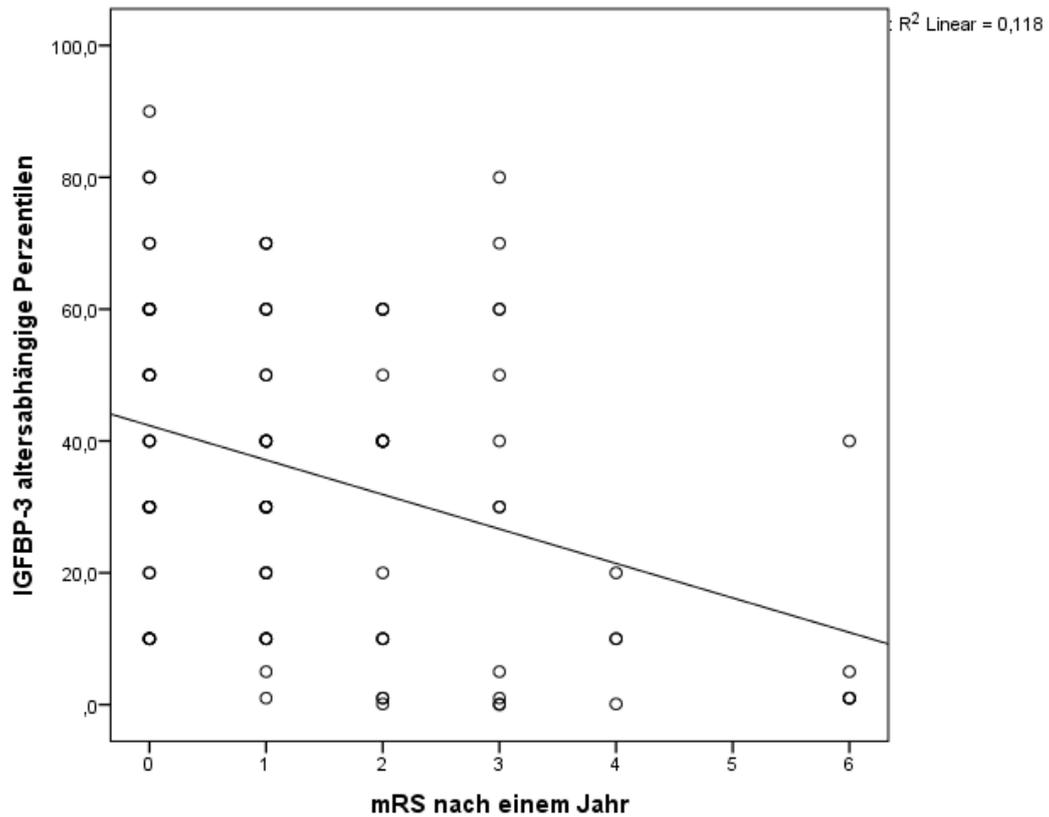


Abb.3. Streudiagramm: IGFBP-3 und funktionelles klinisches Ergebnis nach einem Jahr

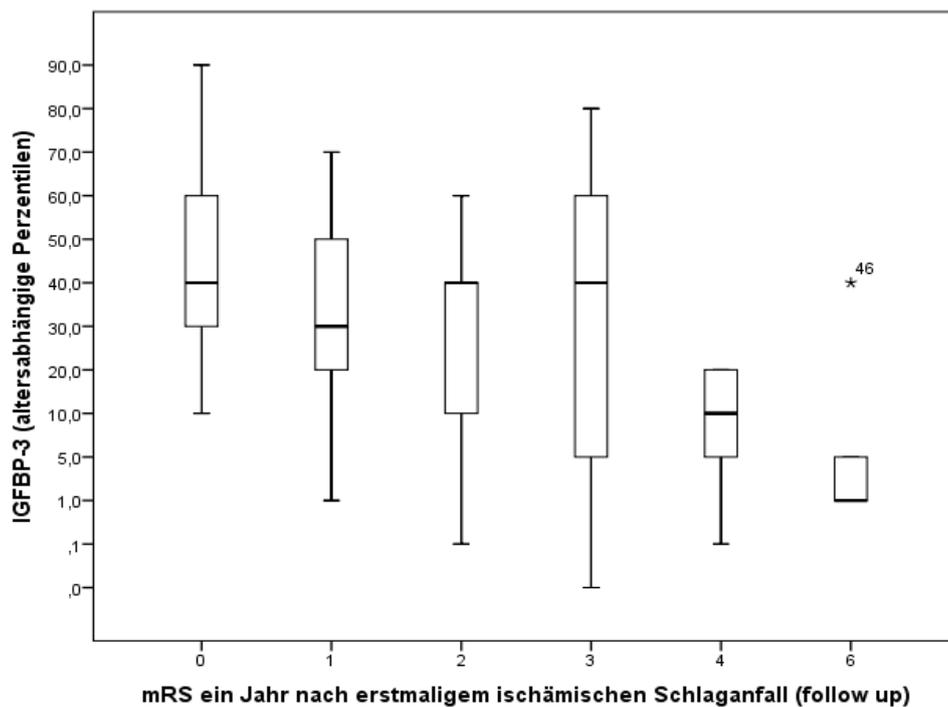


Abb. 4: Boxplots: IGFBP-3 und funktionelles klinisches Ergebnis nach einem Jahr

Das Streudiagramm und die Boxplots verdeutlichen, dass die erhobenen mRS-Werte mit abnehmenden IGFBP-3-Serumkonzentrationen steigen. Um die Unabhängigkeit dieser Beobachtung zu validieren wurden lineare Regressionsmodelle erstellt. Auch hier konnte IGFBP-3 seine Signifikanz zeigen. Im Gegensatz dazu zeigte IGF-1 in einem alters- und geschlechtsangepassten Score keinen Zusammenhang zum funktionellen klinischen Ergebnis (Abbildung 4).

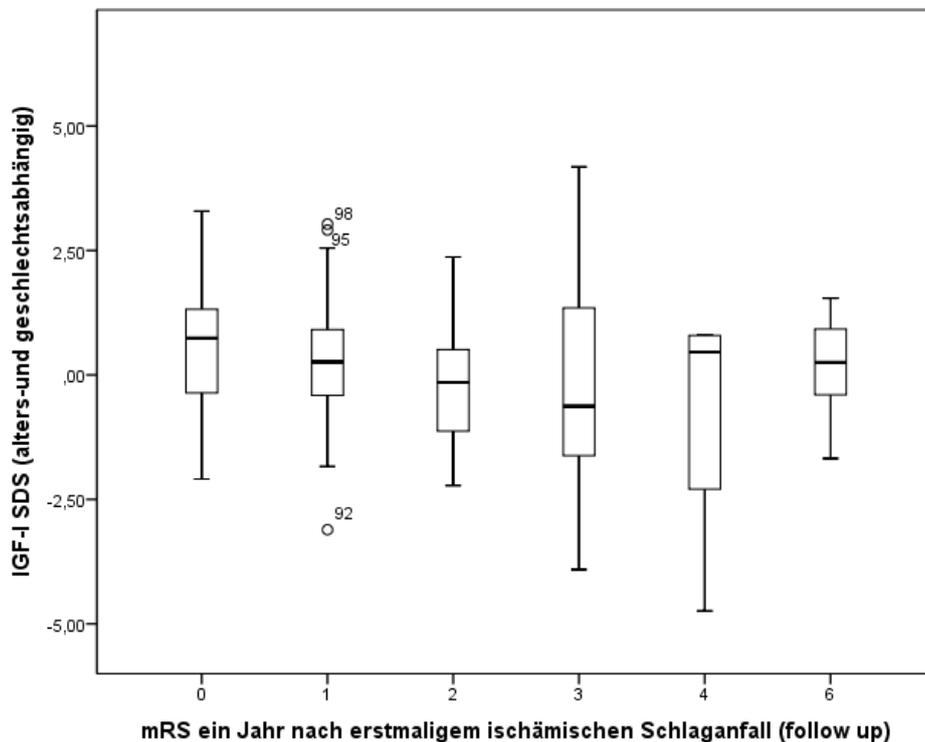


Abb. 5: Boxplots IGF-1 und funktionelles klinisches Ergebnis nach einem Jahr

Ein Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von IGFBP-3, gemessen drei bis sieben Tage nach erstmaligem ischämischen Schlaganfall, und dem funktionellen klinischen Ergebnis nach einem Jahr wurde nachgewiesen. Die Unabhängigkeit von Alter, Schwere des Schlaganfalls, Therapie und Größe des infarzierten Gebietes deutet sich in dieser Untersuchung an, kann aber in Anbetracht der relativ geringen Fallzahl nicht als erwiesen angesehen werden.

Hierzu gibt es eine retrospektive Fallzahlberechnung, die von Frau Dr. phil. Ulrike Grittner, von dem Institut für Biometrie und Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, durchgeführt wurde. Sie errechnete mit einem

zweiseitigen Chi-Quadrat Test, dass 282 Patienten benötigt werden, um eine Teststärke (Power) von 80% zu erreichen. Eine Ausweitung der Messungen, um diese Zahl zu erreichen ist prinzipiell möglich, da in dieser Arbeit nicht alle eingefrorenen Proben der Berliner „Cream&Sugar“-Studie ausgewertet wurden.

Wenn trotz der geringen Teststärke davon ausgegangen wird, dass es einen unabhängigen Zusammenhang zwischen IGFBP-3 und dem funktionellen klinischen Ergebnis bei Schlaganfallpatienten gibt, muss dieser physiologisch erklärbar sein.

Die Produktion und Ausschüttung von IGFBP-3 und IGF-1 ist abhängig von der GH-Sekretion aus der Hypophyse⁸¹. In der Diagnostik von Wachstumsstörungen wird die Konzentration von IGFBP-3 gemessen, um einen Überblick über die kumulierte GH-Sekretion mehrerer Wochen zu erhalten⁸⁴. Da die Bestimmung von IGF-1 und IGFBP-3 in dieser Arbeit drei bis sieben Tage nach zerebraler Schädigung vorgenommen wurde, ist es möglich, dass sich chronisch niedrige IGF-1-Spiegel als Reaktion auf die Ischämie erhöht haben und erst zu einem Zeitpunkt nach den Tests wieder auf einen niedrigen Level gefallen sind. Nach dieser Hypothese wäre IGFBP-3 in der Phase kurz nach ischämischen Schaden im Gehirn ein Marker für chronischen GH-oder IGF-1 Mangel.

Diese Erklärung beruht auf der Annahme, dass nicht die IGFBP-3 Wirkungen selbst Einfluss auf das funktionelle klinische Ergebnis nehmen, sondern erniedrigte IGFBP-3-Spiegel zu dem Zeitpunkt der Bestimmung nur als Indikator für chronischen GH-Mangel fungieren.

Es ist jedoch möglich, dass dieser Ansatz zu kurz greift und die verschiedenen Eigenschaften des IGFBP-3 unterschätzt. Als Bindungsprotein kann es die Halbwertszeit von IGF-1 von 10 Minuten auf 12-15 Stunden erhöhen⁴¹. IGFBP-3 dient nicht nur als Bindungsprotein für IGF-1 und reguliert dessen Aktivität¹¹⁴, es hat auch aktive Domänen, die eine IGF-1 unabhängige Wirkung induzieren können. Es wurde nachgewiesen, dass IGFBP-3 an Membranproteine binden kann, aber auch, dass es in den Zellkern transportiert wird, um seine Wirkung zu entfalten⁴⁰. Hierbei ist anzumerken, dass IGFBP-3 sowohl als Überlebensfaktor, als auch als Auslöser für Apoptose fungiert⁴¹. Bei hypoxischem Hirnschaden kann IGFBP-3 eine zentrale Rolle zukommen. Es scheint die Fähigkeit zu besitzen Blutgefäße vor Schaden zu schützen und die Bildung neuer Gefäße zu unterstützen^{115, 116}. In einem

Tierexperiment mit Ratten konnte nachgewiesen werden, dass nach hypoxischem Hirnschaden die IGFBP-3 Expression in Endothelzellen der betroffenen Hemisphäre erhöht ist, was die Autoren davon ausgehen lässt, dass IGFBP-3 zu einem Mechanismus gehört mit dem Endothelzellen auf ischämische Schlaganfälle reagieren¹¹⁷.

Zudem wurde das Molekül „Humanin“ als Bindungspartner von IGFBP-3 beschrieben, welches in Zusammenhang mit dem Schutz von Neuronen vor der Alzheimer Krankheit und Amyloid- β Zytotoxizität steht⁴¹. Dabei scheint es die Überlebenssignale des Humanins in Glioblastomazellen zu antagonisieren, während es die Schutzwirkung auf Neuronen von Säugetieren erhöht⁴¹.

Diese Fakten sprechen dafür, dass IGFBP-3 möglicherweise an neuronalen Heilungsprozessen beteiligt ist. Doch auch bei anderen, nicht neurologischen, Krankheitsbildern scheint IGFBP-3 einen entscheidenden Einfluss auszuüben.

Eine Studie, die sich mit dem Risiko für das „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) bei Intensivpatienten befasste, konnte zeigen, dass Patienten, die ein ARDS entwickeln, signifikant niedrigere Werte für IGF-1 und IGFBP-3 aufweisen. Außerdem wurde beobachtet, dass die Mortalität bei Patienten mit niedrigen IGFBP-3- und IGF-1-Spiegeln signifikant erhöht war.

Auch in der Onkologie spielt IGFBP-3 eine Rolle. Beim Prostatakarzinom kann es die Metastasierung verhindern¹¹⁸, indem es Tumorzellen bei der Adhäsion an die extrazelluläre Matrix behindert¹¹⁹. Aber auch für Lungenkrebs, Darmkrebs und postmenopausalen Brustkrebs sind Effekte beschrieben⁴⁰.

Eine in den Vereinigten Staaten im Jahr 2007 durchgeführte Populationsstudie mit über 6000 Patienten ermittelte eine erhöhte Mortalität für Patienten mit niedrigem IGFBP-3, konnte jedoch für IGF-1 keinen Einfluss auf die Mortalität feststellen. Das erhöhte Mortalitätsrisiko lag nicht an einer erhöhten Prävalenz von Malignomen oder kardiovaskulären Erkrankungen¹²⁰.

Es wird deutlich, dass IGFBP-3 ein vielseitiges Protein ist, welches an zahlreichen Steuerungs- und Anpassungsprozessen des Körpers beteiligt ist. Aufgrund dieser Tatsache ist in Erwägung zu ziehen, ob der in dieser Arbeit beobachtete Zusammenhang zwischen IGFBP-3 und funktionellem klinischen Ergebnis ein

schlaganfallspezifisches Phänomen ist, oder ob die IGFBP-3 Konzentration im Serum nicht vielmehr den Allgemeinzustand der Patienten abbildet.

4.3 Kritische Betrachtung

Diese Arbeit hat einige Schwachstellen, die nicht unerwähnt bleiben dürfen. So wurde diese Arbeit als Substudie im Rahmen einer anderen Studie durchgeführt und alle Messungen sind aus gefrorenen Serumproben circa 2 Jahre nach dem ischämischen Schlaganfall erfolgt. Die Blutuntersuchungen erfolgten einmalig und konnten so nur eine Momentaufnahme der hormonellen Situation liefern. Es erfolgte keine Testung der hypophysären Hormone ACTH und GH.

In die Berliner ‚Cream&Sugar‘-Studie wurden vorwiegend Patienten mit leichteren Schlaganfällen (initialer NIHSS im Median 2, mittleren Infarktgröße 9 ml) eingeschlossen, so dass die Übertragbarkeit auf Kohorten mit ausgeprägteren Defiziten begrenzt ist.

4.4 Ausblick

Es stellt sich die Frage, welche Relevanz diese Ergebnisse für die zukünftige Schlaganfallforschung haben. Dazu muss zu allererst geklärt werden, ob sich die Ergebnisse auch mit größeren Fallzahlen wiederholen lassen. Dazu könnte die Messung von IGF-1 und IGFBP-3 auf die restlichen Patienten der Berliner ‚Cream&Sugar‘-Studie ausgedehnt werden, bis die errechnete Fallzahl von 282 erreicht ist. Sollten sich der prognostische Wert von IGFBP-3 bestätigen so könnte es sinnvoll sein eine größere Studie zu konzipieren,

Um den Zusammenhang zwischen Hormonen und Schlaganfällen besser zu verstehen, müsste eine Gruppe von Patienten nach cerebraler Ischämie eine ausführliche Evaluation der somatotropen Funktion (inklusive Provokationstests) durchlaufen. Im Verlauf sollten diese Tests im Rahmen verschiedener Nachuntersuchungen wiederholt werden.

Da IGFBP-3 für verschiedene Krankheitsbilder von Bedeutung ist, wäre es sehr interessant ein Register von Patienten anzulegen, das deren IGFBP-3 Werte dokumentiert. Die Dauer der Nachbefragung sollte einen möglichst großen Zeitraum umfassen. Später könnten die Daten von Patienten mit niedrigen IGFBP-3 Werten mit den Daten von Patienten mit normalen oder mit sehr hohen IGFBP-3 Werten verglichen werden.

Auch die grundlegende Erforschung der Wachstumshormone kann entscheidende Bedeutung haben. Deren neuroprotektive Wirkung kann, sobald sie vollständig verstanden ist, den Weg für neue Therapien bahnen. Davon könnten nicht nur Schlaganfallpatienten profitieren, sondern auch Patienten, die an neurodegenerativen Erkrankungen, wie Alzheimer oder der Chorea Huntington leiden.

4.5 Fazit

Bei einem Großteil der Patienten konnte zum Zeitpunkt der Messung keine Hypophyseninsuffizienz nachgewiesen werden. Etwas mehr als 1/6 der Patienten präsentierten jedoch niedrige Wachstumsfaktoren. Niedrige IGFBP-3-Spiegel nach ischämischem Schlaganfall sind möglicherweise ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes funktionelles klinisches Ergebnis. Diese Beobachtung muss noch in unabhängigen Studien mit größerer Fallzahl bewiesen werden

5 Literaturverzeichnis

1. Schneider, H. J., Aimaretti, G., Kreitschmann-Andermahr, I., Stalla, G.-K. & Ghigo, E. Hypopituitarism. *Lancet* **369**, 1461–70 (2007).
2. Schopohl, J. & Petersenn, S. Hypothalamus und Hypophyse. 547–564 (2005).doi:10.1007/3-540-27385-9_59
3. Behan, L. a, Phillips, J., Thompson, C. J. & Agha, a Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **79**, 753–9 (2008).
4. Hannon, M. J., Sherlock, M. & Thompson, C. J. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage - in “Endocrine Management in the Intensive Care Unit”. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* **25**, 783–98 (2011).
5. Heuschmann, P. U. *et al.* Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. 333–340 (2010).
6. Tomlinson, J. W. *et al.* Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* **357**, 425–31 (2001).
7. Bülow, B., Hagmar, L., Mikoczy, Z., Nordström, C. H. & Erfurth, E. M. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clinical endocrinology* **46**, 75–81 (1997).
8. Rosén, T. & Bengtsson, B. A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* **336**, 285–8 (1990).
9. Pfeifer, M. *et al.* Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **84**, 453–7 (1999).

10. Beilharz, E. J. *et al.* Co-ordinated and cellular specific induction of the components of the IGF/IGFBP axis in the rat brain following hypoxic-ischemic injury. *Brain research. Molecular brain research* **59**, 119–34 (1998).
11. Scheepens, A. *et al.* Growth hormone as a neuronal rescue factor during recovery from CNS injury. *Neuroscience* **104**, 677–87 (2001).
12. Boehncke, S., Ackermann, H., Badenhop, K. & Sitzer, M. Pituitary Function and IGF-I Levels following Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases* **31**, 163–169 (2011).
13. Bondanelli, M. *et al.* Predictors of Pituitary Dysfunction in Patients Surviving Ischemic Stroke. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **95**, 4660–4668 (2010).
14. De Smedt, A. *et al.* Insulin-like growth factor I serum levels influence ischemic stroke outcome. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **42**, 2180–5 (2011).
15. Endres, M. *et al.* Serum insulin-like growth factor I and ischemic brain injury. *Brain research* **1185**, 328–35 (2007).
16. Deutsche Gesellschaft für Neurologie Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls Begründung: Was gibt es Neues? Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick. **359**, 1–24 (2009).
17. Easton, J. D. *et al.* Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardio. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **40**, 2276–93 (2009).
18. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *Journal of clinical epidemiology* **41**, 105–14 (1988).

19. Bejot, Y. *et al.* Epidemiology of stroke in Europe: geographic and environmental differences. *Journal of the neurological sciences* **262**, 85–8 (2007).
20. Feigin, V. L., Lawes, C. M. M., Bennett, D. A., Barker-Collo, S. L. & Parag, V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet neurology* **8**, 355–69 (2009).
21. Truelsen, T. *et al.* Standard method for developing stroke registers in low-income and middle-income countries: experiences from a feasibility study of a stepwise approach to stroke surveillance (STEPS Stroke). *Lancet neurology* **6**, 134–9 (2007).
22. Kolominsky-Rabas, P. L. *et al.* A Prospective Community-Based Study of Stroke in Germany The Erlangen Stroke Project (ESPro): Incidence and Case Fatality at 1, 3, and 12 Months. *Stroke* **29**, 2501–2506 (1998).
23. Trialists, S. U. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *BMJ (Clinical research ed.)* **314**, 1151–9 (1997).
24. Dzialowski, I., Puetz, V. & Kummer, R. Computertomographie beim akuten Schlaganfall. *Der Nervenarzt* **80**, 137–146 (2009).
25. Fiebach, J. B. *et al.* Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **35**, 502–6 (2004).
26. Hacke, W. *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine* **359**, 1317–29 (2008).
27. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *The New England journal of medicine* **333**, 1581–7 (1995).

28. Lees, K. R. *et al.* Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* **375**, 1695–703 (2010).
29. Allen, C. L. & Bayraktutan, U. Risk factors for ischaemic stroke. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* **3**, 105–16 (2008).
30. Martiskainen, M. *et al.* Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **34**, 886–91 (2003).
31. Lewington, S. *et al.* Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* **370**, 1829–39 (2007).
32. Deutsche Gesellschaft für Neurologie Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick. (2008).
33. Leppälä, J. M., Virtamo, J., Fogelholm, R., Albanes, D. & Heinonen, O. P. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **30**, 2535–40 (1999).
34. Amarenco, P. *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine* **355**, 549–59 (2006).
35. Hagen, P. T., Scholz, D.G. & Edwards, W. D. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic* **59**, 17–20 (1984).
36. Furlan, A. J. *et al.* Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *The New England journal of medicine* **366**, 991–9 (2012).
37. Kolominsky-Rabas, P. L., Weber, M., Gefeller, O., Neundoerfer, B. & Heuschmann, P. U. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke* **32**, 2735–2740 (2001).

38. Zilles & Tillmann *Anatomie*. 748 (Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2010).
39. Priewe & Tümmler *Das Erste: Kompendium Vorklinik - GK1*. 1102 (Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2007).
40. Jogie-Brahim, S., Feldman, D. & Oh, Y. Unraveling insulin-like growth factor binding protein-3 actions in human disease. *Endocrine reviews* **30**, 417–37 (2009).
41. Yamada, P. M. & Lee, K.-W. Perspectives in mammalian IGFBP-3 biology: local vs. systemic action. *American journal of physiology. Cell physiology* **296**, C954–76 (2009).
42. Blüher, S., Kratzsch, J. & Kiess, W. Insulin-like growth factor I, growth hormone and insulin in white adipose tissue. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* **19**, 577–87 (2005).
43. Guan, J., Bennet, L., Gluckman, P. D. & Gunn, A. J. Insulin-like growth factor-1 and post-ischemic brain injury. *Progress in neurobiology* **70**, 443–62 (2003).
44. Goldstein, S., Moerman, E. J., Jones, R. A. & Baxter, R. C. Insulin-like growth factor binding protein 3 accumulates to high levels in culture medium of senescent and quiescent human fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **88**, 9680–4 (1991).
45. Grillari, J., Hohenwarter, O., Grabherr, R. M. & Katinger, H. Subtractive hybridization of mRNA from early passage and senescent endothelial cells. *Experimental gerontology* **35**, 187–97 (2000).
46. Wraight, C. J., Murashita, M. M., Russo, V. C. & Werther, G. A. A keratinocyte cell line synthesizes a predominant insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP-3) that modulates insulin-like growth factor-I action. *The Journal of investigative dermatology* **103**, 627–31 (1994).
47. Leal, S. M., Huang, S. S. & Huang, J. S. Interactions of high affinity insulin-like growth factor-binding proteins with the type V transforming growth factor-beta

- receptor in mink lung epithelial cells. *The Journal of biological chemistry* **274**, 6711–7 (1999).
48. Leal, S. M., Liu, Q., Huang, S. S. & Huang, J. S. The type V transforming growth factor beta receptor is the putative insulin-like growth factor-binding protein 3 receptor. *The Journal of biological chemistry* **272**, 20572–6 (1997).
 49. Liu, B. *et al.* Direct functional interactions between insulin-like growth factor-binding protein-3 and retinoid X receptor-alpha regulate transcriptional signaling and apoptosis. *The Journal of biological chemistry* **275**, 33607–13 (2000).
 50. Deetjen, P. & Speckmann, E.-J. *Physiologie*. (Urban & Fischer: München Stuttgart Jena Lübeck Ulm, 1999).
 51. Schultes, B. & Fehm, H. L. [Circadian rhythms in endocrinology]. *Der Internist* **45**, 983–93 (2004).
 52. Mesotten, D., Vanhorebeek, I. & Van den Berghe, G. The altered adrenal axis and treatment with glucocorticoids during critical illness. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism* **4**, 496–505 (2008).
 53. de Kloet, C. S. *et al.* Enhanced cortisol suppression in response to dexamethasone administration in traumatized veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* **32**, 215–26 (2007).
 54. Leonards, C. *et al.* The role of fasting versus non-fasting triglycerides in ischemic stroke: a systematic review. *Frontiers in neurology* **1**, 133 (2010).
 55. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Journal of the Indian Medical Association* **107**, 403–5 (2009).
 56. Ebinger, M. *et al.* Clinical study The Berlin “ Cream & Sugar ” Study: the prognostic impact of an oral triglyceride tolerance test in patients after acute ischaemic stroke. **5**, 126–130 (2010).

57. Lyden, P. *et al.* Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **25**, 2220–6 (1994).
58. Adams, H. P. *et al.* Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* **53**, 126–31 (1999).
59. Rankin, J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scottish medical journal* **2**, 200–15 (1957).
60. Farrell, B., Godwin, J., Richards, S. & Warlow, C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **54**, 1044–54 (1991).
61. New, P. W. & Buchbinder, R. Critical Appraisal and Review of the Rankin Scale and Its Derivatives. *Neuroepidemiology* **26**, 4–15 (2006).
62. Banks, J. L. & Marotta, C. a Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **38**, 1091–6 (2007).
63. Adams, H. P. *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* **24**, 35–41 (1993).
64. Goldstein, L. B. *et al.* Improving the Reliability of Stroke Subgroup Classification Using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Criteria Editorial Comment : Classifying the Mechanisms of Ischemic Stroke. *Stroke* **32**, 1091–1097 (2001).
65. Tietz *Clinical Guide to Laboratory Tests*. 596 (Saunders: Philadelphia, 1995).
66. *AutoDELFLIA Testosterone Time-resolved fluoroimmunoassay*. 2–22 (PerkinElmer: Turku, Finland, 2011).

67. *IGFBP-3 ELISA Enzym-Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von Insulin-like-Growth-Factor-Bindungsprotein 3.* 3–19 (mediagnost: Reutlingen, 2010).
68. Eckert, H. G. & Strecker, H. [Principle and use of the radioimmunoassay]. *Die Naturwissenschaften* **65**, 245–9 (1978).
69. Rorden, C. Chris Rorden's MRIcron. at <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/CRNL/tools>
70. Elmlinger, M. W., Kühnel, W., Weber, M. M. & Ranke, M. B. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* **42**, 654–64 (2004).
71. Blum, W. F. *et al.* A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **70**, 1292–8 (1990).
72. Farrell, B., Godwin, J., Richards, S. & Warlow, C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **54**, 1044–54 (1991).
73. WHO Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. 1–25
74. WHO *Obesity and overweight.* (2011).at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
75. Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P. & Shaw, J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* **366**, 1059–62
76. Oka, M. Effect of cerebral vascular accident on the level of 17-hydroxycorticosteroids in plasma. *Acta medica Scandinavica* **156**, 221–6 (1956).

77. Christensen, H., Boysen, G. & Johannesen, H. H. Serum-cortisol reflects severity and mortality in acute stroke. *Journal of the Neurological Sciences* **217**, 175–180 (2004).
78. Meyer, J. S., Stoica, E., Pascu, I., Shimazu, K. & Hartmann, A. Catecholamine concentrations in CSF and plasma of patients with cerebral infarction and haemorrhage. *Brain : a journal of neurology* **96**, 277–88 (1973).
79. Fassbender, K., Schmidt, R., Mössner, R., Daffertshofer, M. & Hennerici, M. Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage, and clinical outcome. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **25**, 1105–8 (1994).
80. Hardouin, S. *et al.* Molecular forms of serum insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins in man: relationships with growth hormone and IGFs and physiological significance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **69**, 1291–301 (1989).
81. Blum, W. & Albertsson-Wikland, K. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *Journal of Clinical* 1610–1616 (1993).at <<http://jcem.endojournals.org/content/76/6/1610.short>>
82. Jørgensen, J. O., Blum, W. F., Møller, N., Ranke, M. B. & Christiansen, J. S. Short-term changes in serum insulin-like growth factors (IGF) and IGF binding protein 3 after different modes of intravenous growth hormone (GH) exposure in GH-deficient patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **72**, 582–7 (1991).
83. Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie Leitlinien: Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. (2008).
84. Thomas, L. *Labor und Diagnose*. 1461 – 1469 (Th-Books: 2007).
85. Bondanelli, M. *et al.* Predictive Value of Circulating Insulin-Like Growth Factor I Levels in Ischemic Stroke Outcome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **91**, 3928–3934 (2006).

86. Kann, P. H. [Growth hormone therapy in adult patients: a review]. *Wiener klinische Wochenschrift* **123**, 259–67 (2011).
87. Berger, K., Hense, H. W., Rothdach, A., Weltermann, B. & Keil, U. A single question about prior stroke versus a stroke questionnaire to assess stroke prevalence in populations. *Neuroepidemiology* **19**, 245–57 (2000).
88. Janssen, P. M. *et al.* Comparison of telephone and face-to-face assessment of the modified Rankin Scale. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* **29**, 137–9 (2010).
89. Salgado, A. V., Ferro, J. M. & Gouveia-Oliveira, A. Long-term prognosis of first-ever lacunar strokes. A hospital-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **27**, 661–6 (1996).
90. Buchan, A. M. *et al.* Effectiveness of t-PA in acute ischemic stroke: outcome relates to appropriateness. *Neurology* **54**, 679–84 (2000).
91. Qureshi, A. I. *et al.* Free thyroxine index and risk of stroke: results from the National Health and Nutrition Examination Survey Follow-up Study. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* **12**, CR501–506 (2006).
92. Hak, A. E. *et al.* Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Annals of internal medicine* **132**, 270–8 (2000).
93. Imaizumi, M. *et al.* Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **89**, 3365–70 (2004).
94. Akhoundi, F. H., Ghorbani, A., Soltani, A. & Meysamie, A. Favorable functional outcomes in acute ischemic stroke patients with subclinical hypothyroidism. *Neurology* **77**, 349–54 (2011).

95. Alevizaki, M., Synetou, M., Xynos, K., Alevizaki, C. C. & Vemmos, K. N. Hypothyroidism as a protective factor in acute stroke patients. *Clinical endocrinology* **65**, 369–72 (2006).
96. Neidert, S. *et al.* Anterior pituitary axis hormones and outcome in acute ischaemic stroke. *Journal of internal medicine* **269**, 420–32 (2011).
97. Yeap, B. B. *et al.* Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **94**, 2353–9 (2009).
98. Mäkinen, J. *et al.* Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. *Journal of the American College of Cardiology* **45**, 1603–8 (2005).
99. Svartberg, J. *et al.* Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men. *Journal of internal medicine* **259**, 576–82 (2006).
100. Kaplan, R. C. *et al.* Association of total insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), and IGFBP-3 levels with incident coronary events and ischemic stroke. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **92**, 1319–25 (2007).
101. Appelros, P. & Terént, A. Characteristics of the National Institute of Health Stroke Scale: Results from a Population-Based Stroke Cohort at Baseline and after One Year. *Cerebrovascular Diseases* **17**, 21–27 (2004).
102. Vemmos, K. N. *et al.* Prognosis of stroke in the south of Greece : 1 year mortality , functional outcome and its determinants : the Arcadia Stroke Registry. 595–600 (2000).
103. Nakayama, H., Jørgensen, H. S., Raaschou, H. O. & Olsen, T. S. The influence of age on stroke outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **25**, 808–13 (1994).
104. Tei, H., Uchiyama, S., Usui, T. & Ohara, K. Diffusion-weighted ASPECTS as an independent marker for predicting functional outcome. *Journal of neurology* **258**, 559–65 (2011).

105. Yoo, A. J. *et al.* Combining acute diffusion-weighted imaging and mean transmit time lesion volumes with National Institutes of Health Stroke Scale Score improves the prediction of acute stroke outcome. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **41**, 1728–35 (2010).
106. Kruezelmann, A. *et al.* Pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume predicts favorable outcome after intravenous thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **42**, 1251–4 (2011).
107. Bruno, A., Shah, N., Akinwuntan, A. E., Close, B. & Switzer, J. a Stroke Size Correlates with Functional Outcome on the Simplified Modified Rankin Scale Questionnaire. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association* 1–3 (2012).doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.03.011
108. Adams, H. P. *et al.* Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* **53**, 126–31 (1999).
109. Aberg, D. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in neurogenesis. *Endocrine development* **17**, 63–76 (2010).
110. Bennett, M. R., Evan, G. I. & Schwartz, S. M. Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques. *The Journal of clinical investigation* **95**, 2266–74 (1995).
111. Kooijman, R., Sarre, S., Michotte, Y. & De Keyser, J. Insulin-Like Growth Factor I: A Potential Neuroprotective Compound for the Treatment of Acute Ischemic Stroke? *Stroke* **40**, e83–e88 (2009).
112. Torres-Aleman, I. Toward a comprehensive neurobiology of IGF-I. *Developmental neurobiology* **70**, 384–96 (2010).
113. Åberg, D. *et al.* Serum IGF-I levels correlate to improvement of functional outcome after ischemic stroke. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **96**, E1055–64 (2011).

114. Firth, S. M. Cellular Actions of the Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins. *Endocrine Reviews* **23**, 824–854 (2002).
115. Chang, K.-H. *et al.* IGF binding protein-3 regulates hematopoietic stem cell and endothelial precursor cell function during vascular development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **104**, 10595–600 (2007).
116. Lofqvist, C. *et al.* IGFBP3 suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular regrowth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **104**, 10589–94 (2007).
117. Lee, W. H., Wang, G. M., Yang, X. L., Seaman, L. B. & Vannucci, S. I. Perinatal hypoxia-ischemia decreased neuronal but increased cerebral vascular endothelial IGFBP3 expression. *Endocrine* **11**, 181–8 (1999).
118. Mehta, H. H. *et al.* IGFBP-3 Is a Metastasis Suppression Gene in Prostate Cancer. *Cancer Research* **71**, 5154–5163 (2011).
119. Massoner, P. *et al.* Novel mechanism of IGF-binding protein-3 action on prostate cancer cells: inhibition of proliferation, adhesion, and motility. *Endocrine-related cancer* **16**, 795–808 (2009).
120. Saydah, S., Graubard, B., Ballard-Barbash, R. & Berrigan, D. Insulin-like growth factors and subsequent risk of mortality in the United States. *American journal of epidemiology* **166**, 518–26 (2007).

6 Publikationsliste

1. Leonards C. O., Ipsen N., Malzahn U., Fiebach J. B., Endres M., Ebinger M., White Matter Lesion Severity in Mild Acute Ischemic Stroke Patients and Functional Outcome After 1 Year, *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Doi:10.1161/STROKEAHA.111646554

7 Curriculum vitae

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

8 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die durch Ihre Unterstützung diese Arbeit überhaupt erst möglich gemacht haben.

Herrn Prof. Dr. Matthias Endres und Herrn PD Dr. Dr. Martin Ebinger möchte ich für das in mich gesetzte Vertrauen danken. Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Dr. Martin Ebinger für seine umfassende Betreuung bedanken, die sich durch ständige Erreichbarkeit bei Problemen und eine schnelle Durchsicht der Dissertation ausgezeichnet hat.

PD Dr. Knut Mai, Prof. Dr. Joachim Spranger und Prof. Dr. Christian Strasburger möchte ich für die Beratung bei endokrinologischen Fragestellungen danken.

Ich danke allen meinen Freunden und ganz besonders meiner Freundin Leonie Praetsch für Ihre moralische Unterstützung und stetige Aufmunterung in den letzten zwei Jahren.

Zuletzt möchte ich meinen Geschwistern Annika und Jan Henrik Ipsen und besonders meinen Eltern Sabine und Reinhard Ipsen danken. Ohne Euch hätte ich diese Arbeit niemals begonnen und niemals fertig gestellt. Danke für Eure endlosen Ermutigungen und Euer Vertrauen in mich.

9 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, dass alle Stellen der Arbeit, die wörtlich oder sinngemäß aus anderen Quellen übernommen wurden, als solche kenntlich gemacht sind und dass die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegt wurde.

Berlin, den 23.06.2013

(Nils Ipsen)