

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

DISSERTATION

**Identifizierung von Risikofaktoren für Schlaganfallassoziierte Infektionen
anhand der PANTHERIS-Studie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jos Göhler

aus Dresden

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. A. Meisel
2. Prof. Dr. med. C. Kessler
3. Priv-Doz. Dr. med. U. Walter

Datum der Promotion: 18. September 2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Problemstellung	6
1.1	Schlaganfallforschung	6
1.2	Risikofaktoren für Schlaganfall	7
1.3	Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls.....	7
1.4	Komplikationen nach Schlaganfall	9
1.5	Infektionen nach Schlaganfall.....	10
1.6	Therapie des akuten Schlaganfalls	11
1.7	Problemstellung.....	14
2	Methodik	16
2.1	Die PANTHERIS-Studie	16
2.2	Studiendesign	17
2.3	Studienpopulation.....	17
2.4	Studienparameter.....	18
2.4.1	National Institute of Health Stroke Scale	18
2.4.2	Barthel Index.....	19
2.4.3	Seite des Infarktes	19
2.4.4	Ätiologie des ischämischen Insults	19
2.4.5	Risikofaktoren.....	20
2.4.6	Infektionen	22
2.4.7	Sondenernährung.....	22
2.4.8	Invasive maschinelle Beatmung.....	23
2.4.9	Harnwegskatheter.....	23
2.4.10	Grundüberwachung	23
2.4.11	HLA-DR-Expression.....	23
2.5	Datenerhebung	25
2.6	Datenanalyse	25
2.6.1	Auswertungsverfahren.....	26
2.6.2	Überlebensanalyse.....	27
2.6.3	Univariatanalyse.....	28
2.6.4	Multivariatanalyse.....	30
3	Resultate.....	34
3.1	Deskriptive Statistik	34
3.1.1	Grundcharakteristika	35
3.1.2	Aufnahmeparameter	37
3.1.3	Medizinische Interventionen.....	38

3.1.4	Infektion.....	38
3.2	Letalität und Morbidität.....	40
3.2.1	Kaplan-Meier-Analyse	40
3.2.2	Morbidität	41
3.3	HLA-DR-Expression auf Monozyten.....	43
3.4	Schließende Statistik	45
3.4.1	Univariatanalyse.....	46
3.4.2	Multivariatanalyse.....	49
4	Diskussion.....	53
4.1	Ergebnisse	53
4.2	Komplikationen nach Schlaganfall	54
4.3	Infektionen nach Schlaganfall.....	55
4.3.1	Immundepression	56
4.3.2	Dysphagie	58
4.3.3	Magensonde	58
4.3.4	Maschinelle Beatmung	60
4.4	Infektionsrisiko	60
4.5	Perspektiven für die Akuttherapie des Schlaganfalls	61
4.6	Limitationen.....	63
5	Zusammenfassung	65
6	Literatur.....	66
7	Veröffentlichung.....	72
	Danksagung.....	73
	Curriculum vitae.....	74
	Selbständigkeitserklärung.....	74

Abkürzungsverzeichnis

CDC	Centers for Disease Control and Prevention (USA)
Ak	Antikörper
BI	Barthel Index
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (engl.), Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
GCS	Glasgow Coma Scale
HHNS	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HLA-DR	Monozytenspezifisches HLA
HWI	Harnwegsinfekte
ITT	Intention-to-Treat
KHK	Koronare Herzkrankheit
MCA	Middle cerebral artery (engl.), Arteria cerebri media
mRS	Modifizierte Ranking Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
MWU-Test	Mann-Whitney-U-Test
NIHSS	National Institute of Health Schlaganfall Skala
OR	Odds Ratio
PAT	Präventive Antibakterielle Therapie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PP	Per-Protokoll
RF	Risikofaktor
RR	Relatives Risiko
SAI	Schlaganfallassozierte Infektionen
SNS	Sympathisches Nervensystem
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
RKI	Robert-Koch-Institut

1 Einleitung und Problemstellung

Der Schlaganfall ist die zweit- bis dritthäufigste Todesursache in den Industrienationen mit einer Letalität von 25%. In Deutschland erleiden jährlich 200.000 Menschen einen Schlaganfall. Etwa 2 Millionen Deutsche leben mit dessen Folgen, viele von ihnen sind langzeitpflegebedürftig. Dies stellt häufig eine hohe Belastung für die Angehörigen dar und ist von großer sozioökonomischer Bedeutung (Meisel A. et al. 2005). Der Schlaganfall ist definiert als eine plötzliche Durchblutungsstörung des Gehirns. Die Mehrzahl der Hirninfarkte (85%) resultiert aus einer Mangel durchblutung hirnversorgender Gefäße aufgrund eines Verschlusses (Ischämie). Vergleichsweise selten sind Blutungen durch einen Gefäßriss (15%).

Die ersten Kapitel sollen eine Einführung in die Problematik des ischämischen Schlaganfalls geben. Zunächst sollen die Ziele und Arbeitsbereiche der Schlaganfallforschung skizziert werden (Kapitel 1.1). Dann werden die für diese Arbeit wichtigen Forschungsbereiche näher beschrieben. Des Weiteren soll auf die Risikofaktoren für Schlaganfall eingegangen werden (1.2), auf die pathophysiologischen Erkenntnisse nach Eintritt der Ischämie (1.3) und die Komplikationen (1.4). Als Schwerpunkt dieser Arbeit sollen in Kapitel 1.5 Infektionen nach Schlaganfall näher betrachtet werden. Um den Wert der Arbeit zu verdeutlichen, werden in Kapitel 1.6 die Therapiestrategien des Schlaganfalls und deren Wirksamkeit erläutert. Abschließend wird die Problemstellung formuliert (1.7).

1.1 Schlaganfallforschung

Die epidemiologische Forschung beschäftigt sich mit der Häufigkeit, den Risiko- und den protektiven Faktoren von Erkrankungen. Anhand der Prävalenz und Prognose von Krankheiten werden die sozioökonomischen Folgen beurteilt. Das Wissen über die Risikofaktoren ermöglicht Erkrankungen präventiv zu bekämpfen und die Bevölkerung entsprechend aufzuklären. Im Fall des Schlaganfalls ist es wichtig, diesen rechtzeitig als solchen zu erkennen und schnellstmöglich medizinische Hilfe aufzusuchen. Dies setzt voraus, dass die Bevölkerung ausreichend über den Schlaganfall und seine Symptome aufgeklärt ist. Eine frühzeitige Behandlung ist ausschlaggebend für den Einsatz einer thrombolytischen Therapie und die Prognose nach Schlaganfall („time is brain“).

Die experimentelle Forschung ist die bedeutendste wissenschaftliche Methode, um zuverlässige Kausalaussagen zu treffen. Das Erforschen der Pathophysiologie des Schlaganfalls ist wichtig, um neue Therapieansätze zu finden. Im Tierexperiment ist es möglich, Medikamente und

Therapieansätze auf ihre Wirkung hin zu untersuchen. Neu erlangte Erkenntnisse können als Hypothesen formuliert in klinischen Studien überprüft werden. Beim Schlaganfall sind vor allem neuroprotektive, das heißt hirnschützende, sowie regenerative Strategien Mittelpunkt der experimentellen Forschung.

Die klinische Forschung hat das Ziel experimentell gewonnene Erkenntnisse auf den Menschen zu übertragen („from bench to bedside“), eine für die Krankheit optimale Basistherapie zu finden und Komplikationen nach Schlaganfall zu verhindern. Zusammengetragen in Richtlinien (Guidelines) ermöglicht sie eine nach dem derzeitigen Wissensstand optimale Therapie.

1.2 Risikofaktoren für Schlaganfall

Risikofaktoren sind Bedingungen, die die Entstehung bestimmter Krankheiten fördern. Die Folgen von Risikofaktoren können durch den Odds Ratio (OR) verglichen werden. Dieser ergibt sich aus der Gegenüberstellung der Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Erkrankung (Odds) von Patienten mit und ohne Risikofaktor.

Nicht-beeinflussbare Risikofaktoren: Ab dem 55. Lebensjahr verdoppelt sich die Inzidenz bei Schlaganfall alle 10 Jahre. Männer sind zu 24-30% häufiger betroffen als Frauen. Einige ethnische Gruppen, wie Afroamerikaner und Hispanier, besitzen eine erhöhte Schlaganfallinzidenz. Verwandte von Schlaganfallpatienten ersten Grades haben ein fast doppelt so hohes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden (Sacco et al. 2006).

Beeinflussbare medizinische Faktoren: Patienten mit Bluthochdruck haben eine 3-5fach höhere Chance (OR) einen Schlaganfall zu erleiden, was den Hypertonus zu einem bedeutenden Risikofaktor machen. Patienten mit Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern sind überdurchschnittlich vertreten (5-18 OR). Diabetes (1,5-3 OR) und Fettstoffwechselstörungen (1-2 OR) sind ebenfalls bedeutende Risikofaktor (Sacco et al. 2006).

Beeinflussbare psychosoziale Risikofaktoren sind Rauchen (1,5-2,5 OR), hoher Alkoholkonsum (1-3 OR) und mangelnde Bewegung (2,7 OR, Sacco et al. 2006).

1.3 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

Der ischämische Schlaganfall ist in den meisten Fällen (75%) Folge eines plötzlichen Gefäßverschlusses (Embolie), verursacht durch ein Blutgerinnsel (Thrombus, Thrombembolie). Das Herz kann Ursprung eines Abscheidungsthrombus sein, welcher durch Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, Herzklappendefekte oder nach einem Herzinfarkt entsteht. Thromben können sich auch in Arterien als Folge eines arteriosklerotischen Prozesses

oder eines Aneurysmas bilden und anschließend lösen. Kommt es zu einem Verschluss kleiner Hirnarterien als Folge einer lokalen Thrombosierung oder Arteriosklerose (Hyalinose), spricht man von mikroangiopathischen Ursachen (20%). Risikofaktoren für letzteres sind chronische Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus, Hypertonie, Vaskulitiden, Kollagenosen oder Gerinnungsstörungen. Führt eine Arteriosklerose von hirnversorgenden Gefäßen, wie z.B. der A. carotis interna und A. vertebralis, zu einer Lumeneinengung von mehr als 90%, kann es zu einem akuten Blutdruckabfall in den Hirnarterien kommen. Man spricht dann von einem Nichtobstruktionsinfarkt, welcher durch eine Ischämie der kleinen, hämodynamisch sehr empfindlichen Gefäße charakterisiert ist (Grenzoneninfarkt, 5%, Meisel A. et al. 2005).

Die Unterteilung der Infarktgebiete orientiert sich an den großen Hirnarterien und ihren Versorgungsgebieten, die häufig mit charakteristischen Symptomen einhergehen. Unterschieden werden Infarkte im Stromgebiet der A. cerebri anterior (8%), media (60%) und posterior (9%), außerdem der A. choroidea anterior (8%), der Kleinhirnarterien (Aa. cerebelli, 7%) und Infarkte im Stromgebiet der A. vertebralis und basilaris (10%, Meisel A. et al. 2005) .

Bei einem Schlaganfall unterscheidet man zwischen einem Infarktkern und eine ihn umgebende Penumbra (lat. „Halbschatten“). Der Infarktkern ist durch einen vollkommenen Perfusionsverlust und daraus resultierend einer Gewebs- und Zellnekrose gekennzeichnet. Die Durchblutung des angrenzenden Gewebes wird über Kollateralgefäße in verminderter Form aufrechterhalten. Nach dem Infarkt kommt es zu einer sukzessiven Vergrößerung der Läsion. Die Penumbra kann bis zu 50% des endgültigen Infarktgebietes bilden (Meisel A. et al. 2005).

Das Gehirn besitzt einen hohen Bedarf an Sauerstoff und Glukose. Im Infarktkern reichen die Sauerstoffreserven nach Perfusionsstopp nur für einige Sekunden. Danach müssen die Zellen ihren Energiebedarf über anaerobe Glykolyse decken. Der massive Blutmangel führt zu einer Minderversorgung der Zellen mit Glukose und gleichzeitig zu einer Anreicherung toxischer Abbauprodukte. Die daraus resultierende mangelnde zelluläre Energieversorgung führt zu einem Zusammenbruch des Ionengradienten und des Membranpotentials. Es kommt zur Depolarisation der Zellmembran. Dies führt zu einer Aktivierung spannungsabhängiger Kalziumkanäle. Es folgt eine Ausschüttung von Glutamat und anderen exzitatorisch wirksamen Aminosäuren in den Extrazellulärraum. Durch den Zusammenbruch funktioneller Prozesse können diese nicht rückresorbiert werden. Besonders Glutamat reichert sich an, wodurch es zu einem rezeptorvermittelten Einstrom von Kalzium-, Natrium- und Chloridionen in die Nervenzelle kommt. Im Gegenzug gelangen Kaliumionen in den extrazellulären Raum, wo sie zusammen mit Glutamat zu einer Depolarisation des umgebenen Gewebes führen (peri-infarct-depolarisation). Die intrazelluläre Anreicherung von Ionen führt zu einem sekundären Wassereinstrom und

Zellödem, welches in kürzester Zeit zur osmotischen Zellyse und anschließender Gewebs- und Zellnekrose führt. Diese Art des Zellsterbens ist vorwiegend im Infarktkern zu finden (Meisel A. et al. 2005).

Die Penumbra ist gekennzeichnet durch entzündliche und apoptotische Prozesse. Nach Ischämie und besonders nach Reperfusion durch Kollateralgefäße reichern sich vermehrt freie Sauerstoffradikale an. Diese entstehen aus Sauerstoffmolekülen, die durch Kontakt mit anderen Stoffen (z.B. Hämoglobin) spontan ein Elektron aufnehmen. Das so entstandene Superoxid ist sehr reaktiv, kann aber über Wasserstoffperoxid unter Verwendung von Energie (NADPH/H⁺) zu Wasser abgebaut werden. Da in der Penumbra nicht genügend Energie vorhanden ist, reagiert Wasserstoffperoxid mit einem weiteren Superoxid (Haber-Weiss-Reaktion). Es entsteht das hochreaktive Hydroxylradikal. Dieses kann mit nahezu jeder Zellstruktur reagieren, diese schädigen und zu deren Funktionsverlust führen. Besonders betroffen sind die Zellmembran, die Mitochondrien und die DNA, welche im Gegenzug apoptotische Prozesse in Gang setzten. Weiterhin kommt es durch die Entstehung dieser Radikale zur Bildung und Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Diese führen zu einer Aktivierung der Mikroglia und über eine vermehrte Expression von gefäßständigen Adhäsionsmoleküle zu einer Leukozyteninfiltration aus dem Blut in das betroffene Gewebe (Dirnagl et al. 2007, Meisel A. et al. 2005).

1.4 Komplikationen nach Schlaganfall

Komplikationen sind Ereignisse oder Umstände, wodurch der durchschnittliche Ablauf einer Erkrankung, eines ärztlichen Eingriffs oder natürlichen Vorgangs ungünstig beeinflusst werden kann. Die epidemiologische Analyse von Komplikationen ist abhängig vom Betrachtungszeitraum. Aus intensivmedizinischer Sicht ist vor allem die Akutphase des Schlaganfalls bedeutsam. Für die rehabilitative Behandlung sind es die ersten Monate nach der Erkrankung.

Bis zu 95% der Patienten erleiden mindestens eine relevante Komplikation innerhalb der ersten 3 Monate nach Schlaganfall. Komplikationen stehen in direktem Zusammenhang mit der Prognose (Johnston et al. 1998). Mehr als die Hälfte aller Todesfälle ist auf sie zurückzuführen (Heuschmann et al. 2004). Fieber ist die häufigste Komplikation (Weimar et al. 2002) und assoziiert mit einer erhöhten Letalität und Morbidität (Hajat et al. 2000). Mit einer Inzidenz von 21-65% stellen Infektionen die häufigste Ursache von Fieber dar. Pneumonie wird bei bis zu 33% der Schlaganfallpatienten nachgewiesen (Emsley et Hopkins 2008) und ist die häufigste schwerwiegende Komplikation (Langhorne et al. 2000, Katzan et al. 2003). Das Auftreten von

Pneumonien korreliert mit der Schwere des Schlaganfalls (Walter et al. 2007) und der Letalität und Morbidität (Nakajima et al. 2002, Hilker et al. 2003). Die Inzidenz ist am höchsten während der Akutphase (Langhorne et al. 2000) und bei einem Verschluss im Stromgebiet der A. cerebri media (Hamidon et al. 2003, Walter et al. 2007).

Erhöhter Hirndruck und wiederholter Insult sind die häufigsten neurologischen Komplikationen nach Schlaganfall (Weimar et al. 2002, Heuschmann et al. 2004a). Der erhöhte Hirndruck entsteht durch eine Zunahme des Hirnvolumens aufgrund eines Hirnödems. Die Minderperfusion und die anfallenden Abbauprodukte nach ischämischem Schlaganfall bewirken eine Dilatation der Gefäße. Diese wird zunächst durch die Autoregulation der Hirngefäße, eine systemische Blutdruckzunahme und eine verstärkte Atmung kompensiert. Bei anhaltender Ischämie versagen jedoch diese Regulationsmechanismen. Die Gefäße dilatieren, das Blutvolumen nimmt zu und Wasser tritt vermehrt durch die Gefäßwände. Es entsteht ein Hirnödem. Neben den oben genannten Komplikationen sind Stürze, Dekubiti, Thrombosen, Schmerzen und Depression ernst zu nehmende Probleme innerhalb der ersten Monate nach Schlaganfall (Davenport et al. 1996, Langhorne et al. 2000). Ihre Prävention und frühzeitig Behandlung sind ebenfalls wichtig, um die Langzeitprognose nach Schlaganfall zu verbessern.

1.5 Infektionen nach Schlaganfall

Pneumonie, Harnwegsinfekte (HWI) und Sepsis bilden den größten Anteil an nosokomialen Infektionen auf neurologischen Intensivstationen. Gründe sind u.a. medizinische Eingriffe wie Blasenkatheter, zentraler Venenkatheter und Beatmungstubus (Zolldann et al. 2005). Nosokomiale Infektionen nach Schlaganfall haben mit bis zu 50% eine höhere Inzidenz verglichen mit anderen internistischen oder neurologischen Erkrankungen (Übersicht in Meisel C. et al. 2005). Pneumonien bilden den größten Anteil an Infektionen nach Schlaganfall (Davenport et al. 1996). Die Gründe dafür sind neben den medizinischen Interventionen die funktionellen und immunologischen Veränderungen nach Ischämie. Nachfolgend sollen die Ursachen für das Eintreten von schlaganfallassoziierten Infektionen (SAI), insbesondere Pneumonien, erläutert werden.

Aspiration ist ein wichtiger Risikofaktor für das Eintreten von Pneumonien nach Schlaganfall. Dabei gelangen flüssige oder feste Stoffe während der Einatmung in die Luftwege. Diese Stoffe, meist Sputum, Nahrungsbestandteile oder Mageninhalt, fördern das Auftreten von Entzündungen und Infektionen in der Lunge (Aspirationspneumonie). Patienten mit schwerem Schlaganfall haben häufig Schluckstörungen (Dysphagie), sind bettlägerig, bewusstseinsgetrübt und zeigen

verminderte Schutzreflexe und demzufolge eine erhöhte Aspirationsgefahr. Aspiration allein kann jedoch nicht für diese hohe Anzahl an Pneumonien verantwortlich sein (Perry et Love 2001, Marik 2001).

Aktuelle experimentelle und klinische Studien liefern Beweise dafür, dass eine Schlaganfallinduzierte Immundepression mitverantwortlich für die hohe Infektionsrate ist (Meisel C. et al. 2005, Häusler et al. 2007). Demnach kommt es nach Schlaganfall zu einer Überaktivierung des Sympathischen Nervensystems. Über die absteigenden sympathischen Bahnen wird die Ausschüttung von Noradrenalin in Milz, Thymus und Lymphknoten stimuliert. Dies hat eine vermehrte Apoptose von B-, T-, NK-Lymphozyten und einen TH1/TH2-Zell-Shift zur Folge. Ebenfalls kommt es zu einer Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems. Die erhöhte Freisetzung von Glukokortikoiden fördert die Lymphozytenapoptose und hemmt die Funktion von Monozyten und Makrophagen (Prass et al. 2003). Diese Veränderungen des Immunsystems stehen im Verdacht, maßgeblich für die erhöhte Inzidenz an bakteriellen Infektionen nach Schlaganfall verantwortlich zu sein.

1.6 Therapie des akuten Schlaganfalls

Die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls hat das Ziel, die endgültigen Läsionen und die daraus resultierenden Einschränkungen für den Patienten so gering wie möglich zu halten. Die Erstbehandlung sollte nach Möglichkeit auf einer auf Schlaganfall spezialisierten Station (Stroke-Unit) erfolgen, um eine schnelle Diagnostik und das Erarbeiten eines optimalen Behandlungskonzepts für den Patienten zu ermöglichen (Kalra et al. 1995). Ziel ist eine gesundheitliche Stabilisierung und eine frühzeitige Rehabilitation zur Behandlung erworbener Einschränkung (ESO-Empfehlung 2008). Im Falle eines ischämischen Schlaganfalls (85%) kommen verschiedene Behandlungsprinzipien zum Einsatz: Die Basistherapie, die Verhinderung von Komplikationen, die Sekundärprävention, eine Frührehabilitation und eventuell eine Thrombolyse oder operative Eingriffe (**Abbildung 1**). Im Folgenden sollen diese näher erläutert werden.

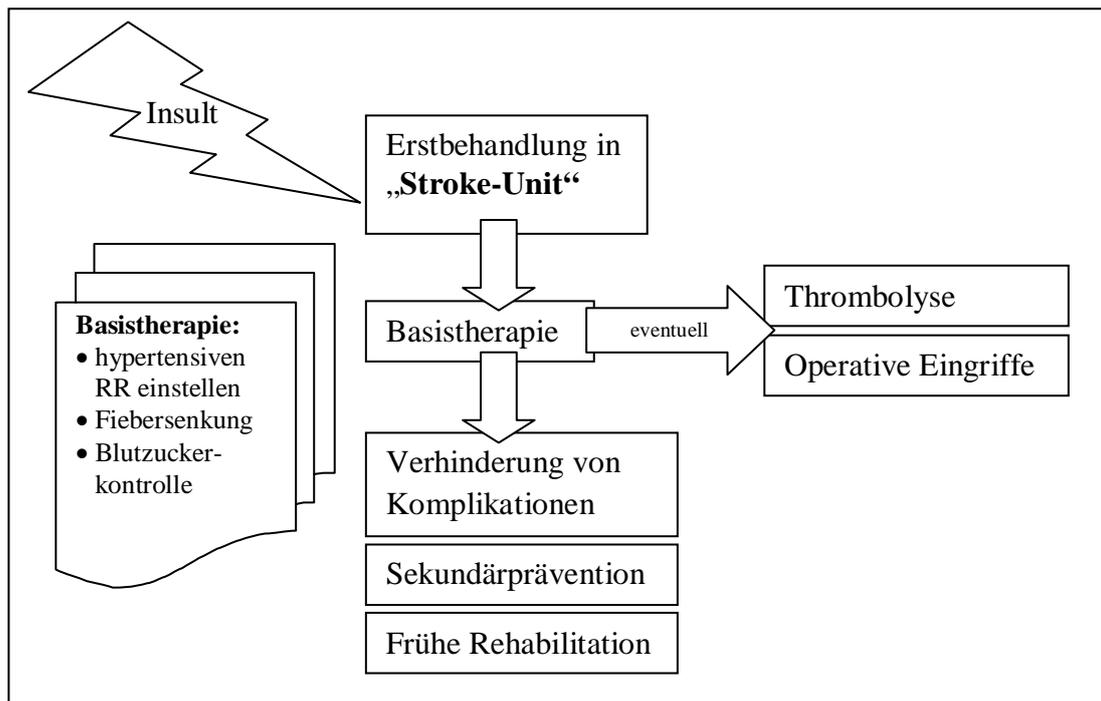


Abbildung 1. Übersicht über die derzeitigen Behandlungsempfehlungen. Nach Schlaganfall sollte die Erstbehandlung in einer auf Schlaganfall spezialisierten Einrichtung (Stroke-Unit) erfolgen. Diese leitet zunächst eine Basistherapie und ggf. eine Thrombolyse ein. Des Weiteren ist das Ziel Komplikationen zu verhindern, einen weiteren Insult zu vermeiden und den Patient frühestmöglich zu mobilisieren. Operative Eingriffe kommen bei Hirndrucksymptomatik und in Folge der Sekundärprävention zum Einsatz.

Basistherapie

Die aktive Blutdruckerhöhung wird in den Leitlinien der Europäischen Schlaganfall-Organisation (ESO) von 2008 nicht mehr empfohlen. Klinische Studien zeigen diesbezüglich unterschiedliche Resultate. Patienten mit besonders niedrigen und besonders hohen Blutdruckwerten ($>220/120$ mmHg) haben das höchste Risiko für eine neurologische Verschlechterung und ein schlechtes Outcome nach Schlaganfall. Bei diesen Patienten ist eine Blutdrucksteigerung durch Flüssigkeitszufuhr bzw. Blutdrucksenkung durch Antihypertensiva sinnvoll (ESO-Empfehlung 2008).

Auftretendes Fieber ($>37,5^\circ$) sollte mittels Paracetamol gesenkt werden, da Fieber mit einer schlechteren Prognose einhergeht (Hajat et al. 2000). Das Einstellen einer Hypothermie wird diskutiert, da klinische Studien eine neuroprotektive Wirkung gezeigt haben. Experimentelle Studien konnten nachweisen, dass schon eine systemische Erwärmung um 1°C zu einer Vergrößerung des Infarktgebietes führt (Übersicht in Harms et al. 2004). Eine Hypothermie birgt jedoch hohe Risiken, wie kardiale Arrhythmien, Pneumonie, Sepsis und arterielle Hypotension, bei gleichzeitig hohem Aufwand.

Eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels, vor allem bei Diabetikern, soll Hyperglykämien verhindern, da diese sich negativ auf die Prognose auswirken. (Übersicht in

Harms et al. 2004). Es wird empfohlen Serumglukosespiegel über 180mg/dl mit wiederholter Insulingabe zu behandeln (ESO-Empfehlung 2008). Eine positive Auswirkung auf die Prognose nach Schlaganfall konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden (Gray et al. 2007).

Verhinderung von Komplikationen

Das Verhindern von Komplikationen, insbesondere Pneumonien, stellt ein bedeutendes Therapieziel dar. Mehrere Einflussfaktoren wie Aspiration aufgrund von Dysphagie, maschinelle Beatmung und der Einsatz von Magensonden werden als Auslöser diskutiert. Die häufigste neurologische Komplikation ist das Hirnödem. Die Therapie umfasst neben der Hochlagerung des Oberkörpers um 30° eine Osmotherapie mit Mannitol oder Sorbit i.v.. Diese werden über die Niere ausgeschieden, können aber in den Nierentubuli nicht rückresorbiert werden und führen somit durch Wasserbindung zu einer vermehrten Diurese. Kann keine Besserung herbeigeführt werden, ist eine operative Entlastung mittels Hemikranektomie indiziert (s.u.).

Thrombolyse

Bei einer Thrombolyse wird versucht das entstandene Blutgerinnsel durch Gabe eines Fibrinolytikums zu spalten. Bei Schlaganfall wird ein genetisch hergestellter rekombinanter Gewebs-Plasminogen-Aktivator (rtPA) eingesetzt, der im Blut befindliches Plasminogen in Plasmin umwandelt. Dieses spaltet ihrerseits das Fibrinnetzwerk des entstandenen Blutgerinnsels und führt zu einer Rekanalisierung des Gefäßes. Man unterscheidet eine systemische und eine lokale Thrombolyse. Die systemische Applikation muss innerhalb von 3 Stunden nach Insult erfolgen und ist besonders bei Verschlüssen distaler Hirngefäße geeignet. Eine lokale Thrombolyse wird bei Verschlüssen großer Gefäße empfohlen und muss innerhalb der ersten 6-8 Stunden erfolgen. Voraussetzung für eine Lyse ist der Ausschluss einer intrakraniellen Blutung mittels CT bzw. MRT. Wegen des geringen Zeitfensters können nur 1-3% der Patienten mit einer thrombolytischen Therapie behandelt werden (Übersicht in Harms et al. 2004).

Operative Eingriffe

Indikationen für einen operativen Eingriff während der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls sind meist ein drohendes Einklemmen des Gehirnes aufgrund der erhöhten Raumforderung durch ein Hirnödem. Durch eine postischämische Elektrolytverschiebung kommt es zu einem sekundären Wassereinstrom in die Zellen und damit zu einem Ödem. Typische Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, begleitet von Schwindel, Singultus und anschließender Bewusstseinsintrübung und Atemstörungen. Die chirurgische Therapie zur Hirndruckentlastung erfolgt durch eine Hemikranektomie und Einsetzen einer Duraerweiterungsplastik. Dies senkt die Letalität und Morbidität nach Schlaganfall (Vahedi et al. 2007).

Sekundärprävention und Rehabilitation

Bei immobilen Patienten wird durch eine niedrig dosierte Heparinabgabe versucht, das Entstehen von tiefen Venenthrombosen und Lungenarterienembolien zu verhindern. Bei kardioembolischen Schlaganfällen ist eine Vollheparinisierung die Therapie der Wahl, um die Emboliequelle zu stoppen. Zudem sollte eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon und ggf. eine kardiologische Therapie erfolgen. Ist der Hirninfarkt durch eine arterio-arterielle Embolie aufgrund eines arteriosklerotischen Prozesses verursacht worden, sind Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, Clopidogrel, ASS+Dipyridamol) geeignete Medikamente, um eine erneute Embolie zu verhindern. Bei symptomatischen Stenosen mit einer Einengung von mehr als 70% wird eine operative Versorgung empfohlen. Weitere medizinische und psychosoziale Risikofaktoren sollten, soweit nicht schon in Folge der Primärprävention geschehen, diagnostiziert und behandelt werden. Eine in der Akutphase beginnende physiotherapeutische Behandlung soll Kontrakturen verhindern und eine frühe Mobilisierung ermöglichen.

1.7 Problemstellung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, Einflussfaktoren für das Auftreten von Schlaganfallassozierten Infektionen anhand der Daten der PANTHERIS-Studie zu bestimmen. Die vorangegangenen Kapitel haben an die Problematik dieser Arbeit herangeführt. Darauf aufbauend, wird nach einer kurzen Zusammenfassung die Kernhypothese dieser Studie formuliert.

Die verschiedenen Arbeitsbereiche der Schlaganfallforschung tragen in ihrer Gesamtheit zu einer sukzessiven Verbesserung der Prävention und Therapie von Schlaganfall bei (1.1). Da die thrombolytische Therapie nur selten eingesetzt werden kann und neuroprotektive Substanzen für die Therapien beim Menschen bisher nicht zur Verfügung stehen, bleibt die Basistherapie der bedeutendste Therapieansatz in der Akutphase (1.6). Das Wissen über die Pathophysiologie des Schlaganfalls trägt bei, die Basistherapie nach Schlaganfall zu optimieren (1.3). Die Prävention von Komplikationen stellt neben dem Einstellen von Blutdruck, Körpertemperatur und dem Blutzucker einen Hauptschwerpunkt dar (1.4). Schlaganfallassozierte Infektionen (SAI), insbesondere Pneumonie, haben einen großen Einfluss auf die Prognose des Schlaganfalls. Es ist wichtig, diese zu verhindern und bei Eintreten rechtzeitig und effizient zu behandeln. Um SAI vorzubeugen, ist es nötig Risikofaktoren zu ermitteln, um gefährdete Patienten rechtzeitig zu identifizieren und entsprechend zu behandeln. Neben den bisherigen Risikofaktoren, wie Dysphagie und medizinische Interventionen, erlangen die Veränderungen des Immunsystems nach Schlaganfall in den letzten Jahren immer mehr Beachtung (1.5).

Aufbauend auf den bisherigen experimentellen und klinischen Erkenntnissen wird die Hypothese formuliert, dass eine Schlaganfallbedingte Immundepression maßgeblich an der Entstehung von Infektionen nach akutem ischämischen Schlaganfall beteiligt ist.

Spezifische Immunparameter wie die HLA-DR-Expression auf Monozyten sollten sich als Risikofaktoren für das Eintreten von Infektionen nach Schlaganfall identifizieren lassen. In einer multivariaten Regressionsanalyse sollten sich diese gegenüber anderen ermittelten Risikofaktoren von hohem prädiktiven Wert erweisen. Aufgrund des starken Einflusses von SAI auf die Prognose nach Schlaganfall sollten eine verschlechterte Immunlage mit einer höheren Morbidität und Letalität einhergehen.

2 Methodik

Da die Analysen dieser Arbeit auf den Daten der PANTHERIS-Studie aufbauen, werden zunächst deren Ziele und Vorgehen skizziert (2.1). Danach erfolgt eine genaue Darstellung des Studiendesigns (2.2) und der Studienpopulation dieser Arbeit (2.3), wobei besonders auf die Studienparameter (2.4) und die angewandten statistischen Verfahren (2.5) eingegangen wird.

2.1 Die PANTHERIS-Studie

PANTHERIS steht für eine Präventive Antibakterielle THERapie bei Patienten mit akutem Ischämischen Schlaganfall. Es handelt sich um eine klinische, prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblind und Placebo-kontrollierte Studie der Phase IIb. Primäres Ziel war es zu beweisen, dass eine präventive antibiotische Kurzzeittherapie zu einer Senkung der Inzidenz von komplizierenden nosokomialen Infektionen (gemäß CDC- und RKI-Kriterien) innerhalb der ersten 11. Tage nach akutem ischämischen Schlaganfall führt. Sekundärer Endpunkt war unter anderem die Morbidität und Letalität nach 6 Monaten. Von Mai 2003 bis Juli 2006 wurden aus drei Krankenhäusern (Charité Campus Mitte, Charité Campus Benjamin Franklin und Unfallkrankenhaus Berlin) 80 Schlaganfallpatienten in die Studie einbezogen. Nach Randomisierung erhielten die Patienten der Behandlungsgruppe 5 Tage hintereinander einmal täglich 400mg Moxifloxacin intravenös. Analog erfolgte eine Behandlung der Placebogruppe mit Riboflavin 20mg/d. Beide Gruppen wurden leitliniengerecht behandelt.

Während der Studie kam folgende Diagnostik zum Einsatz. Infektionen wurden mit Hilfe von klinischen Untersuchungen, Temperaturmessungen, Röntgen-Thorax, Differentialblutbild, CRP-Bestimmung und mikrobiologische Analysen diagnostiziert. Neurologische Defizite infolge des Schlaganfalls wurden anhand klinischer Bewertungsskalen, wie der National Institute of Health Schlaganfall-Skala (NIHSS) und Barthel-Index (BI), gemessen. Verschiedene Parameter wurden bestimmt, um die Immunlage des Patienten einschätzen zu können. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die MHC-II-Expression von Monozyten und die Serumkonzentration von Katecholaminen im Blut des Patienten gelegt. Mikrobiologische Untersuchungen dienten, neben dem Erregernachweis, der Beurteilung von Resistenzentwicklungen und Floraveränderung nach Moxifloxacin-Gabe. Die Ergebnisse wurden in Excel-Dateien eingegeben, zusammengefasst und statistisch ausgewertet.

2.2 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine prospektive Längsschnittstudie der Placebogruppe (Kohorte) der PANTHERIS-Studie. Untersucht wird das Eintreten von Infektionen (Ereignis) anhand verschiedener Einflussfaktoren (Exposition; **Abbildung 2**).

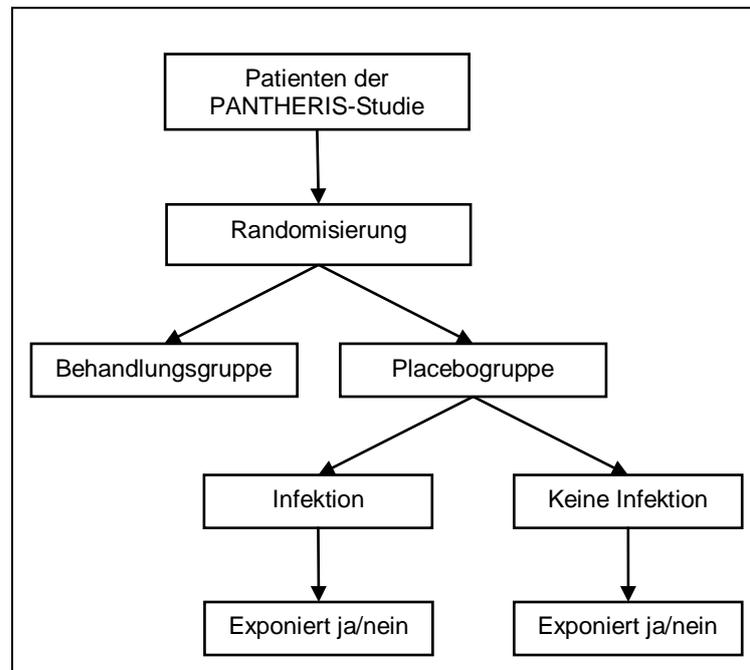


Abbildung 2. Dargestellt ist das Studiendesign. Die randomisiert zugeordneten Patienten der Placebogruppe werden anhand des Ereignisses Infektion in zwei Gruppe aufgeteilt. Anschließend wird das Auftreten verschiedener Risikofaktoren (Exponiert ja/nein) zwischen beiden Gruppen verglichen.

2.3 Studienpopulation

Die Eigenschaften der Untersuchungspopulation dieser Studie sind geprägt durch die Ein- und Ausschlusskriterien der PANTHERIS-Studie.

Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren mit einem akuten ischämischen Schlaganfall vor mehr als 9 und weniger als 36 Stunden. Die Okklusion musste mindestens 50% des Stromgebietes der A. cerebri media (MCA) einbeziehen (zu sehen im CT oder MRT) oder mit schwerwiegenden neurologischen Einschränkungen einhergehen (Punktzahl nach NIH-Schlaganfall Skala > 11). Eine Einverständniserklärung des Patienten oder eines gesetzlichen Vertreters war Bedingung für den Therapiebeginn.

Ausschlusskriterien waren intrakranielle Blutungen, Beteiligung in einer anderen Studie, Schwangerschaft, Infektion bei stationärer Aufnahme, dokumentierte Infektionen mit Moxifloxacin-resistenten Erregern in der Vergangenheit, eine systemische Antibiotikatherapie innerhalb 24 Stunden nach Studienbeginn, akute oder chronische Krankheiten, die ein frühzeitiges Ausscheiden aus der Studie wahrscheinlich machten, außerdem Krankheit und Umstände, die eine Kontraindikation für eine Moxifloxacin-Therapie darstellen, und Patienten nach Transplantationen oder längerer systemischer Kortison-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage.

2.4 Studienparameter

Im Zuge dieser Studie werden folgende Merkmale der Patienten verglichen: NIHSS, Seite des Infarktes, Ätiologie, Risikofaktoren, Infektion innerhalb der ersten 11 Tage nach Schlaganfall, Sondenernährung, maschinelle Beatmung, Harnwegskatheter, Vitalparameter und die HLA-DR-Expression auf Monozyten. Die folgenden Kapitel sollen diese Studienparameter erörtern und in einen Kontext mit Infektion nach akutem ischämischen Schlaganfall bringen.

2.4.1 National Institute of Health Stroke Scale

Die National Institute of Health (NIH) Schlaganfall-Skala ist eine Methode, um das Ausmaß eines Hirninfarktes anhand neurologischer Befunde qualitativ einschätzen zu können. Sie wurde 1989 durch Brott et al. mit Hilfe drei bestehender neurologischer Tests entwickelt. Ziel war es, eine Skala zu entwickeln, anhand der man die Wirksamkeit neuer Akuttherapien bei Schlaganfall schnell messen kann.

Die NIH-Schlaganfall-Skala ist eine Ordinalskala und umfasst in ihrer ursprünglichen Version 15 Untersuchungspunkte. In der PANTHERIS-Studie wurde die modifizierte Form nach Nolte, Villringer, Jungehülsing und Klein, bestehend aus 13 Elementen, gewählt. Grund für solche Veränderungen in der NIH-Schlaganfall-Skala waren die ungenügende Reproduzierbarkeit (Test-Retest-Reliabilität) und zu große Unterschiede zwischen verschiedenen Beobachtern einzelner Testpunkte (Inter-Rater-Reliabilität). Die einzelnen Elemente werden mit Punkten bewertet, wobei der Normalzustand mit 0 und Beeinträchtigungen mit bis zu 4 Punkten bewertet werden können. Orientierend kann man sagen, dass Infarkte unter 5 mit verhältnismäßig milden und ab 10 mit schweren Defiziten verbunden sind.

In der PANTHERIS-Studie war eine NIHSS-Punktzahl > 11 Einschlusskriterium. Entscheidend für diesen Grenzwert war das Ziel, eine Patientenpopulation mit hohem Risiko für Infektionen nach Schlaganfall zu selektieren, um die Wirksamkeit einer präventiven Antibiotikatherapie zu

überprüfen. Die Schwere des Infarktes, gemessen anhand NIHSS, gilt als Risikofaktor für Pneumonien nach akutem Schlaganfall (Walter et al. 2007). Der NIHSS-Score wurde am Tag 1, 11, 90 und 180 nach Aufnahme bestimmt.

2.4.2 Barthel Index

Der Barthel-Index wurde 1965 entwickelt, um die alltäglichen Fertigkeiten von Patienten mit neuromuskulären und muskuloskelettalen Erkrankungen zu beurteilen. Dabei werden die wichtigsten Aktivitäten des täglichen Lebens, wie Essen, Trinken, Körperpflege, Mobilität, bewertet. Es handelt sich um eine Ordinalskala, wobei 0 Punkte für komplette Pflegebedürftigkeit und 100 Punkte für vollständige Selbständigkeit stehen. Im Gegensatz zur NIH-Schlaganfall-Skala eignet sich der Barthel-Index gut, um den langfristigen Erfolg einer Therapie zu beurteilen.

2.4.3 Seite des Infarktes

Der Einfluss der Seite des Infarktes auf das Auftreten von Infektionen nach Schlaganfall wurde untersucht, da unterschiedliche vegetative Reaktionen nach Schlaganfall beobachtet wurden. Es gibt Hinweise, dass die rechte Hemisphäre einen stärkeren Einfluss auf die sympathischen Funktionen besitzt (Sander et al. 2001). Ischämien dieser Seite könnten somit stärkere Veränderungen vegetativer Funktionen zur Folge haben. Aufgrund ihres Einflusses auf das Immunsystem könnte sich dies in einer unterschiedlichen Infektionsrate zwischen rechts- und linksseitigen Infarkten widerspiegeln.

2.4.4 Ätiologie des ischämischen Insults

Die Ursachen des ischämischen Schlaganfalls wurden unterteilt in Arteriosklerose der großen Gefäße, Kardioembolien, mikroangiopatische und andere gesicherte oder ungeklärte Ursachen. Die Diagnose erfolgt anhand der TOAST-Klassifikation (Adams et al. 1993), welche sich jedoch von der pathophysiologischen Einteilung unterscheidet (vgl. Kapitel 1.3).

Die Atherosklerose großer Gefäße fördert Thrombosen großer hirnversorgender Arterien und arterioarterielle Embolien. Diese Ursache wird diagnostiziert, wenn artherosklerotische Plaques oder eine Lumeneinengung extra- oder intrakranieller Gefäße vorliegt (Doppler-Sonographie >50%), klinisch kortikale, Hirnstamm- oder Kleinhirn-Symptome nachweisbar sind und im CT oder MRT Läsionen im Kortex, dem Kleinhirn oder dem Hirnstamm größer als 1,5 cm zu sehen sind. Transitorische Ischämische Attacken (TIA) in der Vorgeschichte im gleichen Territorium sind ebenfalls Indiz für eine atherothrombotische Genese (Adams et al. 1993).

Eine kardioembolische Ursache liegt vor, wenn eine kardiale Emboliequelle gefunden wird (Echokardiographie). Das Infarktgebiet unterscheidet sich in der Regel von einer früher stattgefundenen TIA oder Schlaganfall. Die klinischen und bildgebenden Befunde sind ähnlich wie bei Ischämien atherothrombotischer Genese (s.o., Adams et al. 1993).

Bei mikroangiopathischen Ursachen liegt klinisch ein lakunäres Syndrom vor, d.h. rein motorische, sensible oder ataktische Ausfälle ohne Vorliegen kortikaler Dysfunktionen. Typische Vorerkrankung sind Diabetes mellitus und arterieller Bluthochdruck. Die bildgebende Untersuchung zeigt Hirnstamm- oder subkortikale Läsionen kleiner als 1,5 cm, kann aber auch unauffällig sein (Adams et al. 1993).

Andere Ursachen des ischämischen Schlaganfalls sind nicht-arteriosklerotische Gefäßerkrankungen wie Vaskulitiden, erhöhte Gerinnungsneigung oder hämatogene Erkrankungen. Die klinischen und radiologischen Befunde sind variabel. Eine Emboliequelle und hämodynamisch wirksame Stenosen müssen jedoch ausgeschlossen sein. Ist keine eindeutige Zuordnung möglich, spricht man von kryptogenen Schlaganfällen (Adams et al. 1993).

2.4.5 Risikofaktoren

Die allgemeine Definition von Risikofaktoren wurde im Kapitel 1.2. erörtert. Die im Zuge der PANTHERIS-Studie dokumentierten Parameter erfüllen mehrere Zwecke. Zum einen sollen sie die Behandlungsgruppen auf Unterschiede im Morbiditätsspektrum untersuchen, da diese die Ergebnisse beeinflussen können. Des Weiteren zielen die untersuchten Parameter darauf ab, Einflussgrößen für das Eintreten von Infektion nach akutem Schlaganfall zu finden. Die untersuchten Parameter orientieren sich an den Risikofaktoren für Schlaganfall. Weiterhin werden Risikofaktoren untersucht, die Infektionen und Lungenerkrankungen fördern können. Folgende Parameter werden untersucht:

Hypertonie. Wenn über einen längeren Zeitraum ein systolischer Blutdruck von über 140 mmHg und ein diastolischer von über 90 mmHg vorliegt, spricht man von einer Hypertonie. Da der Blutdruck mit dem Alter ansteigt, variiert dieser Grenzwert. Typische Folgen des Bluthochdrucks sind eine Hypertrophie des linken Ventrikels, eine Atherosklerose von Gefäßen, eine Nierenschädigung durch Arteriolosklerose, eine Zerebralarteriosklerose mit gesteigertem Schlaganfallrisiko und eine Retinopathie durch eine Schädigung der Netzhautarterien.

Diabetes mellitus. Wenn es durch einen relativen oder absoluten Insulinmangel zu einer Hyperglykämie (Serumkonzentration über 110mg/dl nüchtern) und Glukosurie kommt, spricht man von Diabetes mellitus. Mögliche Folgeerscheinungen sind eine diabetische Mikro- und

Makroangiopathie (Sklerose der kleinen und großen Gefäße), eine Schädigung der Leber durch vermehrte Glykogenspeicherung, Nervenschädigungen (Neuropathie), Diabetische Embryopathien bei schwangeren Müttern und eine erhöhte Infektanfälligkeit (Pneumonien, Pyelonephritiden, Pilzinfektionen etc.).

Aktives Rauchen. Eine regelmäßige Inhalation von Zigarettenrauch führt zu einem Umbau des Lungenepithels und daraus resultierender vermehrter Sekretion der Becherzellen. Durch die im Gegenzug verminderten Flimmerepithelzellen ist die Transportfähigkeit des Sekretes reduziert und sammelt sich somit vermehrt im unteren Respirationstrakt. Dies setzt die Ventilation bestimmter Lungenabschnitte herab und bildet einen guten Nährboden für Bakterien, wodurch das Auftreten von respiratorischen Infektionen gefördert wird.

Hypercholesterinämie. Bei einer Cholesterinkonzentration von mehr als 200 mg/dl im Blut spricht man von einer Hypercholesterinämie. Sie korreliert mit frühen atherosklerotischen Veränderungen und gilt als Vorgängerkrankheit von KHK, Herzinfarkt, pAVK und zerebrovaskulären Erkrankungen.

Das **Vorhofflimmern** stellt die häufigste Form der supraventrikulären Tachykardien dar. Grund sind meist organische Herzerkrankungen (Vorhofdilatation), Elektrolytstörungen, Hyperthyreose und COPD. Auch Herzgesunde können ein Vorhofflimmern entwickeln. Die daraus resultierenden Strömungsveränderungen (Verwirbelungen) fördern die Genese von Blutgerinnseln und somit Gefäßverschlüssen, wie z.B. Lungenembolie und ischämischer Schlaganfall.

Koronare Herzerkrankungen (KHK) sind eine Gruppe von Erkrankungen des Herzens, denen in den Industrieländern meist eine Atherosklerose der Herzkranzgefäße zugrunde liegt. Dies führt zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des Herzmuskels. Folgeerkrankungen sind Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörung.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Sie beschreibt eine chronische Durchblutungsstörung peripherer arterieller Gefäße, meist der unteren Extremitäten, die auf eine Stenose oder einen Verschluss zurückzuführen ist. Da die zugrunde liegende Pathogenese ebenfalls die Arteriosklerose und somit ein systemischer Prozess ist, sind höchstwahrscheinlich auch andere, z.B. hirnversorgende Gefäße betroffen.

Frühere Schlaganfälle. Patienten nach Schlaganfall haben ein erhöhtes Risiko einen weiteren Insult zu erleiden. Die Folgen vorhergegangener Schlaganfälle können sich ebenfalls förderlich auf die Infektionshäufigkeit auswirken (z.B. Dysphagie, Harninkontinenz).

Maligne Tumorerkrankung (Malignoma). Patienten mit malignen Tumorerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für Infektion. Grund können tumorbedingte Operationen, die Lokalisation des Tumors, Veränderung des Immunsystems und körperliche Einschränkungen sein.

Chronisch obstruktive Bronchitis (COPD). Sie entsteht auf Basis einer chronischen Bronchitis, meist bedingt durch einen jahrelangen inhalativen Nikotinabusus. Im weiteren Verlauf kommt es durch nicht abgehustete Schleimansammlungen zu einer Stenosierung (Verengung) der Luftwege und daraus resultierenden Atembeschwerden. Patienten mit COPD haben ein erhöhtes Pneumonierisiko.

2.4.6 Infektionen

Bei Verdacht auf Infektion (z.B. Fieber) wurde eine Diagnostik bestehend aus klinischer Untersuchung, Temperaturmessung, Röntgen-Thorax, Differentialblutbild, CRP-Messung, bronchoalveolärer Lavage, Blut- und Urinkultur eingeleitet. Die Diagnosestellung erfolgt anhand definierter Kriterien. Die häufigsten Infektionen nach Schlaganfall auf Intensivstationen sind Harnwegsinfekte (HWI) und nosokomial erworbene Pneumonien. Die Diagnose des Harnwegsinfektes oder der Pneumonie erfolgt anhand der Kriterien des Robert-Koch-Instituts.

2.4.7 Sondenernährung

Die künstliche Ernährungstherapie wird unterteilt in eine enterale und parenterale Nährstoffzufuhr. Die enterale Ernährung umfasst alle Applikationsarten, die zu einer Nährstoffaufnahme über den Darm führen. Hierzu gehören die orale Nahrungszufuhr sowie die Sondenernährung. Bei der letztgenannten wird flüssige, meist industriell gefertigte Nahrung (Sondenkost) über einen dünnen flexiblen Schlauch (Sonde) in den Magen oder obere Dünndarmabschnitte zugeführt. Dies erfolgt entweder über die Nase (nasogastrale Sonde) oder über eine künstliche Verbindung durch die Bauchhaut (perkutane endoskopische Gastrostomie, PEG). Die parenterale Ernährung erfolgt über einen zentralvenösen Zugang.

Eine künstliche Ernährungstherapie ist indiziert, wenn der Patient auf dem natürlichen Weg nicht ausreichend mit Flüssigkeit und Energie versorgt werden kann, nach operativen Eingriffen im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich und bei einem erhöhten Infektionsrisiko aufgrund häufigen Verschluckens (Aspiration) bei Dysphagie. Letzteres ist häufig Folge eines Schlaganfalls. Die betroffenen Patienten sind bewusstseinsgetrübt, dysphagisch und schutzreflexgemindert, wobei der gestörte Schluck-, Würge- und Hustenreflex eine zentrale Rolle spielen.

2.4.8 Invasive maschinelle Beatmung

Die Beatmung ist eine künstliche Belüftung der Lungen bei ungenügender oder nichtvorhandener Spontanatmung. Sie erfolgt durch ein Beatmungsgerät oder auch kurzzeitig per Hand mittels Beatmungsbeutel. Das Sauerstoff-Gas-Gemisch gelangt entweder durch einen endotracheal gelegenen Tubus (invasive Beatmungstherapie) direkt in die Lunge oder sie wird mit einer Beatmungsmaske (nicht invasiv) über Mund und Nase appliziert. Häufige Ursachen für eine invasive maschinelle Beatmung sind eine Hypoventilation bei Störung von Atemantrieb (zentral) oder Atemmechanik oder eine Gasaustauschstörung aufgrund einer Erkrankung des Lungengewebes oder des pulmonalen Blutkreislaufes. Die Entscheidung für eine Beatmung erfolgt anhand der peripheren Sauerstoffsättigung, der Blutgasanalyse (paO₂, paCO₂, pH), der Atemmechanik (Atemfrequenz, Vitalkapazität, Atemminutenvolumen) und klinischer Symptome (Bewusstseinsbeeinträchtigung, Einziehungen, verminderte Schutzreflexe, Kreislaufinstabilität).

Durch die invasive Beatmung wird die Selbstreinigung der Lunge gestört. Weniger Schleim wird abtransportiert, reichert sich an und bildet den Nährboden für Infektion. Das Pneumonierisiko steigt deutlich mit der Beatmungsdauer.

2.4.9 Harnwegskatheter

Der Harnwegs- bzw. Blasenkateter ist ein Abflusssystem, welches über einen von der Harnröhre in die Blase gelegten Schlauch Urin ableitet. Der Harnwegskatheter stellt den wichtigsten Risikofaktor für das Auftreten von nosokomialen Harnwegsinfektionen dar. Eine strenge Indikationsstellung und eine Überprüfung aller Alternativen sollten der Entscheidung vorangehen. Eine tägliche Überprüfung der Indikation sollte erfolgen (Forster et al 1999).

2.4.10 Grundüberwachung

Die folgenden Parameter stellen einen Ausschnitt der Werte dar, die während der PANTHERIS-Studie innerhalb der ersten 11 Tage regelmäßig überwacht wurden: Herzfrequenz [/min], systolischer und diastolischer Blutdruck [mmHg], Atemfrequenz [/min], Temperatur [°C], Blutglukosekonzentration [mg/dl], C-reaktives Protein [mg/dl], Leukozytenzahl [$10^9/l$].

Sie ermöglichen eine Einschätzung der Vital- und Immunfunktionen nach Schlaganfall und geben Hinweise für das Auftreten von Infektionen.

2.4.11 HLA-DR-Expression

HLA-DR ist ein Rezeptor der HLA-Klasse II (oder auch MHC II). Im Unterschied zu HLA I ist HLA II nur auf antigenpräsentierenden Zellen vorhanden. Sie sind an der Induktion der Immunantwort und zellvermittelten Entzündungen beteiligt. HLA-DR wird am stärksten von

Monozyten exprimiert und trägt maßgeblich zu einer Aktivierung von T-Helfer-Zellen bei (**Abbildung 3**). Die Expression des HLA-DR-Rezeptors wird durch verschiedene Botenstoffe reguliert. IFN- γ und IL-12 fördern, IL-10 und TGF- β hingegen unterdrücken dessen Expression. Die HLA-DR-Expression auf Monozyten stellt einen geeigneten Marker zur Einschätzung der Immunkompetenz des Patienten, z.B. nach Schlaganfall, dar (Asadullah 1995).

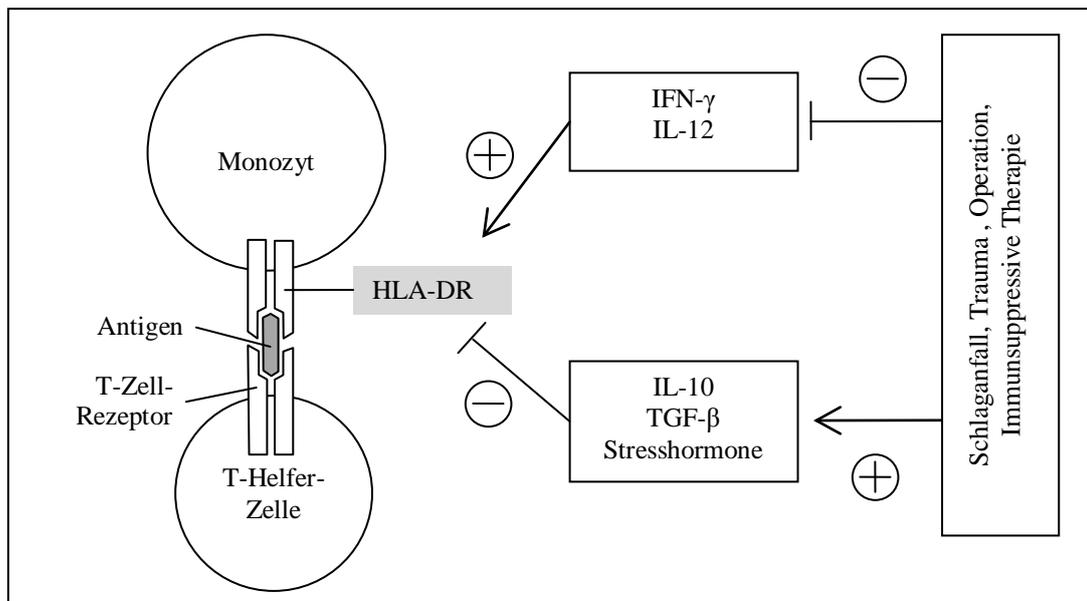


Abbildung 3. Dargestellt ist die Aktivierung der T-Helfer-Zellen durch Monozyten. Das Antigen wird mittels des HLA-DR Rezeptors präsentiert. Über den T-Zellrezeptor erfolgt die Aktivierung der T-Helfer-Zelle und damit eine Alarmierung des Immunsystems. Die Expression des HLA-DR-Rezeptors wird durch verschiedene Mediatoren reguliert. Deren Ausschüttung wird wiederum durch verschiedenen Ereignisse beeinflusst.

Die quantitative Bestimmung erfolgt mittels der FACS-Analyse (Durchflusszytometrie). FACS steht für „Fluorescence Activated Cell Sorting“ und ist ein Verfahren zur quantitativen und qualitativen Bestimmung von Partikel bzw. Zellen. In der Medizin wird diese Analyse meist für die Bestimmung von Oberflächenantigenen mittels Fluoreszenz-markierter Antikörper eingesetzt.

Aus den Ergebnissen der FACS-Analyse lassen sich Rückschlüsse auf die Menge einer Zellpopulation (z.B. CD-28-Antikörper = T-Lymphozyt) und deren Eigenschaften (z.B. HLA-DR-Antikörper = aktivierte Monozyt) ziehen. Der Referenzbereich der HLA-DR-Expression bei gesunden Probanden liegt zwischen 18036 Antikörper/Zelle (5.Perzentil) und 57958 Ak/Zelle (95% Perzentil). Die Einheit von HLA-DR wird in AK/Zelle angegeben, da jeder Rezeptor theoretisch 2 Antikörper binden kann. Praktisch werden die Antikörper jedoch in Überschuss zugegeben, sodass die Menge der Antikörper annäherungsweise mit der Anzahl der HLA-DR-Rezeptoren übereinstimmt.

2.5 Datenerhebung

Die Einflussgrößen für das Eintreten von Infektionen nach akutem ischämischen Schlaganfall werden anhand der Datensätze der PANTHERIS-Studie berechnet (**Abbildung 4**). Aufgrund der großen Datenmenge erfolgt zunächst eine Selektion relevanter Parameter. Diese werden aus der Datenbank und bereits erstellten Excel-Dateien extrahiert und in einer neuen Datei zusammengefasst. Patienten, die eine Moxifloxacin-Behandlung erhielten, werden von der Betrachtung ausgeschlossen. Angaben zur Person des Patienten (Name, Geburtstag, Adresse etc.) werden nicht übernommen. Eine studienspezifische Patientenidentifikationsnummer dient als Hilfsmittel, um im Falle fehlender Informationen die Patientenakte ermitteln zu können. Es wird dokumentiert, welche Patienten die Behandlung begonnen haben (Intention-To-Treat-Population) und welche die Studie bis zum primären Endpunkt nach 11 Tagen vollständig durchlaufen haben (Per-Protokoll-Population). Die in der Excel-Datei zusammengefassten Studienparameter werden für die weitere Berechnung in eine SPSS-Datei exportiert. Die statistische Auswertung erfolgt mit Hilfe von SPSS 15.0.

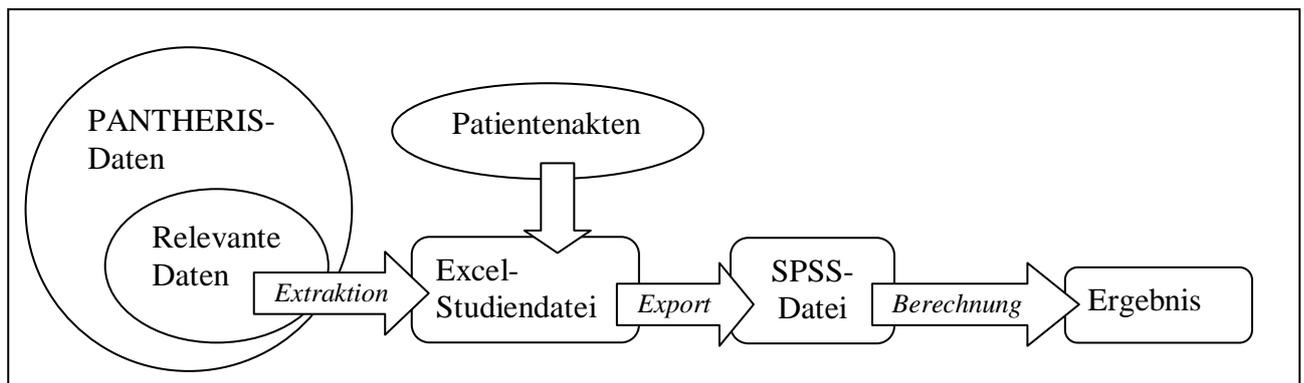


Abbildung 4. Datenverarbeitung ausgehend vom Datenpool der PANTHERIS-Studie, anschließender Extraktion relevanter Daten und statistische Weiterverarbeitung mit Excel und SPSS.

2.6 Datenanalyse

Die statistische Analyse erfolgt in mehreren Schritten: Zunächst werden die Merkmalsausprägungen der beobachteten Parameter dargestellt (deskriptive Statistik). Metrische, normalverteilte Daten werden mit Hilfe des arithmetischen Mittels, der Standardabweichung und des 95% Konfidenzintervalls (KI) beschrieben. Ordinal verteilte und metrische nicht-normalverteilte Daten werden durch den Median, den Minimal- und Maximalwert charakterisiert. Die graphische Darstellung erfolgt mittels Histogramm-Darstellung

für metrische, normalverteilte Parameter und die Box-Plot-Darstellung für die Merkmalsbeschreibung von ordinal skalierten Werten.

Im zweiten Schritt, der schließenden Statistik, werden die Beobachtungsparameter bzgl. ihres Einflusses auf das Auftreten von Infektionen untersucht. Die Studienpopulation wird anhand des Zielereignisses in zwei Gruppen eingeteilt (Infektion und Nicht-Infektion). Zunächst werden die Studienparameter einzeln betrachtet (Univariatanalyse) und mittels statistischer Tests auf signifikante Unterschiede in beiden Gruppen untersucht. Die ermittelten Risikofaktoren für Infektion nach akutem Schlaganfall werden in die Multivariatanalyse eingeschlossen. Ziel ist es, mittels der Regressionsanalyse den Parameter mit dem größten Vorhersagewert für das Zielereignis Infektion zu berechnen. Diese Prädiktoren ermöglichen es, eine Regressionsgleichung aufzustellen und Aussagen (Schätzungen) über das Infektionsrisiko innerhalb der ersten 11 Tage nach akutem ischämischen Schlaganfall zu treffen (**Abbildung 5**).

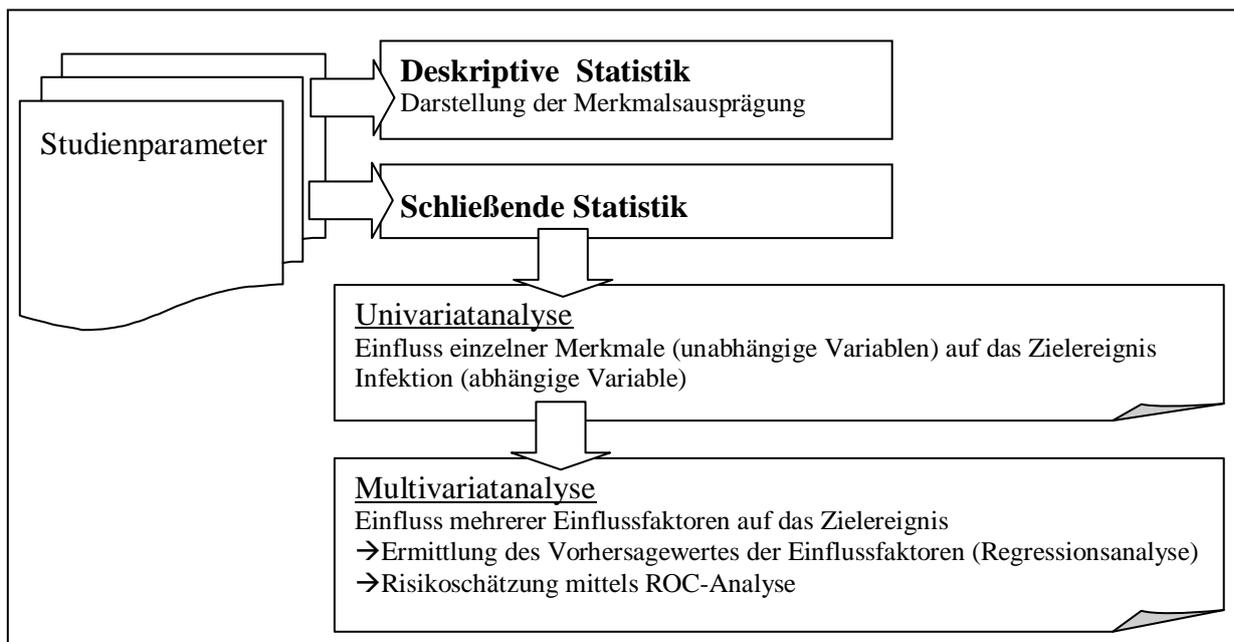


Abbildung 5. Die Auswertung der Studienparameter erfolgt mittels der deskriptiven und der schließenden Statistik. Bei der schließenden Statistik werden die Studienparameter zunächst einzeln (Univariatanalyse) bzgl. ihres Einflusses auf das Zielereignis Infektion untersucht. Die ermittelten Risikofaktoren werden in die Multivariatanalyse eingeschlossen. Ziel ist es, den Vorhersagewert der berechneten Variablen zu untersuchen. In einer ROC-Analyse werden die Parameter mit dem größten Vorhersagewert eingeschlossen um anhand von ihnen Aussagen über das Infektionsrisiko treffen zu können.

2.6.1 Auswertungsverfahren

In klinischen Studien kommen zwei Auswertungsprinzipien im Zuge der Datenanalyse zur Anwendung: Die Intention-To-Treat- (ITT) und die Per-Protokoll-Analyse (PP). Beide Analyseformen untersuchen die medizinische Wirksamkeit einer Therapie. Die ITT-Analyse hat

jedoch das primäre Ziel, Rückschlüsse auf reale Alltagsbedingungen ziehen zu können. Im Englischen wird zwischen efficacy (medizinischer Effekt) und effectiveness (Wirksamkeit unter Realbedingungen) unterschieden. Statistisch besteht der Unterschied im Patientengut, das in die Auswertung einbezogen wird.

Das Intention-to-Treat-Konzept fordert, dass der Vergleich von Behandlungen auf der statistischen Analyse aller Patienten, die die Einschlusskriterien für eine klinische Studie erfüllt haben und randomisiert wurden, basiert. Nur so sei es möglich, Rückschlüsse auf die Gesamtpopulation unter Realbedingung zu ziehen (effectiveness). Ein Ausschluss von Patienten, die die Studie z.B. nicht beendet haben, verletzt demnach den Charakter der Zufallsstichprobe.

Die Per-Protokoll-Analyse hat zum Ziel, den Effekt einer Behandlung unter optimalen Bedingungen zu evaluieren (efficacy). Patienten, die die Studienmedikation nicht bis Ende genommen haben oder schlecht vertragen, werden von der Betrachtung ausgeschlossen. Die PP-Analyse bietet somit die Möglichkeit, Effekte in Studien mit kleiner Patientenzahl zu identifizieren (z.B. Studien der Phase II). Wird eine Wirkung nachgewiesen, können die Ergebnisse in einer größeren Studie mittels der ITT-Analyse verifiziert werden (z.B. Studien der Phase III). Der Nachweis der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen (effectiveness) ist jedoch erst nach Zulassung des Therapieverfahrens im Zuge einer Studie der Phase IV möglich.

Obwohl die hier vorgelegte Arbeit nicht die Wirksamkeit einer Behandlung untersucht, wird die PP-Population für die schließende Statistik verwendet, da nur deren Patienten den primären Endpunkt erreicht haben. Das ermöglicht eine bessere Beurteilung des Zusammenhanges zwischen Risikofaktoren und Zielereignis, da ausgeschiedene Patienten das Ergebnis bei kleinen Studienpopulationen wie dieser stark verzerren können.

2.6.2 Überlebensanalyse

Die Überlebensanalyse ist ein Bereich der Statistik, der die Zeit bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses in einer Population untersucht. Eine häufig genutzte Methode ist die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier. Diese geht davon aus, dass die Wahrscheinlichkeit des Überlebens zu einem bestimmten Zeitpunkt abhängig ist von dem vorherigen Beobachtungszeitpunkt. Demzufolge wird die Überlebenswahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt mit Hilfe des vorherigen berechnet. Man spricht daher von einer kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit, welche bei 1 beginnt und abhängig vom Beobachtungszeitraum bei 0 enden kann.

Die graphische Darstellung erfolgt mittels der Kaplan-Meier-Überlebensfunktion. Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen wurden, werden nicht aus der Betrachtung ausgeschlossen, sondern als ‚zensiert‘ gekennzeichnet.

Unterschiede im Überleben zwischen zwei Subgruppen einer Population, z.B. Infektion ja/nein, können mittels des Log-Rank-Tests auf Signifikanz überprüft werden. Durch Ranganordnung nach Todestag und Gegenüberstellung von Tod und Überleben in beiden Beobachtungsgruppen mittels Vier-Feldertafel lassen sich Erwartungswerte über alle Untersuchungszeitpunkte bestimmen. Für jede Gruppe werden die Summe der Erwartungswerte und die Summe der beobachteten Überlebenswahrscheinlichkeiten gebildet. Mittels des Chi-Quadrat-Tests wird überprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht.

2.6.3 Univariatanalyse

Die Univariatanalyse betrachtet die Parameter einer Studie isoliert, ohne dabei auf mögliche Zusammenhänge zwischen den Merkmalen einzugehen. Ziel ist es herauszufinden, wie einzelne Parameter (Exposition) mit einem Ereignis (z.B. Erkrankung) zusammenhängen (schließende Statistik). Je nach Skalenniveau (nominal, ordinal, metrisch) und Verteilung der Untersuchungsparameter kommen verschiedene statistische Tests zum Einsatz. Voraussetzung ist das Aufstellen einer Hypothese.

In dieser Arbeit wird die Hypothese aufgestellt, dass das jeweilig untersuchte Merkmal (Exposition) einen Einfluss auf das Eintreten von Infektion nach Schlaganfall hat (Ereignis). Dies würde sich durch eine unterschiedliche Ereignishäufigkeit von Infektionen zwischen den Exponierten (Risikofaktor) und Nicht-Exponierten (ohne Risikofaktor) äußern. Da die Einflussstärke des untersuchten Merkmals (Exposition) nicht bekannt ist, kann keine Aussage über Zufälligkeit des Ergebnisses gemacht werden und somit auch kein Rückschluss auf die Gesamtbevölkerung erfolgen. Die Statistiker haben dieses Problem durch die Betrachtung der Gegenhypothese (Nullhypothese) gelöst. Wenn man die Nullhypothese ausschließen kann, bestätigt man indirekt die ursprüngliche Hypothese (Alternativhypothese). Dabei geht man davon aus, dass das untersuchte Merkmal keinen Einfluss auf das Eintreten des Ereignisses hat, die Eintrittswahrscheinlichkeit also 50% ist. Wenn man die Gruppe der Exponierten mit den Nicht-Exponierten unter dieser Annahme vergleicht, müsste bei einer unendlichen Anzahl von Wiederholungen der Stichproben, die Häufigkeit des Ereignisses im Durchschnitt gleich sein. Da die Population einer Studie nur eine Stichprobe darstellt, kann die Häufigkeit des Ereignisses vom Erwartungswert abweichen. Mit Hilfe der statistischen Tests wird berechnet, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass der ermittelte Häufigkeitsunterschied des Ereignisses zwischen

beiden Gruppen nur eine zufällige Abweichung vom Erwartungswert ist. Ist diese Wahrscheinlichkeit kleiner als 5%, wird die Nullhypothese verworfen. Der gemessene Unterschied zwischen der Anzahl der Ereignisse (Infektion) beider Gruppen ist unter Annahme des gleichen Erwartungswertes für Exponierte und Nicht-Exponierte (Nullhypothese) so unwahrscheinlich, dass man von einem signifikanten Unterschied spricht. Die Ablehnung der Nullhypothese führt zur Annahme der Alternativ- bzw. ursprünglichen Hypothese. Umgekehrt ist es jedoch nicht möglich die Alternativhypothese abzulehnen, wenn die Nullhypothese nicht widerlegt werden kann.

Für die Wahl der geeigneten Testmethode zur Überprüfung der Nullhypothese sind Kriterien wie das Skalenniveau und die Verteilung der gemessenen Merkmalsausprägung, die Abhängigkeit und Anzahl der Stichproben entscheidend. In klinischen Studien spricht man von unabhängigen (oder unverbundenen) Stichproben, wenn kein Patient mehrmals in die Betrachtung einbezogen wird (z.B. Infektion ja/nein). Wird ein Parameter bei der gleichen Patientengruppe zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht, handelt es sich um abhängige Stichproben (z.B. HLA-DR-Expression an verschiedenen Tagen). Das Skalenniveau und die Anzahl der Wiederholungen entscheiden dann über den anzuwendenden Test (**Abbildung 6**).

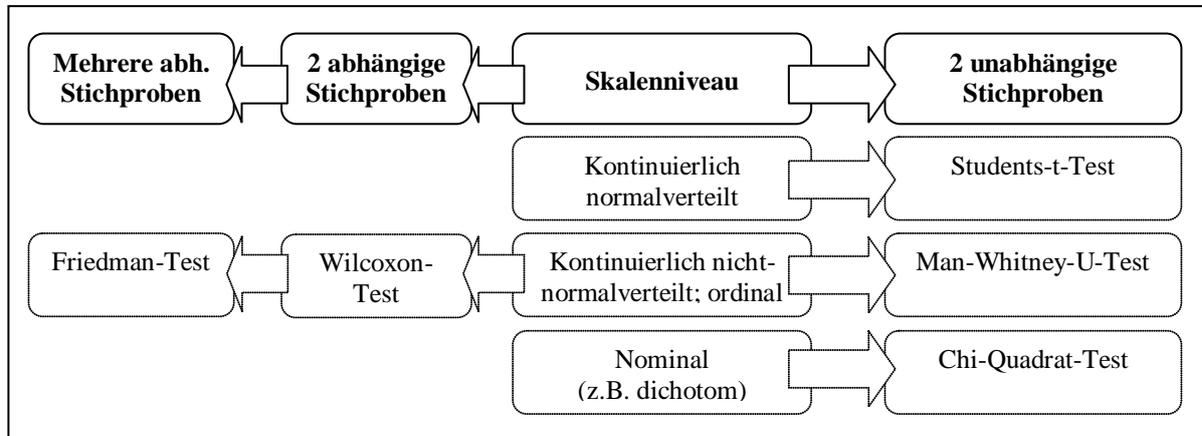


Abbildung 6. Auswahlschema für studienrelevante Testmethoden zur Überprüfung der Nullhypothese. Entscheidend für die Wahl sind das Skalenniveau, die Abhängigkeit und die Anzahl der zu vergleichenden Stichproben. Ziel ist es, unterschiedliche Merkmalsausprägungen (Exposition) zwischen den Stichproben auf Signifikanz zu überprüfen.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgt mit Hilfe der Software SPSS Version 15.0. Eine zweiseitige Eintrittswahrscheinlichkeit kleiner als 5% ($p < 0,05$) wird als statistisch signifikant gewertet.

2.6.4 Multivariatanalyse

Bei den multivariaten Analysemethoden werden im Gegensatz zur Univariateanalyse mehrere Variablen gleichzeitig betrachtet und deren Einfluss auf ein Ereignis untersucht. In den folgenden Kapiteln wird das Prinzip der logistischen Regressionsanalyse erläutert (2.6.4.1), die Berechnung mittels SPSS beschrieben und gezeigt wie mittels der ROC-Analyse Aussagen über das Eintrittsrisiko des Zielereignisses gemacht werden können (2.6.4.2)

2.6.4.1 Die Regressionsanalyse

Die Regressionsanalyse ist ein statistisches Verfahren, um den Zusammenhang zwischen einer abhängigen (Zielvariable) und einer oder mehrerer unabhängiger Variablen (Prädiktoren) zu untersuchen. Entsprechend der Art des Zusammenhangs unterscheidet man verschiedene Regressionsmodelle. Im Folgenden soll kurz das Prinzip der linearen und logistischen Regression skizziert werden.

Die multiple lineare Regression hat zum Ziel, den Einfluss von mehreren unabhängigen Variablen auf eine abhängige Variable mittels einer linearen Funktion zu beschreiben. Die lineare Regression setzt jedoch voraus, dass die Zielvariable metrisch skaliert ist. Bei dichotom skalierten Merkmalen (z.B. Infektion ja/nein) bedient man sich deshalb einer stochastischen Umformung: dem Logit. Dabei geht man von der Wahrscheinlichkeit des Eintreffens eines Ereignisses aus, welche sich im Intervall zwischen 0 und 1 bewegt. Im Fall dieser Arbeit ist es die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient innerhalb der ersten 11 Tage nach Schlaganfall an einer Infektion erkrankt:

$$P_{\text{Infektion}}$$

Da die Funktion der Regressionsanalyse einen Wertebereich von $-\infty$ bis $+\infty$ voraussetzt, hat man sich einiger Umformungen bedient. Zunächst geht man von dem Chancenverhältnis (Odds) aus, d.h. dem Verhältnis zwischen Eintreten und Nicht-Eintreten eines Ereignisses.

$$\text{Odds} = \frac{P_{\text{Infektion}}}{P_{\text{keine Infektion}}} = \frac{P_{\text{Infektion}}}{(1 - P_{\text{Infektion}})}$$

Der Wertebereich des Odds bewegt sich im Bereich 0 bis ∞ , erfüllt damit aber noch nicht die nötigen Voraussetzung. Durch Logarithmieren wird dieser Wertebereich weiter verändert (**Abbildung 7**):

$$\text{Logit}(P_{\text{Infektion}}) = \ln \frac{P_{\text{Infektion}}}{(1 - P_{\text{Infektion}})}$$

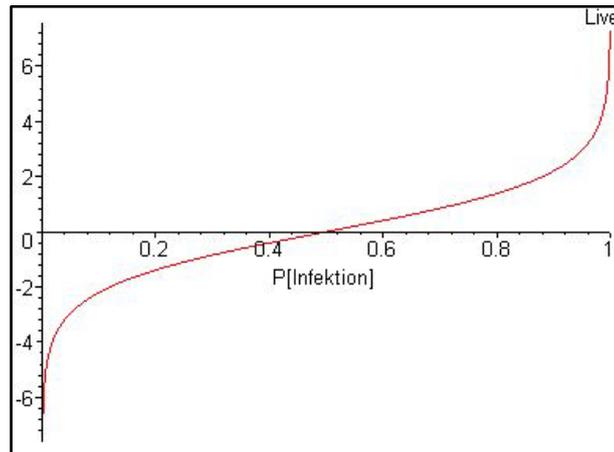


Abbildung 7. Dargestellt ist das logarithmierte Chancenverhältnis (Logit) in Abhängigkeit von der Infektionswahrscheinlichkeit. Durch diese Umformung erreicht man einen Wertebereich von $-\infty$ bis $+\infty$ und erfüllt somit die Voraussetzung für die Regressionsanalyse.

Der entstandene Logit kann Werte zwischen $-\infty$ bis $+\infty$ im gewünschten Intervall $[0;1]$ annehmen. Die darauf basierende logistische Regressionsgleichung schätzt somit nicht die Eintrittswahrscheinlichkeit P , sondern das logarithmierte Chancenverhältnis:

$$\text{Logit}(P_{\text{Infektion}}) = \beta_0 + \beta_1 * x_1 + \dots + \beta_n * x_n$$

x_n beschreibt das beobachtete Merkmal (z.B. Alter, Geschlecht etc.), n die Anzahl der untersuchten Merkmale und β_n den zu berechnenden Koeffizienten des jeweiligen Merkmals. Exponiert, wird e^{β_n} auch als Effektkoeffizient bezeichnet. Ein Wert > 1 bedeutet einen positiven Einfluss und ein Wert < 1 einen negativen Einfluss des Merkmals x_n auf die Eintrittsrisiko des Zielereignisses. Wenn z.B. ein beobachtetes Merkmal das Geschlecht ist (weiblich/männlich), würde ein β -Koeffizient > 0 , gleichbedeutend mit einem Effektkoeffizienten > 1 , einen förderlichen Einfluss des weiblichen Geschlechtes auf das Zielereignis bedeuten.

Im Gegensatz zur linearen Regression wird β_m bei dem logistischen Schätzverfahren mittels der Maximum-Likelihood-Methode berechnet. Dazu wird eine Likelihood-Funktion gebildet. Diese beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der die abhängige durch die beobachteten unabhängige(n) Variable(n) vorhergesagt werden kann (Intervall $[0;1]$). Der Maximalpunkt dieser Funktion ist der Maximum-Likelihood-Schätzer.

2.6.4.2 Berechnung mit SPSS

Mit Hilfe von SPSS kann man verschiedene Regressionsanalysen durchführen. Da im Fall dieser Studie die abhängige Variable (Infektion) dichotom skaliert ist, kommt nur die binäre logistische Regression in Frage. Die für die Analyse verwendeten unabhängigen Einflussfaktoren gehen aus der Univariateanalyse hervor. Um möglichst viele Einflussfaktoren zu erfassen, werden häufig alle Variablen der Univariateanalyse einbezogen werden, die unterhalb eines Signifikanzniveaus von $p < 0,1$ liegen.

Mit SPSS ist es nun möglich, verschiedene Regressionsgleichungen zu generieren und auf ihre Qualität zu überprüfen (**Abbildung 8**). Die verschiedenen Berechnungsverfahren haben ein gemeinsames Ziel: Durch Ein- und Ausschluss von potentiellen Einflussfaktoren soll unter Verwendung möglichst weniger Parameter eine größtmögliche Vorhersagequalität für das Eintreten des Zielereignisses erreicht werden. Voraussetzung für eine Regressionsanalyse ist die Vollständigkeit der eingeschlossenen einflussnehmenden Variablen. Da dies in der Praxis jedoch nicht garantiert werden kann, nutzt man den Hosmer-Lemeshow-Test und die ROC-Analyse um die Gültigkeit des Schätzmodells zu beurteilen.

Um zu ermitteln welcher Parameter als nächstes hinzugefügt bzw. ausgeschlossen wird, bedient sich SPSS des *Rao's efficient scores*. Dieser Test berechnet, ob sich der Regressionskoeffizient der unabhängigen Variablen (β_m) signifikant von Null unterscheidet. Bei der Vorwärtsselektion wird die Variable in die Gleichung eingeschlossen, deren Regressionskoeffizient mit dem größten „Score“ (am signifikantesten von Null verschieden) einhergeht. Bei der Rückwärtsselektion wird die Variable ausgeschlossen, deren Regressionskoeffizient sich von Null nicht signifikant unterscheidet. Es wird immer nur eine Variable ein- bzw. ausgeschlossen. Diese Prozedur wird solange wiederholt, bis keine Variablen mehr die Ein- bzw. Ausschlusskriterien erfüllen.

Der *Likelihoods-Quotienten-Test* vergleicht den ‚negativen doppelten Logistischen Maximum-Likelihood-Schätzer‘ (-2LL) des ursprünglichen Regressionsmodells mit dem der reduzierten Schätzgleichung. Der Maximum-Likelihood-Schätzer ergibt sich aus der Maximum-Likelihood-Methode. Besitzt die veränderte Regressionsgleichung einen größeren Likelihood-Quotienten (-2LL) im Vergleich zum ursprünglichen Schätzmodell ist die Vorhersagequalität gestiegen. Der Ein- bzw. Ausschluss des jeweiligen Parameters war demzufolge sinnvoll.

Die Qualität der entstandenen Regressionsgleichung wird mittels des *Hosmer-Lemeshow-Tests* berechnet. Mittels einer Vier-Felder-Tafel und des Chi-Quadrat-Tests überprüft dieser, ob ein signifikanter Unterschied zwischen dem beobachteten Ereignissen (Infektion ja/nein) und dem durch die entstandene Schätzgleichung berechneten Ereignissen besteht.

Eine *ROC-Kurve* ermöglicht einen visuellen Eindruck über die Vorhersagequalität der Schätzgleichung. Dabei wird die Beziehung zwischen der Sensitivität (y-Achse) und 1-Spezifität (y-Achse) von verschiedenen Cut-off-Punkten dargestellt. Dies ermöglicht Aussagen über die Wahl des Schwellenwertes, bei welchem von einem Eintreten des Zielereignisses (hier: Infektion) ausgegangen werden sollte. Meist wird dieser Cut-off-Punkt so gewählt, dass Sensitivität und Spezifität maximal sind. Die Wahl des Schwellenwertes kann sich aber auch nach den Folgen, mit denen ein falsch-positives (α -Fehler) oder falsch-negatives Testergebnis (β -Fehler) einhergehen, richten. Bei einem HIV-Test würde man z.B. einen sehr niedrigen Schwellenwert wählen, um falsch-negative Testergebnisse zu vermeiden. Bei der Indikationsstellung für eine risikoreiche Intervention (z.B. Operation) sollte möglichst kein Patient unnötig behandelt und ein hoher Schwellenwert gewählt werden.

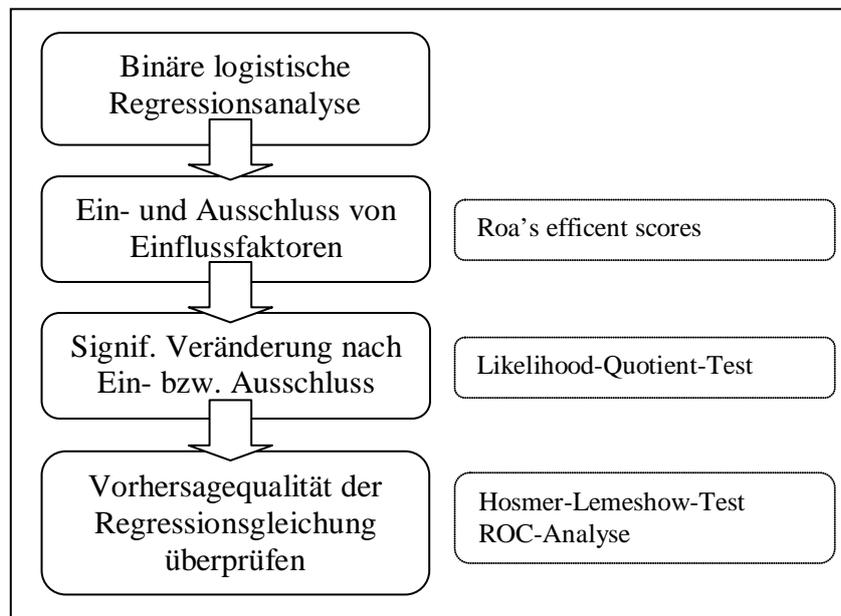


Abbildung 8. Schematische Darstellung der Multivariatanalyse. Durch verschiedene statistische Methoden werden zunächst verschiedene Regressionsgleichungen erstellt. Die Qualität der Schätzgleichungen wird mittels des Hosmer-Lemeshow-Tests und der ROC-Analyse beurteilt.

3 Resultate

Die Resultate werden nach ihren methodischen Verfahren in eine beschreibende (Kapitel 3.1.) und schließende Statistik (3.4.) unterteilt. Aus Gründen der Anschaulichkeit werden die Letalität, Morbidität und der Immunstatus anhand der HLA-DR-Expression auf Monozyten in den Kapiteln 3.2 und 3.3 separat dargestellt. Das Kapitel 3.4. unterteilt sich wiederum in die Resultate der Univariat- und der Multivariatanalyse.

3.1 Deskriptive Statistik

Von den 80 Patienten, die in die PANTHERIS-Studie eingeschlossen wurden, erhielten 40 Patienten eine Placebobehandlung (Intention-to-Treat). Während der Studie verstarben 3 Patienten, bei 3 Patienten wurde die Medikation unterbrochen, eine Testperson zog ihre Einverständniserklärung zurück und 3 Patienten wurden aufgrund von Protokollverstößen als ungültig erklärt. Die verbleibenden 31 Patienten wurden in die Per-Protokoll-Analyse einbezogen (**Abbildung 9**). Die Unterscheidung ist auch für diese Arbeit sinnvoll, da bei den vorzeitig ausgeschlossenen Patienten nicht alle Infektionen innerhalb der ersten 11 Tage registriert werden konnten. Außerdem liegen für die vorzeitig ausgeschlossenen Patienten insbesondere die Langzeit-Daten bis zum 2. Endpunkt nach 6 Monaten nicht komplett vor.

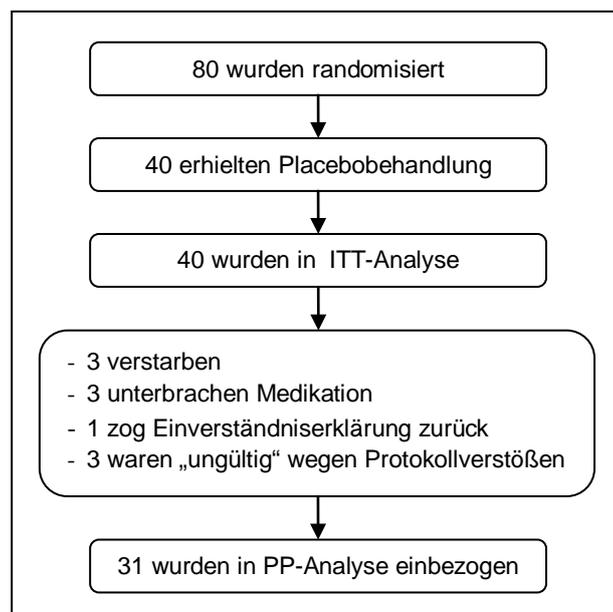


Abbildung 9. Dargestellt ist der Studienverlauf von der Rekrutierung der Patienten (Intention-to-treat) bis zum primären Endpunkt 11 Tage nach Insult. Von den 40 Patienten wurden 31 Patienten in die PP-Analyse eingeschlossen.

3.1.1 Grundcharakteristika

Die folgenden Parameter beschreiben die Grundmerkmale der Untersuchungsgruppe. Da sich die Fragestellung dieser Arbeit auf den abgeschlossenen Zeitraum von 11 Tagen nach Schlaganfall bezieht (Per-Protokoll-Population, PP), sollen diese Werte vorrangig betrachtet werden. Aus epidemiologischen Gründen erfolgt zusätzlich eine Angabe zu den Verteilungen der Intention-to-treat Population (ITT, graue Farbgebung), welche jedoch nicht noch einmal im Text erwähnt wird.

Die PP-Population besteht aus 12 Männern (38,7%) und 19 Frauen (61,3%, **Tabelle 1**), 12 Patienten (38,7%) hatten einen Verschluss der rechten und 19 (61,3%) einen der linken Hemisphäre (**Tabelle 2**). Bei Aufnahme betrug das Durchschnittsalter 72 Jahre (68-76 95% KI, **Tabelle 3**) und der NIHSS durchschnittlich 16 (12-25, **Tabelle 4**).

Geschlecht	PP		ITT	
	N=31	Prozent [%]	N=40	Prozent [%]
Männlich	12	38,7	14	35,0
Weiblich	19	61,3	26	65,0

Tabelle 1. Geschlechterverteilung in der PP- und ITT-Population.

Seite des Infarktes	PP		ITT	
	N=31	Prozent [%]	N=40	Prozent [%]
Rechts	12	38,7	18	45,0
Links	19	61,3	22	55,0

Tabelle 2. Gegenüberstellung von Ischämien der rechten und linken Hemisphäre.

Altersverteilung	PP	ITT
N	31	40
Durchschnitt \bar{x}	72	73
95% KI	68-76	67-77

Tabelle 3. Altersverteilung der PP- und ITT-Population.

NIHSS bei Aufnahme	PP	ITT
N	31	40
Median	16	16
Minimum/Maximum	12-25	12-25

Tabelle 4. Schwere des Infarktes gemessen anhand der NIH-Schlaganfall-Skala in beiden Analysegruppen.

Fast die Hälfte der Schlaganfälle der PP-Population wurde auf kardioembolische Ursachen (15; 48,4%) zurückgeführt. 11 Insulte (35,5%) waren atherothrombotischer Genese. Ein Patient (3,1%) wurden der Rubrik mikroangiopathische (lakunär) Ursachen zugeordnet. Bei jeweils 2 Patienten (6,5%) wurden anderen Gründe gefunden oder sie konnten nicht eindeutig bestimmt werden (**Abbildung 10**).

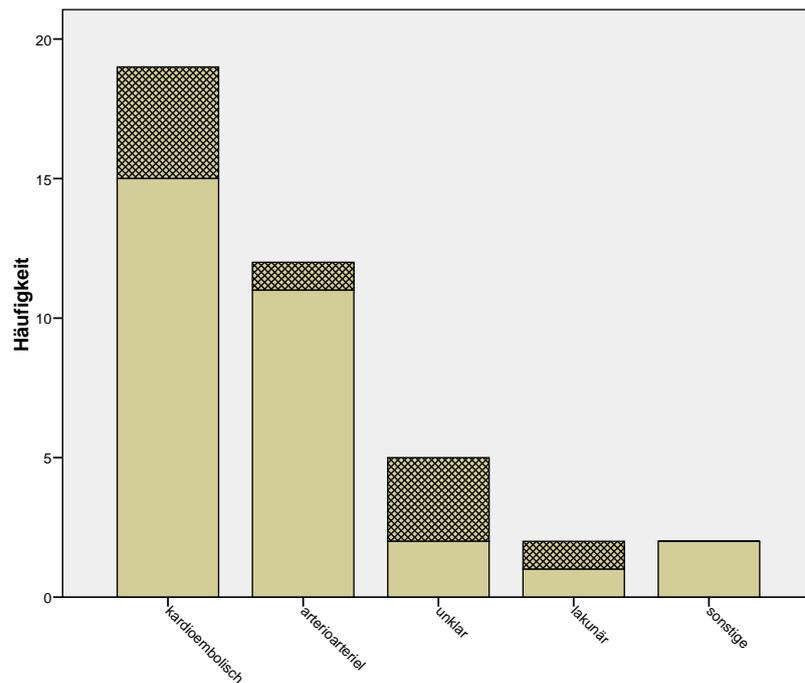


Abbildung 10. Häufigkeitsverteilung der Ursachen für Schlaganfall in der PP-Population. Die kardioembolische und arterioarterielle Genese waren die häufigsten Gründe für Ischämie. Die schraffiert dargestellten Flächen repräsentieren die Patienten der ITT-Population, die den Betrachtungszeitraum von 11 Tagen nicht abgeschlossen haben.

Die häufigsten Vorerkrankungen in der PP-Population sind arterieller Hypertonus (77,4%), Vorhofflimmern (45,2%) und Diabetes mellitus (41,9%). Eine geringere Inzidenz weisen Koronare Herzerkrankungen (22,6%), Fettstoffwechselstörungen (19,4%), Tumorerkrankungen (19,4%), frühere Schlaganfälle (19,4%), aktueller Nikotin- (12,9%) und Alkoholabusus (9,7%), COPD (6,5%) und pAVK (3,2%) auf (**Abbildung 11**).

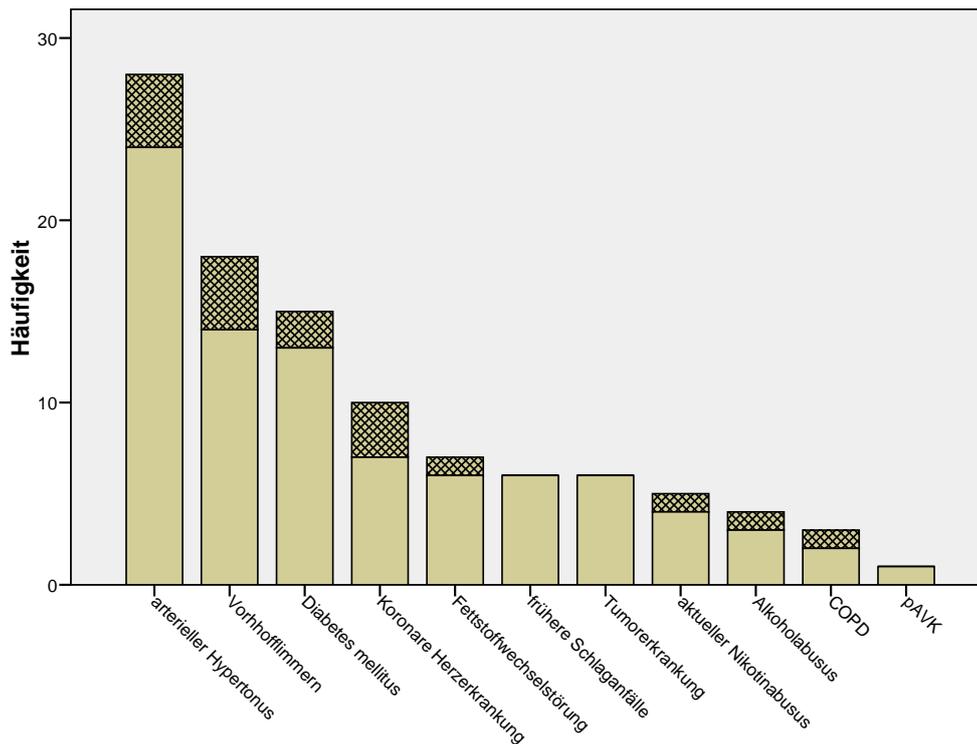


Abbildung 11. Häufigkeitsverteilung der registrierten Vorerkrankungen der PP-Population. Arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus und KHK besitzen die höchste Inzidenz. Die schraffiert unterlegten Felder repräsentieren die Patienten der ITT-Population, die den primären Endpunkt nach 11 Tagen nicht erreicht haben.

3.1.2 Aufnahmeparameter

Die bei Aufnahme erhobenen Parameter sind in Vital- und Laborwerte unterteilt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und Relevanz für die Fragestellung ist nur die PP-Population dargestellt. Da die Datenerhebung nicht immer lückenlos war, ist ebenfalls die Vollständigkeit der erhobenen Parameter aufgeführt.

Die Vital- und Laborwerte sind metrisch skaliert und werden im Folgenden durch den Durchschnitt und das 95%-Konfidenzintervall charakterisiert. In der PP-Population zeigten die Patienten eine durchschnittliche, gerundete Herzfrequenz von 82 /min (normal in Ruhe 60-100/min), einen Blutdruck von 162/79 (normal < 140/90), eine Atemfrequenz von 21 /min (normal 12-15/min) und eine Körpertemperatur von rund 37°C (normal 36,3-37,4°C, **Tabelle 5**).

Vitalwerte	Herzfrequenz [min]	RR systolisch [mmHg]	RR diastolisch [mmHg]	Atemfrequenz [min]	Temperatur [°C]
N Gültig/Fehlend	31/0	31/0	31/0	24/7	31/0
Durchschnitt \bar{x}	82	162	79	21	37,0
95% KI	75-88	153-171	73-85	18-24	36,8-37,2

Tabelle 5. Durchschnittliche Werte der Vitalparameter bei Aufnahme der Schlaganfallpatienten (PP-Population).

Die durchschnittliche Glukosekonzentration im Blut war 153,07 mg/dl (normal nüchtern 70 – 110 mg/dl) und lag damit über den Normalwerten. Der Entzündungsparameter CRP betrug im Mittel 1,0 mg/dl (normal bis 1 mg/dl). Die Leukozytenzahl bewegte sich mit durchschnittlich 8,77/nl im normalen Bereich (normal bis 10/nl, **Tabelle 6**).

Laborwerte		Glukose [mg/dl]	CRP [mg/dl]	Leukozytenzahl [nl]
N	Gültig/Fehlend	30/1	29/2	31/0
Durchschnitt \bar{x}		153	1,0	8,8
95% KI		134-172	0,6-1,47	7,9-9,6

Tabelle 6. Durchschnittswerte der gemessenen Laborparameter bei Aufnahme des Patienten (PP).

3.1.3 Medizinische Interventionen

Untersucht werden der Einsatz von maschineller Beatmung, Magensonde und Blasenkatheter. Wie im vorangegangenen Kapitel wird nur die PP-Population betrachtet.

Der Blasenkatheter kam mit 90,3% sehr häufig zum Einsatz. Die Magensonde wurde bei 19 Patienten (61,3%) verwendet. Eine maschinelle Beatmung erfolgte in 12,9% der Fälle (**Tabelle 7**). Bereits am Aufnahmetag erhielten 87% der Patienten einen Blasenkatheter, 52% eine künstliche Ernährung durch Magensonde und 10% benötigten eine maschinelle Beatmung (**Abbildung 12**).

Art der Intervention	N	Prozent [%]
Maschinelle Beatmung	4	12,9
Magensonde	19	61,3
Blasenkatheter	28	90,3

Tabelle 7. Auflistung der innerhalb der ersten 11 Tage durchgeführten Interventionen (PP). Dargestellt sind maschinelle Beatmung, Magensonde, Blasenkatheter.

3.1.4 Infektion

Im Folgenden wird die Häufigkeit und Verteilung von Infektionen dargestellt. Die Infektionsrate wird anhand der PP-Population bestimmt, da nur diese Patientengruppe den primären Endpunkt erreicht hat.

Bis zum primären Endpunkt erlitten 13 Patienten eine Infektion (41,9%), davon 8 eine Pneumonie (25,8%) und 5 einen Harnwegsinfekt (16,1%, **Tabelle 8**).

Art der Infektion	N	Prozent [%]
Pneumonie	8	25,8
HWI	5	16,1
Total	13	41,9

Tabelle 8. Auflistung der Häufigkeitsverteilung der Infektionsarten Pneumonie und HWI in der PP-Population.

Innerhalb der ersten Tage nach Schlaganfall stieg die Infektionsrate kontinuierlich und verhältnismäßig steil an. Bis zum 5. Tag erlitten bereits 11 Patienten (35,5%) eine Infektion. Der Großteil der Infektionen ereignete sich nach dem Einsatz von Blasenkatheter, Magensonde und maschineller Beatmung (**Abbildung 12**). 6 von 8 Pneumonien ereigneten sich innerhalb der ersten 4 Tage nach Schlaganfall (Early-onset-Pneumonie).

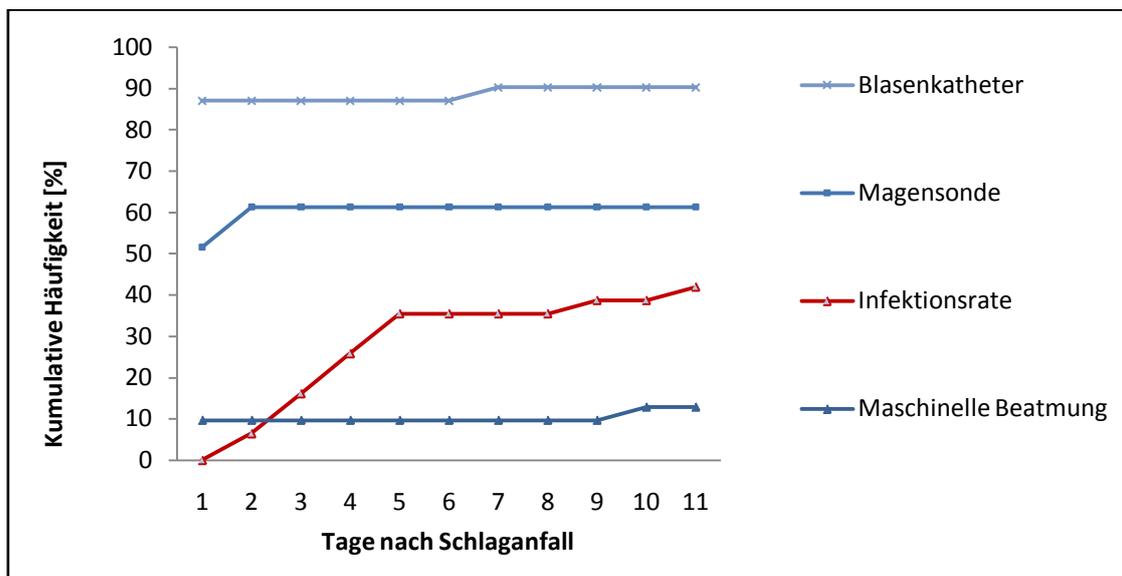


Abbildung 12. Graphische Darstellung der kumulativen Infektionsrate und des Einsatzes von medizinischen Interventionen innerhalb der ersten 11 Tage nach Schlaganfall. Bereits am ersten Tag erhielten fast 90% der Patienten einen Blasenkatheter, die Hälfte eine künstliche Ernährung durch Magensonde und 10% der Patienten mussten maschinell beatmet werden. Die Infektionsrate verzeichnete einen steilen Anstieg innerhalb der Akutphase (1.-5.Tag), danach flacht die Kurve deutlich ab.

3.2 Letalität und Morbidität

Um die Auswirkungen von Infektionen auf den Krankheitsverlauf von Schlaganfallpatienten zu beurteilen, erfolgt eine Untersuchung der Letalität und Morbidität. Dazu wird die Letalität von Patienten mit und ohne Infektionen innerhalb der ersten 11 Tage nach Schlaganfall verglichen. Die kurz- und langfristigen Auswirkungen von Infektionen auf die Morbidität werden mittels der NIH-Schlaganfall-Skala und des Barthel-Index beurteilt.

3.2.1 Kaplan-Meier-Analyse

Die Sterblichkeit nach Schlaganfall wird mit Hilfe der Kaplan-Meier-Statistik (Kapitel 2.6.2, S.27) untersucht. Dazu werden alle Patienten in die Betrachtung eingeschlossen (ITT), ausgeschiedene Personen werden zensiert. Zunächst erfolgt eine Gesamtdarstellung der Überlebensrate, gefolgt von einem Vergleich zwischen Patienten, die innerhalb der ersten 11 Tage eine Infektion erlitten, und Patienten ohne infektiologische Erkrankungen.

Innerhalb der ersten 11 Tage verstarben 3 Patienten. Nach 6 Monaten wurden 11 Patienten als verstorben registriert, 4 Patienten konnten nicht mehr kontaktiert werden. (**Abbildung 13**).

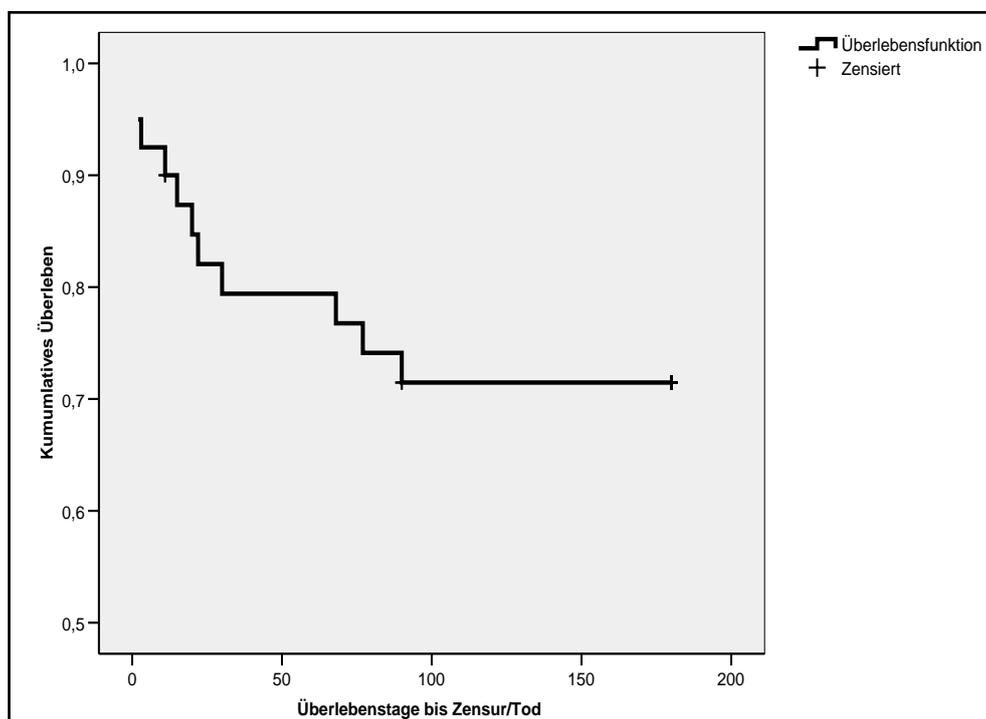


Abbildung 13. Graphische Darstellung der relativen kumulativen Überlebensrate bis 6 Monaten nach Schlaganfall. Aus Gründen der Übersicht ist die Überlebensrate im Intervall $[1; 0,5]$ angegeben. Zensierte Fälle sind mit einem Kreuz markiert. Anfänglich fällt die Kurve steil ab. Nach 3 Monaten wurden keine Todesfälle mehr registriert. Nach 180 Tagen waren insgesamt 11 Patienten verstorben, weitere 4 Patienten konnten nicht mehr kontaktiert werden.

In der Auswertung der Überlebensrate zwischen Patienten mit und ohne Infektion innerhalb der ersten 11 Tage zeigt sich eine niedrigere Letalität der infektionsfreien Patienten (**Abbildung 14**). Dieser Unterschied ist in der ITT-Analyse nicht signifikant (Log Rank-Test $p=0,232$). Bei Betrachtung der Patienten, die die Studie bis zum Tag 11 durchlaufen haben (PP-Analyse, Grafik nicht gezeigt), ergibt sich jedoch ein signifikanter Unterschied ($p=0,013$).

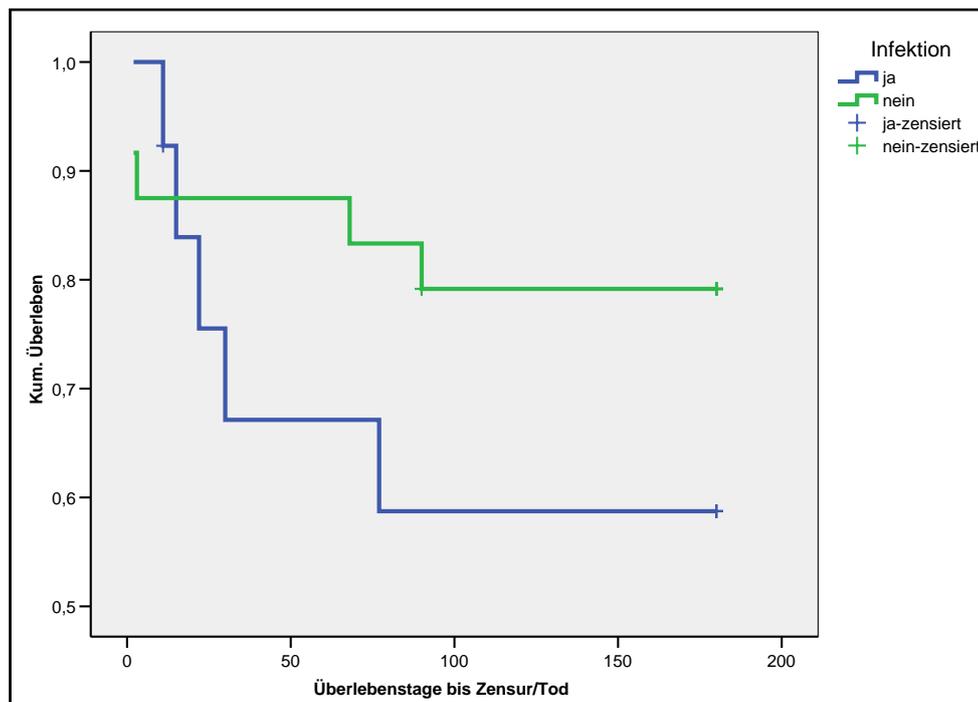


Abbildung 14. Graphische Darstellung der relativen kumulativen Überlebensraten bis 6 Monate nach Schlaganfall in Abhängigkeit des Ereignisses Infektion. Das Überleben ist im Intervall $[1; 0,5]$ angegeben. Die blaue Kurve repräsentiert die Patienten mit Infektion innerhalb der ersten 11 Tage nach Schlaganfall und die grüne Linie die Patientengruppe ohne Infektion. Zensierte Patienten sind mit einem Kreuz markiert ($n=4$). In der ITT-Analyse kann der bestehende Unterschied das Signifikanzniveau nicht unterschreiten (Log-Rank-Test $p=0,232$). In der PP-Analyse zeigt sich jedoch ein signifikanter Unterschied ($p=0,013$).

3.2.2 Morbidität

Im folgenden Kapitel wird der Einfluss von Infektionen auf die Morbidität nach ischämischem Schlaganfall untersucht. Zu diesem Zweck werden die NIH-Schlaganfall-Skala und der Barthel-Index verwendet. Aufgrund des ordinalen Skalenniveaus beider Messwerte erfolgt die graphische Darstellung mittels des Box-Plots. Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Infektion innerhalb der ersten 11 Tage nach Schlaganfall (PP-Analyse) werden mittels des Mann-Whitney-U-Tests auf Signifikanz überprüft.

3.2.2.1 Ausmaß der neurologischen Einschränkungen (NIHSS)

Gemäß den Einschlusskriterien sind die neurologischen Einschränkungen, gemessen mittels der NIHSS-Punktzahlen am Aufnahmetag (10-36h nach Insult), größer als 11. In den Folgetagen vermindern sich die neurologischen Einschränkungen in beiden Patientengruppen. Patienten ohne Infektion zeigen eine stärker Besserung der Symptome gegenüber Patienten mit Infektion (**Abbildung 15**). Die statistische Auswertung mittels des Mann-Whitney-U-Tests ergibt jedoch keine signifikanten Unterschiede an den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (Tag 1: $p=0,079$; Tag 11: $p=0,189$; Tag 90: $p=0,428$; Tag 180: $p=0,167$).

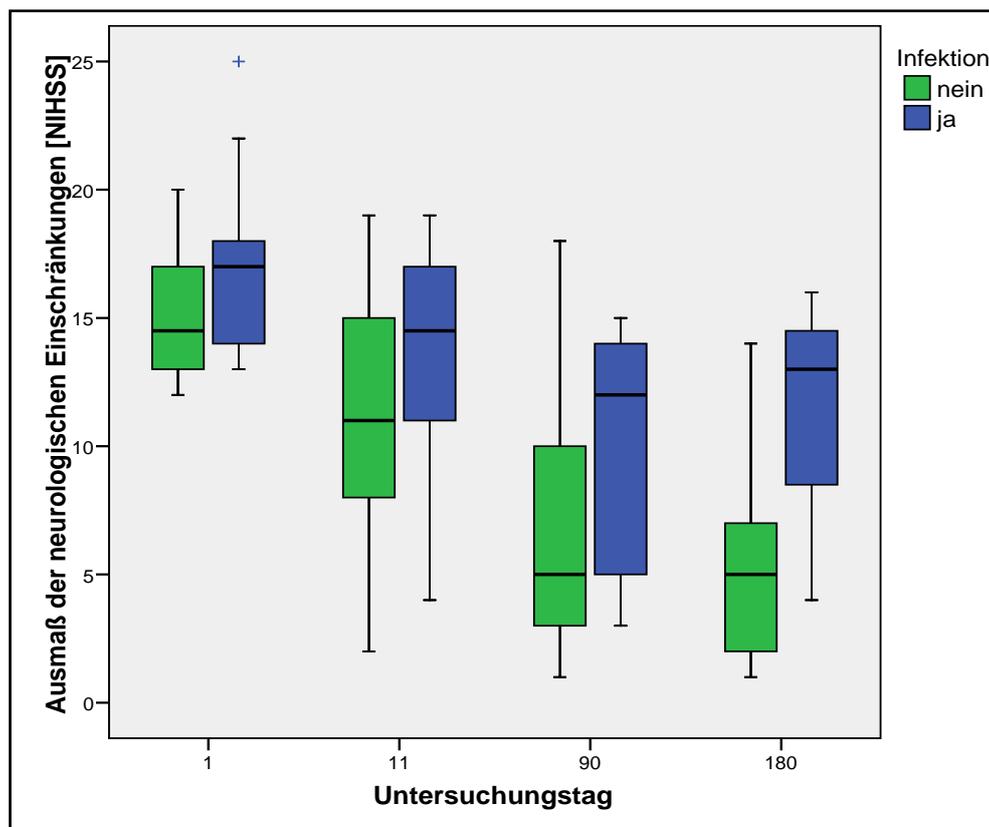


Abbildung 15. Dargestellt ist das Ausmaß der neurologischen Einschränkungen, gemessen mittels des NIHSS in Abhängigkeit der Zeit nach Schlaganfall (PP-Population). Verglichen werden Patienten mit (blau) und ohne Infektion innerhalb der ersten 11 Tage nach Schlaganfall (grün). Patienten ohne Infektion zeigen eine schnelle Linderung der neurologischen Einschränkungen im Vergleich zu Patienten mit Infektion. Ein statistisch signifikanter Unterschied kann jedoch nicht nachgewiesen werden.

3.2.2.2 Selbstständigkeit des Patienten (Barthel-Index)

Patienten mit Infektionen zeigen am 11. Untersuchungstag zunächst eine signifikant geringere Selbstständigkeit beim Verrichten alltäglicher Aufgaben im Vergleich zu Patienten ohne infektiologische Komplikationen ($p=0,013$). In den Nachfolgeuntersuchungen am Tag 90 und

180 kann jedoch kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden ($p_{90}=0,121$, $p_{180}=0,151$, MWU). Jedoch ist in der graphischen Darstellung ein deutlicher Trend zugunsten von Patienten ohne Infektion erkennbar (**Abbildung 16**).

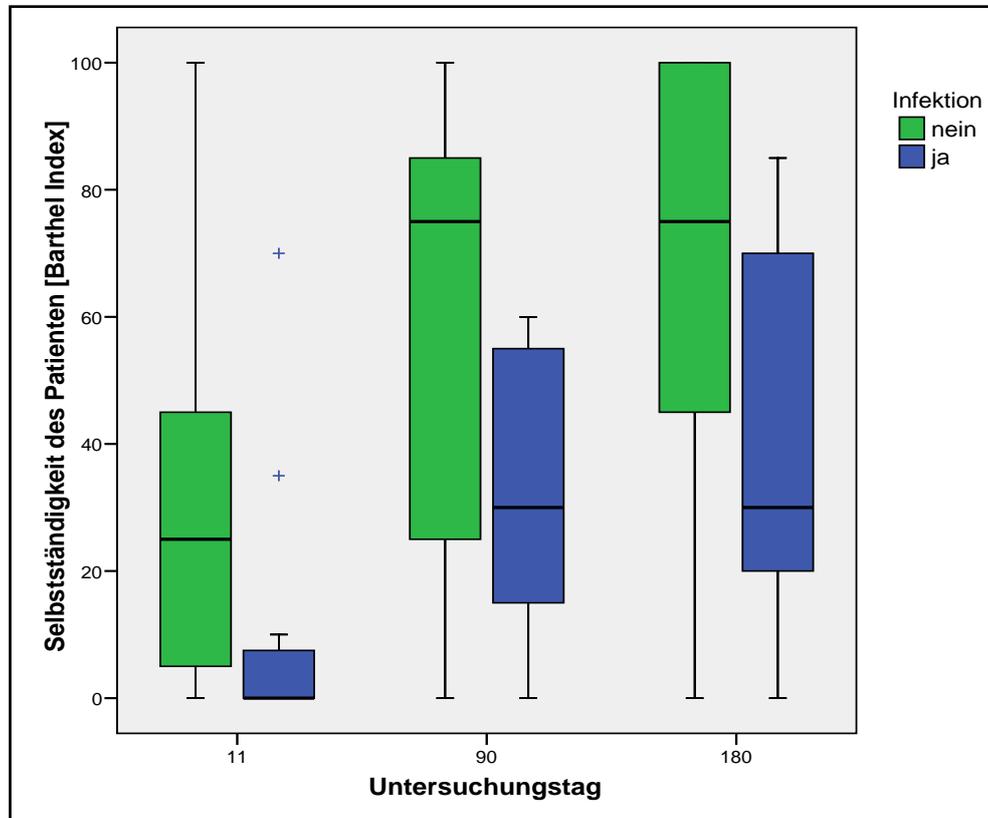


Abbildung 16. Vergleich der Selbstständigkeit beim Verrichten alltäglicher Aufgaben (Barthel-Index) zwischen Patienten mit und ohne Infektion innerhalb der ersten 11 Tage nach Schlaganfall in Abhängigkeit der Zeit (PP-Population). Patienten ohne Infektion (grün) zeigen eine höhere Selbstständigkeit im Vergleich zu Patienten mit infektiologischen Komplikationen (blau). Die statistische Auswertung mittels des Mann-Whitney-U-Tests ergibt jedoch nur einen signifikanten Unterschied am Tag 11 ($p=0,013$).

3.3 HLA-DR-Expression auf Monozyten

In diesem Kapitel erfolgt die Betrachtung des Immunstatus anhand der HLA-DR Expression auf Monozyten. Es wurde an 5 verschiedenen Tagen gemessen. Die Daten sind ordinal skaliert. Die statistische Darstellung erfolgt mittels Box-Plot. Es wird die Gesamtveränderung der HLA-DR Expression untersucht sowie Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Infektion.

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation ist eine deutliche Ungleichheit im Gesamtvergleich zu verzeichnen (Friedman-Test: $p<0,001$, **Abbildung 17**). Beim Vergleich der einzelnen Tage zueinander zeigt sich ein signifikanter Unterschied der HLA-DR-Expression an Tag 1, 3 und 8 im Vergleich zur HLA-Expression nach 6 Monaten (Wilcoxon-Test: $p<0,02$). Die HLA-DR-

Expression am 3. Tag nach Schlaganfall unterscheidet sich als einzige signifikant von allen anderen Untersuchungstagen (Tag 1, 8, 90 und 180; $p < 0,02$).

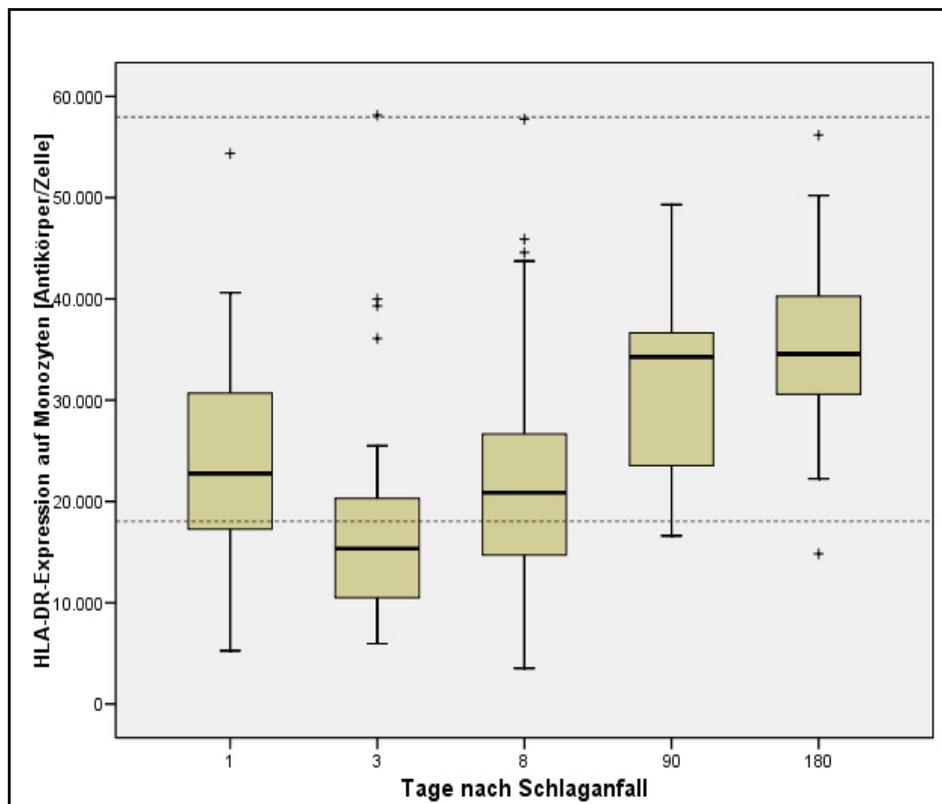


Abbildung 17. Box-Plot-Darstellung der HLA-DR-Expression auf Monozyten (PP) in Abhängigkeit der Zeit. Die gestrichelte Linie gibt den Referenzbereich von gesunden Probanden an (95. Perzentil = 57958 Ak/Zelle, 5. Perzentil = 18036 Ak/Zelle). Im Verhältnis zum Referenzbereich fällt eine erniedrigte Expression am Aufnahmetag auf, die am 3. Tag ihren Tiefpunkt erreicht. Ab dem 8. Tag steigt die HLA-DR-Expression wieder an. Nach 3 und 6 Monaten sind kaum mehr Unterschiede im Vergleich zum Referenzbereich erkennbar.

Beim Vergleich der HLA-DR-Expression auf Monozyten zwischen Patienten mit und ohne Infektion ergibt sich ein signifikanter Unterschied an den ersten drei Untersuchungstagen (MWU-Test, **Abbildung 18**). Patienten mit Infektionen zeigen eine signifikant geringere Expression an HLA-DR-Rezeptoren an Tag 1 ($p=0,003$), Tag 3 ($p=0,005$) und Tag 8 ($p=0,001$) im Vergleich zu Patienten ohne Infektion (PP-Analyse). Dieser Unterschied ist nach 90 und 180 Tagen nicht mehr nachweisbar.

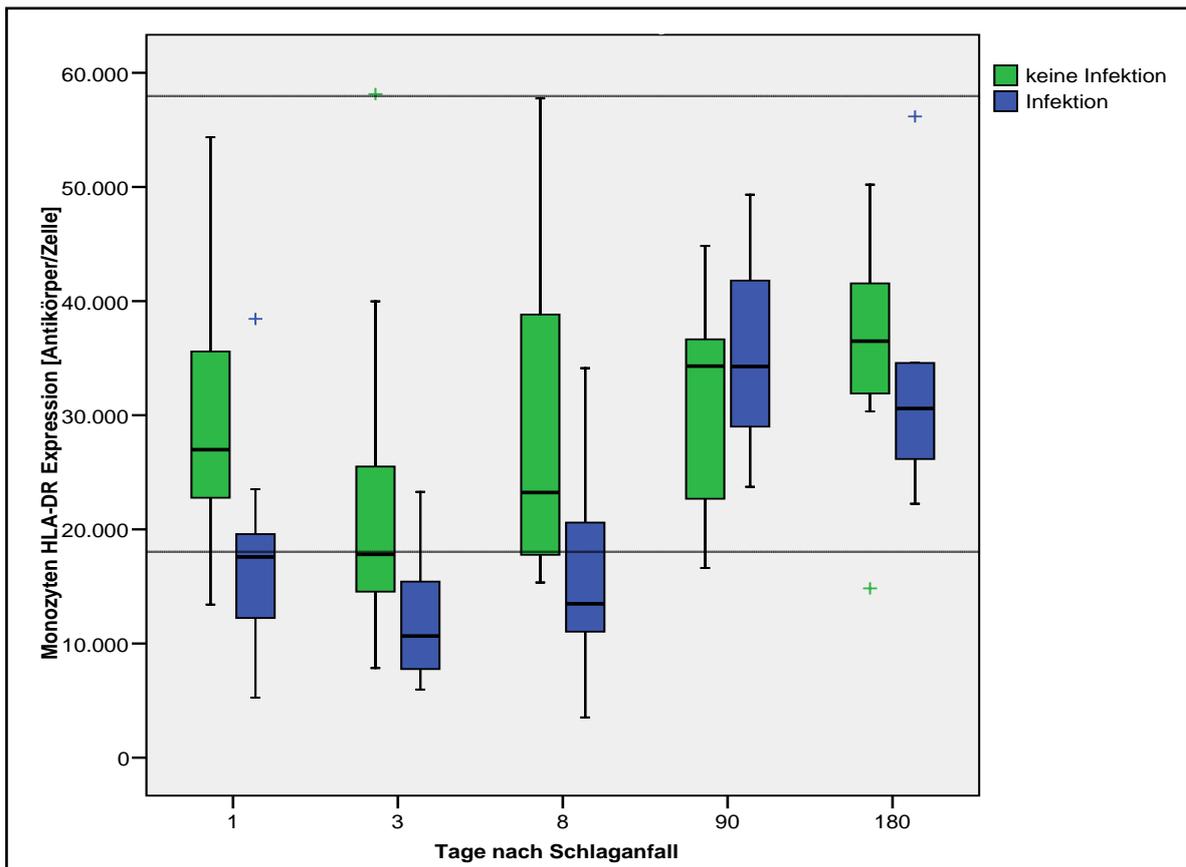


Abbildung 18. Darstellung der HLA-DR-Expression auf Monozyten in Abhängigkeit des Ereignisses Infektion innerhalb der ersten 11 Tage nach Schlaganfall (PP-Population). Die gestrichelte Linie gibt den Referenzbereich von gesunden Probanden an (95.Perzentil = 57958 Ak/Zelle, 5.Perzentil = 18036 Ak/Zelle). Patienten mit Infektion zeigen eine signifikant geringere Expression von HLA-DR-Rezeptoren auf Monozyten am Tag 1 ($p=0,003$) Tag3 ($p=0,005$) und Tag 8 ($p=0,001$) im Vergleich zu Patienten ohne Infektion. Nach 3 und 6 Monaten ist dieser Unterschied nicht mehr nachweisbar.

3.4 Schließende Statistik

Verschiedene Faktoren werden bezüglich ihres Zusammenhangs mit dem Auftreten von Infektionen innerhalb der ersten 11 Tage nach ischämischem Schlaganfall analysiert. Als Analysegruppe dient die PP-Population, da nur diese Patienten den primären Endpunkt *Infektion innerhalb von 11 Tagen nach Schlaganfall* erreichten. Die Studienparameter werden zunächst einzeln zwischen Patienten mit und ohne Infektionen verglichen (Univariatanalyse, Kapitel 3.4.1). Auf Basis der berechneten Einflussgrößen der Univariatanalyse erfolgt anschließend eine Multivariatanalyse (3.4.2). Ziel ist es, den stärksten Prädiktor für das Eintreten von Infektionen zu identifizieren.

3.4.1 Univariatanalyse

Anhand des Per-Protokolls werden die Patienten nach *Infektion* und *keine Infektion* unterteilt. Entsprechend des Skalenniveaus werden die stets unverbundenen Parameter auf signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen untersucht.

3.4.1.1 Grundcharakteristika und Ätiologie

Unterschiede in der Geschlechterverteilung, Seitigkeit und Ätiologie des Schlaganfalls werden aufgrund ihrer dichotomen Skalierung mittels des Chi-Quadrat-Tests für ungepaarte Stichproben auf Signifikanz überprüft. Das Alter und die erreichte Punktzahl auf der NIH-Schlaganfall-Skala werden durch den Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

Geschlecht, Alter, Seite des Infarktes und die einzelnen Ursachen für Schlaganfall zeigen keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von Infektion. Die statistische Gegenüberstellung der Schwere des Infarktes, gemessen anhand der NIH-Schlaganfall-Skala, zeigt eine Tendenz zu schwereren Infarkten bei Patienten mit Infektionen ($p=0,08$). Patienten mit Infektionen haben bei Aufnahme im Durchschnitt einen NIHSS von 17 (13-35). Patienten ohne Infektionen erreichen durchschnittlich einen NIHSS von 14,5 (12-20, **Tabelle 9**).

	Infektion (N=13)		Keine Infektion (N=18)		p
	N	%	N	%	
Aufnahmeparameter					
Geschlecht m/w	6/7	46,2/53,8	6/12	33,3/66,7	0,710
Seite des Infarkt re/li	4/9	30,8/69,2	8/10	44,4/55,6	0,484
Alter (\bar{x} , 95% KI)	75,1	68,5 – 81,6	70,3	64,9 – 75,7	0,154
NIHSS bei Aufnahme (Median, Min-Max)	17	13 – 25	14,5	12 - 20	0,080
Ätiologie					
Kardioembolisch	8	61,5	7	38,9	0,285
Mikroangiopathisch	0	0,0	1	5,6	1,000
Arterioarteriel	5	38,5	6	33,3	1,000
Unklar	0	0,0	2	11,1	0,497
Sonstige	0	0,0	2	11,1	0,497

Tabelle 9. Vergleich der Grundcharakteristika zwischen Schlaganfallpatienten mit und ohne Infektion innerhalb der ersten 11 Tag nach Schlaganfall. Patienten mit Infektionen zeigen eine Tendenz zu schwereren Infarkten, gemessen anhand der NIH-Schlaganfall-Skala ($p=0,08$)

3.4.1.2 Vorerkrankungen

Die häufigsten Vorerkrankungen und potentielle Risikofaktoren werden auf Unterschiede geprüft. Bei allen Parametern handelt es sich um dichotome und unverbundene Stichproben. Somit kommt nur der Chi-Quadrat-Test als Analysemethode in Frage.

Wie in **Tabelle 10** zusammengefasst dargestellt, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in den Häufigkeiten von Vorerkrankungen zwischen Patienten mit und ohne Infektion.

Vorerkrankungen	Infektion (N=13)		Keine Infektion (N=18)		P x2
	N	%	N	%	
Vorhofflimmern	6	46,2	8	44,4	1,000
Arterieller Hypertonus	10	76,92	14	77,8	1,000
Diabetes mellitus	4	30,8	9	50,0	0,462
COPD	2	15,4	0	0,0	0,168
Aktueller Nikotinabusus	2	15,4	2	11,1	1,000
Fettstoffwechselstörung	3	23,1	3	16,7	0,676
Tumorerkrankungen	2	15,4	4	22,2	1,000
KHK	4	30,8	3	16,7	0,413
pAVK	0	0,0	1	5,6	1,000
Frühere Schlaganfälle	1	7,7	5	27,8	0,359
Alkoholabusus	0	0,0	3	16,7	0,245

Tabelle 10. Signifikanzanalyse der Häufigkeiten von Vorerkrankungen in Abhängigkeit von Infektionen nach akutem ischämischen Schlaganfall. Es sind keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Vorerkrankungen zwischen Patienten mit und ohne Infektion erkennbar.

3.4.1.3 Aufnahmeparameter

Bei Aufnahme werden Vital- und Laborparameter gemessen. Alle Werte sind kontinuierliche, unverbundene Stichproben. Aufgrund der kleinen Untersuchungspopulation (N=31) wird zunächst überprüft, ob die einzelnen Parameter normalverteilt sind. Bei vorhandener Normalverteilung wird zusätzlich zu dem Mann-Whitney-U-Test (MWU) auch der Students-t-Test angewandt.

Die Vitalparameter sind nach Testung alle normalverteilt. In keinem der beiden Signifikanztests kann ein Unterschied bewiesen werden. Patienten mit Infektion zeigen jedoch eine Tendenz zu höheren Temperaturen ($p=0,097$) bei Aufnahme. Die Blutglukosekonzentration, CRP und die Leukozytenzahl sind nach Testung nicht normalverteilt. Es zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Infektion bei Aufnahme (**Tabelle 11**).

	Infektion (N=13)		Keine Infektion (N=18)		p tTest	p MWU
	\bar{x}	95% KI	\bar{x}	95% KI		
Vitalparameter						
Temperatur [°C]	37,1	36,9 – 37,4	36,9	36,6 – 37,1	0,137	0,097
Herzfrequenz [/min]	68,5	75,0 – 97,9	78,2	70,8 – 85,6	0,186	0,346
RR systolisch [mmHg]	166,3	151,1 – 181,5	159,5	147,4 – 171,6	0,455	0,446
RR diastolisch [mmHg]	82,1	74,4 – 89,7	76,9	67,8 – 86,0	0,386	0,326
Atemfrequenz [/min]	19,3	13,8 – 24,9	22,4	18,4 – 26,4	0,322	0,472
Laborparameter						
Glukose [mg/dl]	143,6	124,6 – 162,7	160,3	128,1 – 192,4		0,781
CRP [mg/dl]	0,988	0,317 – 1,659	1,070	0,420 – 1,720		0,737
Leukozytenzahl [/nl]	9,0	7,6 – 10,4	8,6	7,4 – 9,8		0,594

Tabelle 11. Prüfung auf Unterschiede der bei Aufnahme erhobenen Vital- und Laborparameter zwischen Patienten mit und ohne Infektion. Patienten mit Infektion zeigen eine Tendenz zu höheren Temperaturen ($p=0,097$) nach Schlaganfall.

3.4.1.4 Medizinische Interventionen

Im Folgenden werden die medizinischen Interventionen Magensonde, Blasenkatheter und maschinelle Beatmung auf ihre unterschiedliche Häufigkeit zwischen Patienten mit und ohne Infektion geprüft. Alle Daten sind dichotom und damit nominal skaliert. Angewandt wird der Chi-Quadrat-Test.

Patienten mit Infektion zeigen eine signifikant höhere Rate an maschineller Beatmung (30,8%) im Vergleich zu Patienten ohne Infektion (0%, $p=0,023$). Patienten mit Infektion erhielten häufiger eine künstliche Ernährung mittels Magensonden (84,6% im Vergleich 44,4%, $p=0,032$). Die Einsatzhäufigkeit von Blasenkathetern (100%) bei Patienten mit Infektion unterscheidet sich nicht signifikant von der der Patienten ohne Infektion (83,30%, $p=0,245$, **Tabelle 12**).

Med. Interventionen	Infektion (N=13)		Keine Infektion (N=18)		p x2
	N	%	N	%	
Blasenkatheter	13	100,0	15	83,3	0,245
Magensonde	11	84,6	8	44,4	0,032
Maschinelle Beatmung	4	30,8	0	0,0	0,023

Tabelle 12. Prüfung auf signifikante Unterschiede in der Verwendung von maschineller Beatmung, Magensonde und Blasenkatheter zwischen Patienten mit und ohne Infektion. Patienten mit Infektionen innerhalb der ersten 11 Tage nach Schlaganfall zeigen einen signifikant höheren Einsatz von Magensonde und maschineller Beatmung.

3.4.2 Multivariatanalyse

Die Multivariatanalyse umfasst die Einflussanalyse aller Risikofaktoren auf das Auftreten von Infektionen nach akutem ischämischen Schlaganfall. Es werden alle Einflussfaktoren eingeschlossen, deren beobachteter Unterschied in der Univariatanalyse unter einem Signifikanzniveau von $p < 0,1$ liegt. Dazu gehören die HLA-DR-Expression an Tag 1, 3 und 8, die Schwere des Infarktes, gemessen anhand der NIH-Schlaganfall-Skala, die Körpertemperatur bei Aufnahme, die künstliche Ernährung durch Magensonde und die maschinelle Beatmung.

Auf Basis der binären logistischen Regression wird im Kapitel 3.4.2.1 zunächst das ermittelte Regressionsmodell aufgelistet und seine Vorhersagequalität beurteilt. In Kapitel 3.4.2.2 erfolgt auf Basis einer ROC-Analyse eine Aussage über Sensitivität und Spezifität der ermittelten Prädiktoren für das Eintreten von Infektionen nach Schlaganfall.

3.4.2.1 Regressionsmodelle

Durch verschiedene Selektionsverfahren und Ein- bzw. Ausschlussgrenzen werden verschiedene Modelle berechnet (vgl. Kapitel 2.6.4.2). Die **Tabelle 13** stellt das beste aus der Multivariatanalyse hervorgehende Regressionsmodell und dessen Qualitätskriterien dar. Andere Modelle kommen zu gleichen Ergebnissen oder erfüllen nicht die Qualitätskriterien (z.B. Hosmer-Lemeshow-Test).

Selektionsverfahren/ Roa's efficient scores	Variablen in Regressions- gleichung	Likelihood- Quotient-Test	Hosmer- Lemeshow-Test	Sensitivität / Spezifität [%]
Rückwärtsselektion (Ausschlussgrenze $p=0,1$)	HLA-DR ₁ Magensonde	$p = 0,003$ $p = 0,059$	$p = 0,463$	84,6 78,6

Tabelle 13. Darstellung des aus der Multivariatanalyse hervorgegangenen Regressionsmodells. Die HLA-DR-Expression am Aufnahmetag und der Einsatz der Magensonde reichen aus, das Zielereignis Infektion ausreichend gut vorherzusagen. Jedoch besteht nur HLA-DR₁ den Likelihood-Quotient-Test.

Die Analyse des Regressionsmodells ergibt, dass die HLA-DR-Expression am Aufnahmetag (10-36h nach Schlaganfall) am stärksten prädiktiv für das Eintreten von Infektionen nach akutem Schlaganfall ist. Der Einsatz von Magensonden liegt im Likelihood-Quotient-Test unterhalb des Signifikanzniveaus und trägt damit nicht zu einer Verbesserung des Regressionsmodells bei. HLA-DR₁ zeigt hingegen einen signifikanten Effekt auf die Vorhersagegleichung ($p=0,003$). Der Hosmer-Lemeshow-Test zeigt ebenfalls, dass es sich um ein gutes Vorhersagemodell handelt, da nicht bewiesen werden kann, dass sich die vorhergesagten und die eingetretenen Fälle für Infektion signifikant unterscheiden ($p > 0,05$, vgl. Kapitel 2.6.4.2).

Um Aussagen über das Chancenverhältnis des untersuchten Prädiktors zu machen, bedient man sich des während der Regressionsanalyse durch SPSS ausgegebenen Odds-Ratios. Aufgrund der großen Zahlenunterschiede zwischen dem Immunmarker HLA-DR (Spannweite: 5267 bis 54355 Ak/Zelle) im Vergleich zu anderen unabhängigen Variablen (z.B. NIHSS) ist eine Umformung der HLA-DR-Werte sinnvoll. Alle HLA-DR-Werte werden durch Tausend dividiert. Der neue Wert wird als tHLA-DR bezeichnet. Solch eine Umformung wirkt sich nicht auf die Vorhersagequalität aus, führt aber zu ausgewogeneren Regressionsgleichungen mit übersichtlicheren Koeffizienten.

Wie schon der Likelihood-Quotient-Test anzeigt, ermöglicht nur die HLA-DR-Expression am Tag 1 eine eindeutige Aussage über das Chancenverhältnis, an einer Infektion zu erkranken. Da der Odds-Ratio kleiner als 1 ist, geht eine geringere Expression von HLA-DR mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Der Odds-Ratio von „Einsatz von Magensonden“ beinhaltet den Wert 1 und ermöglicht somit keine Aussagen über einen fördernden oder protektiven Einfluss auf das Eintreten von Infektionen (**Tabelle 14**).

	Odds-Ratio (95%KI)	Likelihood-Quotient-Test
tHLA-DR ₁	0,852 (0,743-0,976)	p = 0,003
Magensonde	0,151 (0,018-1,260)	p = 0,059

Tabelle 14. Darstellung der ermittelten Faktoren nach Multivariatanalyse. Nur HLA-DR erfüllt den Likelihood-Quotient-Test. Da $t\text{HLA-DR}_1 < 1$, kann man schlussfolgern, dass eine geringere HLA-DR-Expression am Aufnahmetag mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergeht. Der Einsatz der Magensonde zeigt keine eindeutige Einflussrichtung auf das Zielereignis Infektion (OR=1 im Konfidenzintervall enthalten). Das bestätigt sich auch im Likelihood-Quotient-Test ($p > 0,05$).

3.4.2.2 ROC-Analyse

In der ROC-Analyse wird die Vorhersagequalität der HLA-DR-Expression am Aufnahmetag in Bezug auf das Eintreten von Infektionen innerhalb der ersten 11. Tage nach ischämischem Schlaganfall beurteilt. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,812 (0,646-0,978, 95% KI). HLA-DR₁ besitzt somit einen hohen prädiktiven Wert für das Eintreten von Infektion innerhalb des Beobachtungszeitraums. Anhand der Koordinaten der ROC-Kurve wird der Schwellenwert ermittelt, der mit einer höchstmöglichen Vorhersagequalität (Summe aus Sensitivität und Spezifität maximal) einhergeht (**Abbildung 19**).

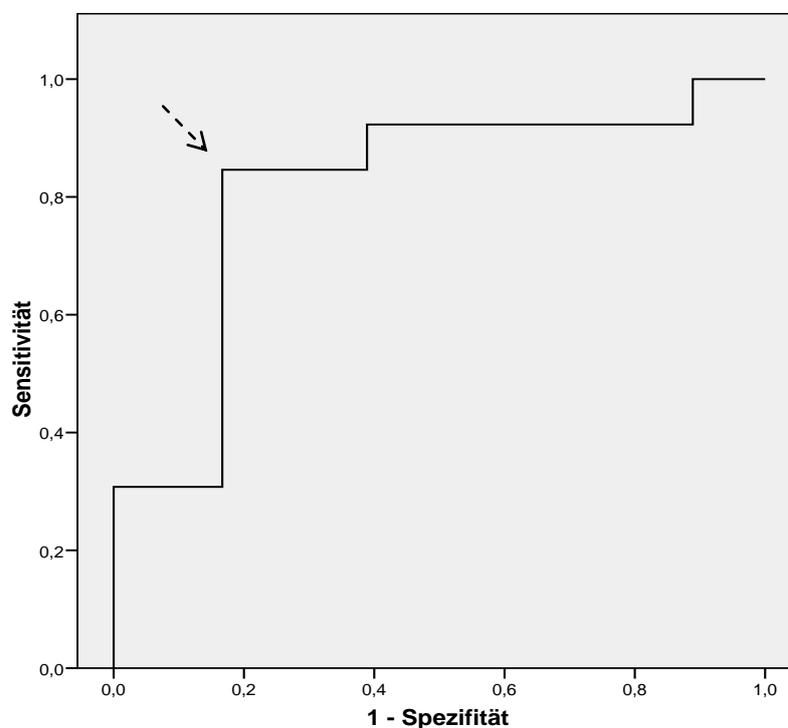


Abbildung 19. Gegenüberstellung von Sensitivität und 1-Spezifitäten der Schätzfunktion für Infektionen in Abhängigkeit verschiedener Cut-off-Punkte von HLA-DR₁. Der Pfeil markiert den Schwellenwert mit der höchsten Summe aus Sensitivität und Spezifität (=20300 Ak/Zelle).

Eine HLA-DR-Expression von rund 20300 Ak/Zelle am Aufnahmetag (vgl. Pfeil in Abb. 19) geht mit einer gleichzeitig hohen Sensitivität (84,6%) und Spezifität (83,3%) einher. Patienten, die unterhalb dieses Grenzwerts liegen, haben ein erhöhtes Infektionsrisiko nach ischämischem Schlaganfall.

Ausgehend von einem Cut-off-Punkt von 20300 Ak/Zelle, haben Patienten unterhalb dieses Grenzwertes ein fast 6faches Risiko (RR), an einer Infektion innerhalb der ersten 11 Tage nach Schlaganfall zu erkranken (**Tabelle 15**).

Cut-off-Punkt für HLA-DR ₁	Infektion N	Keine Infektion N	
Anzahl der Patienten mit < 20300 Ak/Zelle	11	3	14
Anzahl der Patienten mit > 20300 Ak/Zelle	2	15	17
	13	18	31

Tabelle 15. Vier-Feldertafel: Ausgehend von einem Cut-off-Punkt der HLA-DR-Expression von 20300 Ak/Zelle (FACS-Analyse) am Aufnahmetag haben Patienten unterhalb dieses Grenzwertes ein 5,89faches Risiko (RR) an einer Infektion zu erkranken im Vergleich zu Patienten mit einer höheren HLA-DR-Expression.

4 Diskussion

In der Diskussion erfolgt zunächst eine Zusammenfassung der relevanten Studienergebnisse (4.1). Diese beinhalten die Einflussfaktoren für Infektionen nach akutem ischämischen Schlaganfall und deren Folgen auf Morbidität und Letalität. Im Kapitel 4.2 wird die Bedeutung von Komplikationen nach Schlaganfall anhand der Literatur und den Ergebnissen dieser Arbeit diskutiert. Die unterschiedliche Wichtigkeit der Einflussfaktoren für schlaganfallassoziierte Infektionen (SAI) ist Gegenstand des Kapitels 4.3. Des Weiteren erfolgt eine Betrachtung der Vorhersagewerte der ermittelten Einflussfaktoren für SAI (4.4) und deren Relevanz für die Schlaganfalltherapie (4.5). Eine Auswertung der Limitationen und möglicher Fehlerquellen erfolgt in Kapitel 4.6.

4.1 Ergebnisse

In der Univariatanalyse wurden folgende Risikofaktoren für schlaganfallassoziierte Infektionen ermittelt: die HLA-DR-Expression auf Monozyten an Tag 1, 3 und 8 nach Insult, der Einsatz von maschineller Beatmung und nasogastraler Sondenernährung. Patienten mit Infektionen zeigen keine signifikanten Unterschiede bezüglich ihrer Geschlechterverteilung, ihres Alters, der Seite des Infarktes und der Ätiologie des Schlaganfalls im Vergleich zu Patienten ohne Infektion. Patienten mit Infektion zeigen eine Tendenz zu stärkeren neurologischen Einschränkungen (NIHSS) und höheren Körpertemperaturen bei Aufnahme. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den Vorerkrankungen der Patienten. Die Mehrzahl der Infektionen manifestiert sich innerhalb der ersten 5 Tage nach Schlaganfall. Am 11. Tag zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Selbstständigkeit (BI) zugunsten von Patienten ohne Infektion. Patienten mit Infektion zeigen eine erhöhte Letalität nach 6 Monaten (PP-Analyse). Unterschiede in der Morbidität (NIHSS, BI) nach 3 und 6 Monaten erreichen kein Signifikanzniveau, eine Tendenz zu höherer Morbidität bei Patienten mit Infektion ist jedoch erkennbar.

Die Multivariatanalyse dieser Studie ergibt, dass die HLA-DR-Expression auf Monozyten am Aufnahmetag (10-36h) den stärksten Vorhersagewert für das Eintreten von Infektionen innerhalb der ersten 11 Tage nach schwerem ischämischen Schlaganfall (NIHSS > 11) im Stromgebiet der A. cerebri media besitzt. Eine verringerte HLA-DR-Expression, gleichbedeutend mit einer verschlechterten Immunkompetenz, geht demnach mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher.

4.2 Komplikationen nach Schlaganfall

Da die thrombolytische Therapie aufgrund ihres engen Zeitfensters nur bei einem kleinen Prozentsatz der Schlaganfallpatienten eingesetzt werden kann, stellt die intensivmedizinische Basisversorgung auf einer Stroke-Unit den Hauptpfeiler der Schlaganfalltherapie dar (vgl. Kapitel 1.6., S.11). Das Verhindern von lebensgefährlichen Komplikationen zählt zu den bedeutendsten Therapiezielen (Khaja et Grotta 2007). Sie stehen im direkten Zusammenhang zur Morbidität, Letalität und der Länge des stationären Aufenthalts nach akutem Schlaganfall (Heuschmann et al. 2004a, Langhorne et al. 2000). In einer großen epidemiologischen Studie der *German Stroke Registers Study Group* präsentierten mehr als die Hälfte der im Krankenhaus verstorbenen Schlaganfallpatienten mindestens eine Komplikation. Bei 86,6% von ihnen konnte die Todesursache auf mindestens eine der registrierten Komplikationen zurückgeführt werden (Heuschmann et al. 2004a). Die Angaben über die Komplikationsrate reichen von 59% bis 95% innerhalb der ersten 3 Monate nach Schlaganfall (Davenport et al. 1996, Johnston et al. 1998, Langhorne et al. 2000).

Komplikationen spielen jedoch nicht nur in der Akutbehandlung eine große Rolle. Während der Rehabilitation entwickeln bis zu 75% der Schlaganfallpatienten Komplikationen (Roth et al. 2001). Infektionen, muskuloskelettale Schmerzen und Depression haben dabei den größten Anteil. Eine Rehabilitationsbehandlung in spezialisierten Einrichtungen geht mit einer geringeren Inzidenz an lebensbedrohlichen Komplikationen und damit verbundenen Krankenhausaufenthalten einher (Kalra et al. 1995).

Mit 21 bis 61% sind Infektionen die häufigste Komplikation nach Schlaganfall (Übersicht in Harms et al. 2004). In der vorgelegten Arbeit betrug die Infektionsrate mehr als ein Drittel und bestätigt somit diese Erkenntnisse. Die Inzidenz schlaganfallassoziierter Infektionen (SAI) ist höher als bei anderen neurologischen und internistischen Erkrankungen (Davenport et al. 1996). Bakterielle Pneumonien und Harnwegsinfektionen (HWI) bilden davon den größten Anteil (Davenport et al. 1996). Die vorgelegte Arbeit bestätigt das.

Mehrere Studien haben Einflussfaktoren für Morbidität und Letalität nach Schlaganfall untersucht. Im Vergleich zeigen Pneumonien einen größeren Einfluss als HWI (Katzan et al. 2003, Aslanyan et al. 2004). Pneumonie ist die Haupttodesursache nach ischämischem Schlaganfall (31,2%). Fast ein Drittel der Schlaganfallpatienten mit Pneumonie verstirbt während ihres Aufenthalts im Krankenhaus, der Großteil von ihnen (84,4%) an den Folgen der erworbenen Pneumonie (attribuierter Anteil, Heuschmann et al. 2004a). Aktuelle Studien beschäftigen sich mit der Frage nach der Unabhängigkeit ermittelter Einflussfaktoren. Als

unabhängig werden die Faktoren bezeichnet, die in einer Multivariatanalyse unter Einbeziehung aller bekannten Risikofaktoren weiterhin einen statistisch signifikanten Einfluss geltend machen können. Eine Auswertung der GAIN Studie durch Aslanyan et al. ergab, dass Infektionen nach Schlaganfall einen unabhängigen Einfluss auf die Morbidität haben. Pneumonie wurde als unabhängiger Prädiktor für Letalität nach 3 Monaten identifiziert. Alter und Bewusstseinsstörungen gehen mit einer erhöhten Letalität während des stationären Aufenthalts von Schlaganfallpatienten unter thrombolytischer Therapie einher (Heuschmann et al. 2004b).

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen teilweise bisherige Erkenntnisse der Literatur. Patienten mit Infektionen zeigen eine signifikant höhere Letalität nach 6 Monaten (PP-Analyse). Signifikante Morbiditätsunterschiede zu Gunsten der Patienten ohne Infektionen können am Tag 11 nachgewiesen werden (Barthel-Index). Patienten mit Infektionen zeigen eine Tendenz zu schwereren Infarkten (NIHSS am Aufnahmetag). Graphisch sichtbare Morbiditätsunterschiede (NIHSS und BI) nach 3 und 6 Monaten können sich allerdings in der Signifikanzanalyse nicht behaupten. Dies schließt jedoch nicht aus, dass ein Einfluss auf die Morbidität zu diesen Zeitpunkten besteht. Das Studiendesign der PANTHERIS-Studie wurde nicht primär für diese Fragestellung konzipiert (sekundärer Endpunkt), sodass aufgrund der kleinen Studienpopulation mit einem erhöhten β -Fehler (geringe Power) gerechnet werden muss.

Mehre kürzlich veröffentlichte kleinere Studien konnten ebenfalls keinen unabhängigen Einfluss von Infektionen auf die Morbidität und Letalität feststellen (Chamorro et al. 2007, Vargas et al. 2006). In der Studie von Vargas et al. (2006) konnten nur der Grad der neurologischen Einschränkungen (NIHSS) und der Einsatz von Magensonden einen Einfluss auf die Morbidität (mRS > 2) in der Multivariatanalyse geltend machen. Die Studie kritisiert aber selbst, dass andere Faktoren wie zum Beispiel hohes Alter, Immobilität, eingeschränkte Lungenfunktion, Immundepression und Mangelernährung einen Einfluss auf die identifizierten Prädiktoren gehabt haben könnten. Die Multivariatanalyse der ESPIAS-Studie, einer Arbeit zu präventiver Antibiotikatherapie nach Schlaganfall, konnte neben der Schwere des Infarktes (NIHSS) erhöhte Blutkonzentrationen von Normetanephrin, ein Abbauprodukt von Noradrenalin, und IL-6 am Aufnahmetag als unabhängige Prädiktoren für Letalität identifizieren (Chamorro et al. 2006).

4.3 Infektionen nach Schlaganfall

Geht man von den Ergebnissen der *German Stroke Registers Study Group* aus, dass Infektionen einen negativen Einfluss auf die Prognose nach akutem Schlaganfall haben, stellt sich die Frage nach den Risikofaktoren für das Eintreten von Infektionen. Sie zu kennen, würde es

ermöglichen, Risikopatienten rechtzeitig zu identifizieren, deren Behandlung anzupassen und die Morbidität und Letalität zu senken. Viele Einflussfaktoren werden in der Literatur diskutiert und bezüglich ihrer Unabhängigkeit in multivariaten Analyseverfahren überprüft. Die bedeutendsten sind eine veränderte Immunantwort (4.3.1), Aspiration als Folge von Dysphagie (4.3.2), die Verwendung von Magensonden (4.3.3) und die maschinelle Beatmungstherapie nach Intubation (4.3.4).

4.3.1 Immundepression

Nach bisheriger Ansicht der Literatur ist die hohe Pneumonieinzidenz nach Schlaganfall Folge einer Aspiration aufgrund von Dysphagie und Immobilisation (Katzan et al. 2003, Nakajoh et al. 2000, Hilker et al. 2003 uvm.). 40 bis 70% der Schlaganfallpatienten entwickeln eine Dysphagie innerhalb der ersten 3 Tage nach Insult, wovon 40% aspirieren. Obwohl die Aspiration nach Schlaganfall das Pneumonierisiko versiebenfacht (Perry et Love 2003, Marik et Kaplan 2003), kann sie allein nicht die hohe Inzidenz erklären (Perry et Love 2003, Marik 2001).

In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass Schlaganfall zu einer Überaktivierung des Sympathischen Nervensystems und einer Immundepression mit erhöhter Anfälligkeit für bakterielle Infektionen führt (Prass et al. 2003). Eine Ischämie im Stromgebiet der A. cerebri media bei Mäusen fördert das Entstehen von schweren Pneumonien nach Aspiration harmloser Erreger (Prass et al. 2006). Nach Schlaganfall kommt es zu einer Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System (HHNS) und des Sympathischen Nervensystems (SNS). Dadurch wird die zellvermittelte Immunabwehr gestört (Monozytendeaktivierung, Lymphopenie, TH1/TH2-Zell-Shift, vgl. Kapitel 1.5, S.10). Dies hat eine reduzierte frühe T- und NK-Zell-Antwort mit verminderter IFN- γ -Produktion der antibakteriellen Abwehr zur Folge (Prass et al. 2003).

Klinische Studien unterstützen diese Erkenntnisse. Patienten mit Kopfverletzung und schwerem Trauma haben ein erhöhtes Pneumonierisiko (Sirgo et al. 2002). Eine verschlechterte Immunantwort führt bei Hirnverletzung zu einer erhöhten Inzidenz an nosokomialen Infektionen (Dziedzic et al. 2004). Patienten mit Glioblastom zeigen eine Monozytendeaktivierung, welche im Verdacht steht, mitverantwortlich für die hohe Infektionsanfälligkeit dieser Patienten zu sein (Woiciechowsky et al. 1998). Bei Schlaganfallpatienten konnte eine erhöhte Ausschüttung von Zytokinen wie IL-6, IL-10 nachgewiesen werden (Vila et al. 2000, Chamorro et al. 2006). Über das SNS und HHNS kommt es zu einer Ausschüttung von Katecholaminen (Meyer et al. 2001, Chamorro et al. 2007) und Glukokortikoiden (Christensen et al. 2004). Dies führt zu einer T-Helfer-Zell-betonten Lymphozytopenie und funktionellen Deaktivierung von Monozyten

(Häusler et al. 2007, Vogelgesang et al. 2008) und daraus resultierend einem erhöhten Infektionsrisiko und Letalität nach Schlaganfall (Chamorro et al. 2006).

Die Erkenntnisse über die Pathomechanismen des Schlaganfalls, insbesondere dessen Auswirkungen auf das Immunsystem, ermöglichen es, immunologische Parameter auf ihren Vorhersagewert für Infektionen nach ischämischem Schlaganfall zu untersuchen. Die Analyse der ESPIAS-Studie durch Chamorro et al. ergab, dass neben der Schwere des Infarktes (NIHSS) eine erhöhte Monozytenzahl, IL-10 und Metanephrine-Blutkonzentration am Aufnahmetag einen unabhängigen Vorhersagewert für das Infektionsrisiko haben (Chamorro et al. 2006).

Die in dieser Studie erfolgte Auswertung der Placebogruppe der PANTHERIS-Studie kann bestätigen, dass die Immunlage, gemessen anhand der HLA-DR-Expression auf Monozyten, einen hohen prognostischen Wert für das Infektionsrisiko hat. Die HLA-DR-Expression auf Monozyten am Aufnahmetag konnte als unabhängiger Prädiktor für das Eintreten von Infektionen nach schwerem ischämischen Schlaganfall identifiziert werden. Patienten mit Infektion zeigen eine deutliche Abweichung der HLA-DR-Expression vom Referenzbereich innerhalb der ersten 8 Tage nach Schlaganfall. Nach 3 und 6 Monaten hat sich diese jedoch wieder normalisiert. Dies bestätigt die Erkenntnisse über eine in der Akutphase auftretende Immundepression nach ischämischem Schlaganfall.

Rechtshemisphärische Infarkte stehen im Verdacht, einen stärkeren Einfluss auf die sympathischen Funktionen zu besitzen (Sander et al. 2001). Patienten mit rechtshemisphärischen Infarkten zeigen eine erhöhte Aktivität des kardialen Sympathikus, ausgedrückt durch eine verringerte Herzfrequenzvariabilität und ein erhöhtes Risiko eines zerebral verursachten plötzlichen Herztodes (Cheung et al. 2004). Bei gleicher Infarktgröße zeigen rechtsseitige Infarkte stärkere neurologische Einschränkungen im Vergleich zu Patienten mit linkshemisphärischen Schlaganfall (Sander et al. 2001). Bei Schlucktests nach Schlaganfall wurde festgestellt, dass der Großteil der Patienten mit Aspiration einen rechtsseitigen Infarkt erlitten hat (Übersicht in Perry et Love 2001). Ein höherer Sympathikotonus könnte sich über seine absteigenden Bahnen auf das Immunsystem und somit auf die Abwehrfähigkeit des Patienten auswirken. Rechtsseitige Infarkte würden somit mit einer stärkeren Immundepression und höheren Infektionsrate einhergehen. Die Ergebnisse dieser Studie ergeben keine Hinweise für eine Seitendifferenz zwischen Patienten mit und ohne Infektion.

4.3.2 Dysphagie

Patienten mit schwerem akutem Schlaganfall haben ein erhöhtes Aspirationsrisiko aufgrund häufig vorkommender Schluckstörung, Bettlägerigkeit, Bewusstseinsintrübung und verminderten Schutzreflexen. In einer Studie von Ros et al. (2007) wurde Dysphagie als stärkster Prädiktor für nosokomiale Infektionen identifiziert. Die Bewusstseinslage als Risikofaktor für Aspiration ist ebenfalls ein Einflussfaktor für Infektionen nach akutem ischämischen Schlaganfall (Hamidon et al. 2003, Hanchaiphibookkul 2005). In einer Studie von Nakajima et al. (2002) wurden Aspiration und die Schwere des Infarktes als unabhängige Vorhersagewerte für das Eintreten von Atemwegsinfektionen berechnet. Dysphagie als Hauptmechanismus von Aspiration wurde bereits in mehreren Studien als unabhängiger Prädiktor für das Eintreten von Pneumonien identifiziert (Upadaya et al. 2004, Walter et al. 2007, Sellars et al. 2007).

Die Hälfte der Patienten mit Dysphagie nach Schlaganfall aspiriert und ein Drittel entwickelt eine Pneumonie (Doggett et al. 2001). Schlaganfallpatienten mit Dysphagie zeigen eine signifikant erhöhte Letalität nach 3 Monaten (Sharma et al. 2001, Smithard et al. 2007). Das Identifizieren von Patienten mit hohem Aspirationsrisiko und entsprechenden Behandlungskonsequenzen reduziert die Letalität und Morbidität (Smith Hammond et Goldstein 2006, Carnaby et al. 2006). Mehrere Studien haben sich deshalb mit der Erkennung und den Interventionsmöglichkeiten bei Dysphagie beschäftigt: Durch eine routinemäßige Einschätzung der Schluckfähigkeit von Schlaganfallpatienten kann die Dysphagie rechtzeitig erkannt und das Pneumonierisiko gesenkt werden (Hinchey et al. 2005). Einfach durchzuführende Schluckuntersuchungen, sogenannte Bedside-Screening-Tests, können Dysphagie relativ sicher erkennen (Ramsey et al. 2003). Anschließend kann das Aspirationsrisiko durch eine videofluoroskopische Schluckanalyse evaluiert werden und ggf. eine Anpassung der Nahrungskonsistenz und Flüssigkeitsviskosität sowie unterstützende Schlucktechniken oder ein Schlucktraining erfolgen (Hinchey et al. 2005). Eine Schluckanalyse mittels fiberoptischer Endoskopie erzielt ebenfalls sichere Ergebnisse, setzt aber speziell geschultes Personal und entsprechende Ausrüstung voraus (Ramsey et al. 2003).

4.3.3 Magensonde

Um Aspirationspneumonien zu verhindern, wird die Anwendung von Magensonden in der Literatur diskutiert. Es gibt jedoch auch Hinweise, dass der Einsatz von Magensonden das Eintreten von Infektion nach akutem Schlaganfall fördert. Aufgrund dieser gegensätzlichen Ergebnisse ist eine Sondenernährung bisher nicht Teil der Therapieempfehlungen zur Verhinderung von Infektionen.

Fast die Hälfte der Schlaganfallpatienten mit nasogastraler Sondenernährung entwickelt eine Pneumonie (Dziewas et al. 2004). In einer Studie von Nakajoh et al. (2000) wurde gezeigt, dass Schlaganfallpatienten mit leichter oder moderater Dysphagie ein geringes Pneumonierisiko haben, wenn sie mit nasogastraler Sonde ernährt werden. Im Gegensatz dazu haben bettlägerige Patienten mit Magensonde die höchste Pneumonie- und Mortalitätsrate nach Schlaganfall. Patienten mit geringer Mobilität und eingeschränkten Schutzreflexen scheinen demnach nicht von einer Sondenernährung zu profitieren (Hinchey et al. 2005, Nakajoh et al. 2000). Der Einsatz von intermittierender ösophagealer Sondenernährung könnte bei diesen Patienten eine Möglichkeit sein, die Infektionsrate zu senken (Nakajima et al. 2006).

Dennis et al. (2005) untersuchten die Morbidität und Letalität von Schlaganfallpatienten in Abhängigkeit des Zeitpunktes und der Art der gastralen Sondenernährung anhand der FOOD-Studie. Ziel war es, Unterernährung nach Schlaganfall zu verhindern und somit die Prognose zu verbessern. Beim Vergleich zwischen dem frühen Einsatz von Magensonde und deren Vermeidung wurden keine signifikanten Unterschiede in der Morbidität und Letalität gefunden. Allerdings zeigte sich eine Tendenz zu einer geringeren Letalität auf Kosten einer höheren Morbidität bei frühem Beginn der Sondenernährung. Der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zeigte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Pneumonierate, was die Schlussfolgerung nahe legt, dass nasogastrale Ernährung das Eintreten von Infektionen nach Schlaganfall nicht fördert.

Beim Vergleich von nasogastraler Sondenernährung mit Magensonden durch perkutane endoskopische Gastrotomie (PEG) fanden kleine Studien heraus, dass die Sondenernährung durch PEG mit einem besseren Ernährungsstatus und geringerer Letalität bei Schlaganfallpatienten einhergeht (Bath et al. 1999, Kostadima et al. 2005, Hamiddon et al. 2006,). Die Auswertung der FOOD-Studie zeigt jedoch, dass die Morbidität bei PEG-Einsatz signifikant steigt und die Letalität gleich bleibt (Dennis et al. 2005).

Enterale Ernährung, Beatmungstherapie und Kraniotomie sind Risikofaktoren für Pneumonie bei Patienten mit schwerem Trauma (Sirgo et al. 2002). In einer Studie von Vargas et al. (2006) wurde die nasogastrale Sondenernährung als einziger unabhängiger Einflussfaktor für Infektionen nach akutem Schlaganfall in der Multivariatanalyse identifiziert.

Die Univariatanalyse der hier vorgelegten Arbeit identifizierte den Einsatz von nasogastraler Sondenkost als Risikofaktor für Infektion. Der Vergleich des Interventionszeitpunktes zum Auftreten von Infektionen zeigt keinen eindeutigen Hinweis auf eine direkte Einflussnahme von Magensonden auf das Infektionsrisiko. Die Multivariatanalyse ergibt ebenfalls keinen übergeordneten Einfluss auf das Zielereignis. Eine verschlechterte Immunkompetenz, gemessen

anhand der HLA-DR-Expression am Aufnahmetag, zeigt im Vergleich zum Einsatz von Magensonden einen übergeordneten Einfluss auf das Infektionsrisiko.

4.3.4 Maschinelle Beatmung

Die hohe Letalität von 50 bis 90% bei Patienten mit maschineller Beatmung nach akutem Schlaganfall (Übersicht in Rabinstein et Wijdicks 2004) wirft die Frage nach der Wirksamkeit der Beatmungstherapie auf (el-Ad et al. 1996). Die Infektionsrate nach Intubation bei akutem ischämischen Schlaganfall beträgt 59-82% (Upadya et al. 2004, Hilker et al. 2003). Mehrere Studien konnten ein hohes Alter und eine eingeschränkte Bewusstseinslage (GCS < 10) bei Aufnahme als stärkste Prädiktoren für die Letalität nach maschineller Beatmung bei ischämischem Schlaganfall identifizieren (Bushnell et al. 1999, Schielke et al. 2005).

In einer Studie von Rabinstein et Wijdicks (2004) mit einer Pneumonierate von 57% konnte kein Einfluss der Beatmungsdauer und der Infektionsrate auf die Morbidität nachgewiesen werden. Ein Viertel der Überlebenden zeigte ein gutes funktionelles Resultat, gemessen anhand der Glasgow Outcome Scale (GOS 4-5). Dieser Patientenanteil rechtfertigt somit eine maschinelle Beatmungstherapie infolge des ischämischen Schlaganfalls trotz hoher Letalität.

Die Ergebnisse dieser Studie stehen weitgehend im Einklang mit diesen Erkenntnissen. Late-onset-Pneumonien (> 4 Tage nach Krankenhausaufnahme) sind häufig durch Intubation und maschinelle Beatmung verursacht. Die meisten Pneumonien wurden innerhalb der ersten 4 Tage nach Schlaganfall diagnostiziert (early-onset-Pneumonie) und sind somit höchstwahrscheinlich nicht auf die maschinelle Beatmung zurückzuführen. In der Univariateanalyse kann die maschinelle Beatmungstherapie zwar als Risikofaktor für das Eintreten von Infektionen identifiziert werden. Sie kann sich jedoch nicht als unabhängiger Prädiktor in der Regressionsanalyse behaupten. Der Immunstatus, gemessen anhand der HLA-DR-Expression auf Monozyten, zeigt einen höheren Vorhersagewert. Das legt die Schlussfolgerung nahe, dass nicht die maschinelle Beatmungstherapie, sondern ein schlechter Immunstatus ausschlaggebend für das Eintreten von Infektionen nach akutem ischämischen Schlaganfall auf einer Stroke-Unit ist.

4.4 Infektionsrisiko

Die Ergebnisse der Multivariateanalyse ermöglichen Aussagen über den prädiktiven Wert von Einflussfaktoren für schlaganfallassoziierte Infektionen. Die im endgültigen Vorhersagemodell enthaltenen Parameter werden in der Literatur häufig als unabhängige Prädiktoren bezeichnet, da sie allein das Zielereignis ausreichend gut vorhersagen können.

In dieser Studie besitzt der Immunmarker HLA-DR, gemessen am Aufnahmetag, den stärksten prädiktiven Wert für das Zielereignis dieser Studie. Dieser Prädiktor kann jedoch nur im Verhältnis zu den eingeschlossenen Parametern als unabhängig bezeichnet werden. Dazu zählen die HLA-DR-Expression an Tag 1, 3 und 8, die Schwere des Infarktes, gemessen anhand von NIHSS, die Körpertemperatur bei Aufnahme und die medizinischen Interventionen Intubation und Magensonde. Der Einfluss anderer nicht eingeschlossener Faktoren, wie zum Beispiel Dysphagie, kann hier nicht beurteilt werden.

Die HLA-DR-Expression innerhalb der ersten 10-36h ermöglicht zuverlässige Aussagen über das Infektionsrisiko von Patienten nach schwerem ischämischen Schlaganfall. Nach diesem Vorhersagemodell haben Patienten mit einer Expression von weniger als 20300 Antikörpern pro Monozyt ein fast 6fach erhöhtes Risiko an einer Infektion innerhalb der ersten 11 Tage nach Schlaganfall zu erkranken im Vergleich zu Patienten mit einer über diesem Schwellenwert gelegenen HLA-DR-Expression am Aufnahmetag.

4.5 Perspektiven für die Akuttherapie des Schlaganfalls

Das Wissen über die Einflussfaktoren für das Eintreten von Infektionen nach akutem Schlaganfall kann helfen Hochrisikopatienten zu ermitteln, deren medizinische Überwachung zu intensivieren und die Behandlung entsprechend anzupassen.

Es gibt Hinweise dafür, dass die präventive Antibiotikatherapie nach Intubation die Inzidenz von nosokomial erworbenen Pneumonien bei komatösen Patienten nach Kopftrauma und Schlaganfall senkt (Sirvent et al. 1997). Bakterielle Infektionen bei Patienten unter myelosuppressiver Chemotherapie erhöhen die Komplikationsrate und den Einsatz von medizinischen Ressourcen. Dies verlängert den Krankenhausaufenthalt und erhöht die Todesrate (Bucaneve et al. 2005, Tjan-Heijnen et al. 2003). Kürzlich konnten zwei klinische Studien die Wirksamkeit von antimikrobieller Prophylaxe bei Patienten mit Neutropenie nach Chemotherapie nachweisen (Cullen et al. 2005, Bucaneve et al. 2005). In beiden Studien zeigten Patienten unter präventiver Antibiotikatherapie mit Levofloxacin eine geringere Infektionsrate. Die Letalität konnte jedoch nicht signifikant gesenkt werden. Medizinische Leitlinien empfehlen trotzdem eine prophylaktische Antibiotikagabe bei neutropenischen Patienten als Teil der tumorsuppressiven Behandlung (Hughes et al. 2002). Eine Review der Cochrane Collaboration hat die Wirksamkeit von präventiver Antibiotikatherapie gegen Staphylokokken bei Kindern mit Mukoviszidose untersucht. Die Behandlung konnte die Anzahl der Kinder mit positivem Nachweis auf *S. aureus* senken. Die Antibiotikatherapie führte nicht zu einer

Resistenzentwicklung und Besiedlung des Respirationstraktes mit *Pseudomonas aeruginosa*, einem häufigen Pneumonieerreger bei Mukoviszidose (Smyth et Walters 2003).

Diese Erfahrungen, kombiniert mit den Erkenntnissen über die immunologischen Veränderungen nach ischämischem Schlaganfall, führten zu der These, dass eine präventive Antibiotikatherapie (PAT) auch nach Schlaganfall lebensbedrohliche Infektionen verhindern kann. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass die Antibiotikagabe von Moxifloxacin bei Mäusen mit Verschluss der A. cerebri media die Infektionsrate, Morbidität und Letalität senkt (Meisel et al. 2004). Die PANTHERIS-Studie ist die erste Studie, die belegen konnte, dass die PAT auch bei Patienten mit schwerem ischämischen Schlaganfall zu einer Reduktion der Infektionshäufigkeit führt (Harms et al. 2008). Es konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass eine Senkung der Infektionsrate nach Schlaganfall mit einer verminderten Morbidität und Letalität einhergeht (Harms et al. 2008).

Neben der PANTHERIS-Studie hat eine andere Studie die Wirksamkeit von PAT bei akutem Schlaganfall untersucht. Die ESPIAS-Studie behandelte 136 Patienten nach hämorrhagischem oder ischämischem Schlaganfall (NIHSS ≥ 5) mit Levofloxacin. Die Studie musste frühzeitig beendet werden, da die Morbidität und Letalität nicht gesenkt werden konnte und sich in der Behandlungsgruppe sogar ein nichtsignifikanter Anstieg der Mortalität zeigte (24% zu 13% in der Placebogruppe, $p=0.12$, Chamorro et al. 2006). Diese Ergebnisse bestätigen die momentanen Richtlinien, die eine prompte Behandlung von Infektion, nicht aber eine PAT empfehlen. Beim Vergleich beider Studien ergeben sich allerdings Unterschiede, die diese kontroversen Ergebnisse erklären könnten. Ein grundlegender Unterschied ist die Wahl des Antibiotikums (Moxifloxacin vs. Levofloxacin). Moxifloxacin wurde wegen seiner besonders guten Wirksamkeit gegen aerobe Bakterien bei Atemwegsinfektionen gewählt (Bartlett et al. 2000). Lokale epidemiologische Untersuchungen ergaben zudem eine geringe Prävalenz von moxifloxacin-resistenten Erregern wie *Pseudomonas aeruginosa* und MRSA bei Schlaganfallpatienten (Harms et al. 2008). Levofloxacin wurde für die ESPIAS-Studie gewählt, da es eine gute Wirksamkeit gegen häufige Erreger von Atem- und Harnwegsinfektionen zeigte (Chamorro et al. 2005). Die Dosis von 500 mg/d Levofloxacin hingegen könnte nicht ausreichend gewesen sein, da höhere Dosen bei schweren nosokomialen Pneumonien empfohlen werden (Canton et al. 2006). Des Weiteren könnten das kleinere Zeitfenster (12-24h vs. 12-36h nach Insult) und die kürzere Behandlungsdauer der ESPIAS-Studie (3d vs. 5d) die vulnerable Phase nach Schlaganfall nicht genug abgedeckt haben, da sich die Mehrzahl der Infektionen innerhalb der ersten 3 bis 5 Tage nach Schlaganfall manifestiert (Castillo et al. 1998). Die PANTHERIS-Studie schloss nur Patienten mit ischämischen und schwerem (NIHSS > 11)

Schlaganfall ein. Da die Schwere des Infarktes ein Risikofaktor für Infektion ist (Katzan et al. 2003), hatte die Behandlung möglicherweise eine zusätzliche Wirkung bei den Patienten der PANTHERIS-Studie.

Fieber ist mit einer erhöhten Letalität und Morbidität nach Schlaganfall assoziiert (Hajat et al. 2000). In einer kürzlich erschienenen Studie von Schwarz et al. wurde die Wirkung einer präventiven antibiotischen Therapie mit Mezlocillin und Sulbactam auf das Auftreten von Fieber nach Schlaganfall untersucht. Die Fieberhäufigkeit konnte in der Behandlungsgruppe während des Behandlungszeitraums von 4 Tagen signifikant gesenkt werden. Ebenfalls war eine signifikante Senkung der Infektionsrate zum primären Endpunkt nach 10 Tagen nachweisbar (Schwarz et al. 2008). Besonders die Inzidenz von HWI konnte deutlich gesenkt werden. Eine signifikante Auswirkung auf die Inzidenz von Atemwegsinfektionen konnte nicht bewiesen werden. Da Pneumonien im Vergleich zu HWI eine größere Auswirkung auf die Morbidität und Letalität nach Schlaganfall besitzen (Aslanyan et al. 2004), sollten zukünftige Studien besonders die Senkung der Pneumonierate anstreben.

4.6 Limitationen

Die kleine Studienpopulation ist die wesentliche Limitation dieser Studie. Die Größe der Stichprobe, die Ein- und Ausschlusskriterien orientierten sich am primären Endpunkt der PANTHERIS-Studie. Da die untersuchte Fragestellung dieser Arbeit zum sekundären Endpunkt gehört und die Stichprobe relativ klein ist, muss mit einem erhöhten β -Fehler gerechnet werden. Es ist wahrscheinlich, dass einige Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit und ohne Infektion unentdeckt geblieben sind. Nichtsignifikante Ergebnisse dieser Arbeit, wie zum Beispiel die höhere Morbidität bei Patienten mit Infektion nach 3 und 6 Monaten, sind nur begrenzt aussagefähig. Dem entgegen wirken jedoch die hohe Qualität und der prospektive Charakter der erhobenen Daten der PANTHERIS-Studie.

Um Störfaktoren in der Uni- und Multivariatanalyse zu vermeiden, fanden diese auf Basis der Per-Protokoll-Population statt. Es wurden nur Patienten einbezogen, die den primären Endpunkt erreicht haben. Diese Methode arbeitet Unterschiede besser heraus, erschwert jedoch Rückschlüsse auf die Situation unter alltäglichen Bedingungen.

Das Zielereignis Infektionen wurde gemäß der PANTHERIS-Studie beibehalten, obwohl das Eintreten von Pneumonien aufgrund ihres stärkeren Einfluss auf die Prognose von größerem Interesse ist. Grund war, die Anzahl der erreichten Zielereignisse (Infektion) nicht weiter zu verringern und die Power zusätzlich zu verschlechtern. Die Studienergebnisse sind somit nur für

das Eintreten von Infektion aussagefähig. Rückschlüsse auf das Eintreten von Pneumonien nach akutem ischämischen Schlaganfall sind nur hypothetisch möglich.

Im Zuge der PANTHERIS-Studie wurde eine Hochrisikogruppe für Infektionen nach akutem ischämischen Schlaganfall untersucht. Bekannte Risikofaktoren für Infektionen, wie NIHSS und Infarkte im Stromgebiete der MCA, hatten nur eine geringere Chance ihren Einfluss in der Regressionsanalyse zu zeigen. Durch diese Vorselektion hatten eventuell andere Faktoren, wie HLA-DR, eine bessere Chance ihr Gewicht in der Multivariatanalyse zur Geltung zu bringen. Dies muss bei Rückschlüssen auf die Einflussfaktoren für Infektionen nach ischämischem Schlaganfall, unabhängig des Schweregrades und Ischämiegebietes, beachtet werden.

Eine Multivariatanalyse auf der Basis kleiner Studienpopulationen wirkt sich auf die Anzahl der Prädiktoren in der Vorhersagegleichung aus. Abhängig vom Selektionsverfahren müssen häufig viele Parameter in das Regressionsmodell eingeschlossen werden bzw. nur wenige können aus der Gleichung ausgeschlossen werden, ohne die Gütekriterien zu verletzen.

Bei dem berechneten Vorhersagemodell dieser Arbeit hat HLA-DR₁ das Eintreten von Infektionen ausreichend gut vorhergesagt. Dass dies trotz der kleinen Stichprobe möglich ist, spricht für eine zentrale Bedeutung des Immunstatus für das Eintreten von Infektionen nach ischämischem Schlaganfall.

Die in der Literatur häufig gebrauchte Bezeichnung „unabhängiger Prädiktor“ sollte mit Bedacht gebraucht werden. Unabhängige Prädiktoren sind von der Größe der Studienpopulation und den in die Multivariatanalyse einbezogenen Einflussfaktoren abhängig. Nicht eingeschlossene Faktoren können einen übergeordneten Einfluss auf das Regressionsmodell haben und die berechneten unabhängigen Prädiktoren verändern.

Das Auftreten von Dysphagie wurde nicht in die Regressionsanalyse dieser Studien eingeschlossen. Die HLA-DR-Expression kann somit nicht mit Sicherheit als alleiniger unabhängiger Prädiktor für Infektionen nach akutem Schlaganfall bei Hochrisikopatienten bezeichnet werden. Viele Studien haben Dysphagie ebenfalls als unabhängigen Prädiktor für Pneumonien nach Schlaganfall identifiziert. Bisher wurde jedoch keine Studie veröffentlicht, die gleichzeitig den Einfluss von immunologischen Veränderungen und die Störungen des Schluckvorgangs auf das Eintreten von Infektionen nach Schlaganfall untersucht haben. Ein übergeordneter Effekt von Dysphagie auf das Eintreten von Infektion im Vergleich zum Immunstatus und vice versa kann nicht ausgeschlossen werden. Studien mit größerer Patientenzahl und allgemeineren Einschlusskriterien sind notwendig, um zuverlässige Aussagen über die Vorhersagewerte aller bisher bekannten Risikofakten zu ermöglichen.

5 Zusammenfassung

Schlaganfall ist die zweit- bis dritthäufigste Todesursache in den Industrienationen mit einer Letalität von 25%. Die Mehrzahl der Patienten erleidet mindestens eine Komplikation innerhalb der ersten 3 Monate nach Insult. Komplikationen stehen im direkten Zusammenhang mit der Prognose. Deren Verhinderung stellt ein wichtiges Behandlungsziel des Schlaganfalls dar. Neben erhöhtem Hirndruck zählen Infektionen zu den häufigsten schwerwiegenden Komplikationen der Akutphase. Pneumonien bilden den höchsten attribuierten Anteil an der Letalität nach akutem Schlaganfall. Aspiration als Folge von Dysphagie ist ein bedeutender Grund für die hohe Pneumonierate, erklärt diese jedoch nicht vollständig. Experimentelle Daten zeigen, dass eine veränderte Immunantwort das Auftreten von bakteriellen Infektionen nach Insult fördert. Ziel dieser Studie ist es, die Bedeutung des Immunstatus im Vergleich zu anderen Risikofaktoren für das Eintreten von Infektionen nach schwerem ischämischen Schlaganfall zu untersuchen.

Es werden 31 Patienten mit schwerem ischämischen Insult (NIHSS > 11) der MCA untersucht. Alle Patienten entstammen der Placebogruppe der PANTHERIS-Studie, einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten Doppelblind-Studie. In einer Univariateanalyse werden zunächst Risikofaktoren für Infektionen identifiziert und danach in eine multivariate logistische Regressionsanalyse eingeschlossen. Ziel ist es, unabhängige Einflussfaktoren für schlaganfall-assoziierte Infektionen (SAI) zu ermitteln und den stärksten Prädiktor zu bestimmen.

Die Univariateanalyse der Per-Protokoll-Population identifizierte die HLA-DR-Expression auf Monozyten am Aufnahmetag sowie den Einsatz von maschineller Beatmung und nasogastraler Sondenernährung als Risikofaktoren für Infektionen. In der Multivariateanalyse kann eine eingeschränkte Immunkompetenz, gemessen anhand einer verringerten HLA-DR-Expression am Aufnahmetag (10-36h), als stärkster und einziger unabhängiger Prädiktor für SAI bestimmt werden. Patienten mit einer HLA-DR-Expression unterhalb von 20300 Antikörpern pro Monozyt zeigen ein fast 6faches Infektionsrisiko.

Eine schlaganfallbedingte Immundepression, gemessen anhand der HLA-DR-Expression auf Monozyten, stellt einen unabhängigen Prädiktor für das Eintreten von Infektionen nach schwerem ischämischen Schlaganfall im Stromgebiet der MCA dar. Dieser Immunmarker kann Hochrisikopatienten für SAI identifizieren und ist für neue Therapieansätze wie die präventive antibiotische Therapie von begründendem Wert. Größere prospektive Studien sind jedoch notwendig, um besonders den Einfluss von Dysphagie im Vergleich zur Immundepression auf das Infektionsrisiko nach Schlaganfall zu untersuchen.

6 Literatur

- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, 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*. 1993 Jan;24(1):35-41.
- Asadullah K, Woiciechowsky C, Döcke WD, et al. Very low monocytic HLA-DR expression indicates high risk of infection--immunomonitoring for patients after neurosurgery and patients during high dose steroid therapy. *Eur J Emerg Med*. 1995 Dec;2(4):184-90.
- Aslanyan S, Weir CJ, Diener HC, Kaste M, Lees KR; GAIN International Steering Committee and Investigators. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial. *Eur J Neurol*. 2004 Jan;11(1):49-53.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000 Aug;31(2):347-82.
- Bath PM, Bath FJ, Smithard DG. Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000323. Review.
- Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Infection Program. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):977-87.
- Bushnell CD, Phillips-Bute BG, Laskowitz DT, et al. Survival and outcome after endotracheal intubation for acute stroke. *Neurology*. 1999 Apr 22;52(7):1374-81.
- Canton R, Lode H, Graninger W, Milkovich G. Respiratory tract infections: at-risk patients, who are they? Implications for their management with levofloxacin. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Sep;28 Suppl 2:S115-27. Epub 2006 Aug 14. Review.
- Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:2455-2460.
- Carnaby G, Hankey GJ, Pizzi J. Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006 Jan;5(1):31-7.
- Chamorro A, Amaro, S, Vargas M, et al. Catecholamines, infection, and death in acute ischemic stroke *J Neurol Sci*. 2006 Jan;252(1):29-35.
- Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, et al. The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1495-500.
- Chamorro A, Urra X, Planas AM. Infection After Acute Ischemic Stroke: A Manifestation of Brain-Induced Immunodepression. *Stroke* 2007;38:1097-1103.
- Cheung RT, Hachinski V. Cardiac effects of stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2004 Jun;6(3):199-207.

- Christensen H, Boysen G, Johannesen HH. Serum-cortisol reflects severity and mortality in acute stroke. *J Neurol Sci* 2004;217:175-180.
- Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, et al. A. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353:988-98.
- Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications after acute stroke. *Stroke* 1996;27:415-420.
- Dennis MS, Lewis SC, Warlow C, FOOD Trial Collaboration. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:764-772.
- Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, et al. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance. *Stroke*. 2007 Feb;38(2 Suppl):770-3. Review.
- Doggett DL, Tappe KA, Mitchell MD, Chapell R, Coates V, Turkelson CM. Prevention of pneumonia in elderly stroke patients by systematic diagnosis and treatment of dysphagia: an evidence-based comprehensive analysis of the literature. *Dysphagia*. 2001 Fall;16(4):279-95. Review.
- Dziedzic T, Slowik A, Szczudlik A. Nosocomial infections and immunity: lesson from brain-injured patients. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):266-70.
- Dziewas R, Ritter M, Schilling M, et al. Pneumonia in acute stroke patients fed by nasogastric tube. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:852-856.
- El-Ad B, Bornstein NM, Fuchs P, Korczyn AD. Mechanical ventilation in stroke patients--is it worthwhile? *Neurology*. 1996 Sep;47(3):657-9.
- Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol*. 2008 Apr;7(4):341-53. Review.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. Epub 2008 May 6.
- Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, et al; GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol*. 2007 May;6(5):397-406.
- Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-414.
- Hamidon BB, Raymond AA, Norlinah MI, Jefferelli SB. The predictors of early infection after acute ischemic stroke. *Singapore Med J*. 2003;44:344-346.
- Hamidon BB, Abdullah SA, Zawawi MF, et al. A prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with acute dysphagic stroke. *Med J Malaysia*. 2006 Mar;61(1):59-66.

- Hanchaiphiboolkul S. Risk factors for early infection after an acute cerebral infarction. *J Med Assoc Thai.* 2005 Feb;88(2):150-5.
- Haeusler KG, Schmidt WU, Föhring F, et al. Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(1-2):50-8.
- Harms H, Prass K, Dirnagl U, Meisel A. Therapierelevante Pathophysiologie des akuten ischämischen Schlaganfalls. *Akt Neurologie* 2004;31:113-121.
- Harms H, Prass K, Meisel C, et al. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *PLoS ONE.* 2008 May 14;3(5):e2158.
- Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, et al; German Stroke Registers Study Group. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Arch Intern Med.* 2004;164:1761-1768.
- Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Roether J, et al; for the German Stroke Registers Study Group. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA* 2004;292:1831-1838.
- Hilker R, Poetter C, Findeisen N, et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke.* 2003 Apr;34(4):975-81
- Hinchey JA, Shephard T, Furie K, Smith D, Wang D, Tonn S. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke Practice Improvement Network Investigators. Stroke* 2005;36:1972-1976.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34: 730-751.
- Johnston KC, Li JY, Lyden PD, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. *RANTTAS investigators. Stroke* 1998;29:447-453.
- Kalra L, Yu G, Wilson K, Roots P. Medical complications during stroke rehabilitation. *Stroke* 1995;26:990-994.
- Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, Dawson NV, Baker DW. The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology.* 2003 Feb 25; 60(4):620-5.
- Khaja AM, Grotta JC. Established treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet.* 2007 Jan 27;369(9558):319-30.
- Kostadima E, Kaditis AG, Alexopoulos EI, Zakyntinos E, Sfyas D. Early gastrostomy and gastroesophageal reflux. *Clin Nutr.* 2006 Jun;25(3):540. Epub 2006 May 9. No abstract available.
- Langhorne P, Scott DJ, Robertson L, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223-1229.
- Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest* 2003;124:328-336.

- Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001;344:665-671.
- Meisel A, Prass K, Wolf T, Dirnagl U. Pathophysiology of Stroke. *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine* 2nd Edition 2005;10:115-46.
- Meisel C, Prass K, Braun J, et al. Preventive Antibacterial Treatment Improves the General Medical and Neurological Outcome in a Mouse Model of Stroke. *Stroke* 2004;35:2-6.
- Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 2005 Oct;6(10):775-86. Review.
- Mergenthaler P, Dirnagl U, Meisel A. Pathophysiology of Stroke: lessons from animal models. *Metab Brain Dis.* 2004 Dec;19(3-4):151-67.
- Meyer S, Fischer C, Treib J, et al. Autonome und kardiovaskuläre Funktionsstörungen bei akuter zerebraler Ischämie. *Akt Neurol* 2001;28:170-175.
- Nakajima M, Kimura K, Inatomi Y, et al. Intermittent oro-esophageal tube feeding in acute stroke patients – a pilot study. *Acta Neurol Scand* 2006;113:36-39.
- Nakajima M, Watanabe-Hara R, Inatomi Y, et al. Respiratory infectious complications after acute ischemic stroke. *Rinsho Shinkeigaku.* 2002 Oct;42(10):917-21.
- Nakajoh K, Nakagawa T, Sekizawa K, et al. Relation between incidence of pneumonia and protective reflexes in post-stroke patients with oral or tube feeding. *J Intern Med* 2000;247:39-42.
- Perry L, Love CP. Screening for dysphagia and aspiration in acute stroke: a systematic review. *Dysphagia* 2001;16:7-18.
- Prass K, Braun JS, Dirnagl U, Meisel C, Meisel A. Stroke propagates bacterial aspiration to pneumonia in a model of cerebral ischemia. *Stroke.* 2006 Oct;37(10):2607-12. Epub 2006 Aug 31.
- Prass K, Meisel C, Hoflich C, Braun J, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med.* 2003 Sep 1;198(5):725-36. Epub 2003 Aug 25.
- Rabinstein AA, Wijdicks EF. Outcome of survivors of acute stroke who require prolonged ventilatory assistance and tracheostomy. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18(4):325-31.
- Ramsey DJ, Smithard DG, Kalra L. Early assessments of dysphagia and aspiration risk in acute stroke patients. *Stroke.* 2003 May;34(5):1252-7. Epub 2003 Apr 3. Review.
- Ros L, Garcia M, Prat J, et al. Predictors of nosocomial infection in acute stroke. Relation with morbimortality and outcome. *Med Clin (Barc).* 2007 Mar 31;128(12):441-7.
- Roth EJ, Lovell L, Harvey RL, Heinemann AW, Semik P, Diaz S. Incidence of and risk factors for medical complications during stroke rehabilitation. *Stroke* 2001;32:523-529.

- Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation*. 2006 Mar 14;113(10):e409-49.
- Sander D, Winbeck K, Klingelhöfer J, Etgen T, Conrad B. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. *Neurology* 2001;57:833-838.
- Schielke E, Busch MA, Hildenhagen T, et al. Functional, cognitive and emotional long-term outcome of patients with ischemic stroke requiring mechanical ventilation. *J Neurol*. 2005 Jun;252(6):648-54. Epub 2005 Mar 7.
- Schwarz S, Al-Shajlawi F, Sick C, Meairs S, Hennerici MG. Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim infection in stroke study (MISS). *Stroke*. 2008 Apr;39(4):1220-7.
- Sellars C, Bowie L, Bagg J, et al. Risk factors for chest infection in acute stroke: a prospective cohort study. *Stroke*. 2007 Aug;38(8):2284-91. Epub 2007 Jun 14.
- Sharma JC, Fletcher S, Vassallo M, Ross I. What influences outcome of stroke--pyrexia or dysphagia? *Int J Clin Pract*. 2001 Jan-Feb;55(1):17-20.
- Sirgo G, Bodí M, Díaz E, Rello J. Pneumonia in head-injured and severe trauma patients. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;23:435-441.
- Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, et al. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 May;155(5):1729-34
- Smith Hammond CA, Goldstein LB. Cough and aspiration of food and liquids due to oral-pharyngeal dysphagia: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006 Jan;129(1 Suppl):154S-168S. Review
- Smithard DG, Smeeton NC, Wolfe CD. Long-term outcome after stroke: does dysphagia matter? *Age Ageing*. 2007 Jan;36(1):90-4. Epub 2006 Dec 15.
- Smyth A, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD001912. Review.
- Tjan-Heijnen VC, Caleo S, Postmus PE, et al; European Organisation for Research Treatment of Cancer-Lung Cancer Group and Health Economics Unit. Economic evaluation of antibiotic prophylaxis in small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study (08923). *Ann Oncol*. 2003 Feb;14(2):248-57.
- Upadya A, Thorevska N, Sena KN, Manthous C, Amoateng-Adjepong Y. Predictors and consequences of pneumonia in critically ill patients with stroke. *J Crit Care*. 2004 Mar;19(1):16-22.

- Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007 Mar;6(3):215-22.
- Vargas M, Horcajada JP, Obach V, et al. Clinical consequences of infection in patients with acute stroke: Is it prime time for further antibiotic trials?. *Stroke* 2006;37:461-465.
- Vila N, Castillo J, Antonio D, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:2325-2329.
- Vogelgesang A, Grunwald U, Langner S, et al. Analysis of lymphocyte subsets in patients with stroke and their influence on infection after stroke. *Stroke.* 2008 Jan;39(1):237-41.
- Walter U, Knoblich R, Steinhagen V, Donat M, Benecke R, Kloth A. Predictors of pneumonia in acute stroke patients admitted to a neurological intensive care unit. *J Neurol.* 2007 Mar 14.
- Weimar C, Roth MP, Zillessen G, et al. Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol.* 2002;48(3):133-40.
- Woiciechowsky C, Asadullah K, Nestler D, et al. Diminished monocytic HLA-DR expression and ex vivo cytokine secretion capacity in patients with glioblastoma: effect of tumor extirpation. *J Neuroimmunol.* 1998 Apr 15;84(2):164-71.
- Zolldann D, Spitzer C, Häfner H, et al. Surveillance of nosocomial infections in a neurologic intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:726-731.

7 Veröffentlichung

Harms H, Prass K, Meisel C, Klehmet J, Rogge W, Drenckhahn C, Göhler J, Bereswill S, Göbel U, Wernecke KD, Wolf T, Arnold G, Halle E, Volk HD, Dirnagl U, Meisel A. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. PLoS ONE. 2008 May 14;3(5):e2158.

Danksagung

Für die stabilisierende Unterstützung während meines Studiums und für das Vorleben einer ausdauernden und problemorientierten Arbeitsweise, die mir das Schreiben dieser Dissertation ermöglichte, danke ich meinen Eltern.

Ich danke Herrn Prof. Andreas Meisel für das Vertrauen in meine Leistungsfähigkeit und die ständige fachliche und motivationale Anregung. Ganz besonders möchte ich die stetige Erreichbarkeit bei Fragen und Problemen sowie die hilfreichen Hinweise von Prof. Meisel dankbar hervorheben.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Dr. Neumann für seine hilfreiche Unterstützung zur Klärung statistischer Fragen, die sich in einem relativ leicht verständlichen Methodik- und Ergebnisteil widerspiegeln sollte.

Curriculum vitae

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

Selbständigkeitserklärung

Ich, Jos Göhler erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift zum Thema *Identifizierung von Risikofaktoren für Schlaganfallassoziierte Infektionen anhand der PANTHERIS-Studie* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift