

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Klinikum Großhadern

Direktor: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**Monitoring der Atemfunktion mittels Kapnometrie  
bei Patienten mit akutem ischämischen Hirninfarkt**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Oleg Rud

aus Orenburg

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Andreas Bender

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Rainer Kozlik-Feldmann

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Andreas Bender

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.2010

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>1.</b>  | <b><i>Einleitung</i></b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>1.1</b> | <b>Definition und Epidemiologie des Schlaganfalls</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>1.2</b> | <b>Arten des Schlaganfalls</b> .....  | <b>6</b>  |
| 1.2.1      | Pathopsysiologie des ischämischen Schlaganfalls. Penumbra .....   | 6         |
| 1.2.2      | Akute intrazerebrale Blutung.....   | 8         |
| 1.2.3      | Subarachnoidale Blutung.....  | 9         |
| <b>1.3</b> | <b>Physiologie und Pathophysiologie des Kohlenstoffdioxids (CO<sub>2</sub>) im menschlichen Körper.</b> .....       | <b>10</b> |
| 1.3.1      | CO <sub>2</sub> Produktion im Gewebe und Transport im menschlichen Blut.....  | 10        |
| 1.3.2      | Gasaustausch in der Lunge .....   | 11        |
| 1.3.3      | Ventilation .....   | 12        |
| 1.3.4      | Perfusion.....  | 14        |
| 1.3.5      | Diffusion.....  | 15        |
| 1.3.6      | Ventilations-Perfusions-Verhältnis .....  | 17        |
| 1.3.7      | Zusammenhang zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (EtpCO <sub>2</sub> ) ..... | 17        |
| 1.3.8      | CO <sub>2</sub> im zerebralen Blutfluss. Autoregulation .....   | 18        |
| 1.3.9      | CO <sub>2</sub> -Schwankungen bei Schlaganfall .....  | 19        |
| <b>1.4</b> | <b>Endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Messung</b> .....   | <b>20</b> |
| 1.4.1      | Kapnometrie .....   | 20        |
| 1.4.2      | Wichtigste Messverfahren der Kapnometrie .....  | 21        |
| <b>2</b>   | <b><i>Patienten und Methoden</i></b> .....  | <b>23</b> |
| <b>2.1</b> | <b>Patienten</b> .....  | <b>23</b> |
| <b>2.2</b> | <b>Ein- und Ausschlusskriterien</b> .....   | <b>24</b> |
| <b>2.3</b> | <b>Datenerhebung</b> .....  | <b>24</b> |
| 2.3.1      | Respiratorischen Daten.....   | 24        |
| 2.3.2      | Kontrollparameter.....  | 28        |
| 2.3.3      | Klinische Daten .....   | 28        |
| 2.3.4      | Labor.....  | 31        |
| 2.3.5      | Krankheitsverlauf .....   | 32        |
| 2.3.6      | Aufteilung der Patienten mit akutem Schlaganfall in weitere Gruppen..   | 32        |
| <b>2.4</b> | <b>Statistik</b> .....  | <b>32</b> |
| 2.4.1      | Hypothesen .....  | 32        |
| 2.4.2      | Deskriptive Statistik .....   | 33        |
| 2.4.3      | Gruppenvergleich .....  | 33        |
| 2.4.4      | Korrelationsanalyse .....   | 34        |
| <b>3</b>   | <b><i>Ergebnisse</i></b> .....  | <b>34</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Ausschlüsse</b> .....  | <b>34</b> |
| <b>3.2</b> | <b>Deskriptive Statistik</b> .....  | <b>34</b> |
| 3.2.1      | Demographische Daten.....   | 35        |
| 3.2.2      | Ventilation .....   | 36        |
| 3.2.3      | Parameter der respiratorischen Funktion.....  | 38        |
| 3.2.4      | Neurologische Indices .....   | 39        |
| 3.2.5      | Entzündungswerte .....  | 40        |
| 3.2.6      | Marker neurologischer Schädigung.....   | 41        |
| 3.2.7      | Krankheitsverlauf .....   | 41        |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>3.3</b> | <b>Korrelationsanalyse.....</b>   | <b>42</b> |
| 3.3.1      | Korrelation zwischen Alter und Ventilation.....   | 42        |
| 3.3.2      | Korrelation zwischen Ventilationswerten und neurologischen Indices .                          | 43        |
| 3.3.3      | Korrelationsanalyse der respiratorischen Funktion .....                                       | 46        |
| 3.3.4      | Korrelationsanalyse zwischen Ventilations- und Entzündungswerten....                          | 46        |
| 3.3.5      | Korrelation zwischen Marker für neurologische Schädigung und<br>Ventilation .....             | 47        |
| 3.3.6      | Korrelation zwischen Ventilationswerten und Dauer des Klinik- bzw.<br>Reha-Aufenthaltes ..... | 47        |
| <b>4</b>   | <b>Diskussion.....</b>  | <b>49</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Interpretation der Ergebnisse vor dem Hintergrund des angewandten<br/>Verfahrens.....</b>  | <b>49</b> |
| <b>4.2</b> | <b>Diskussion der Ergebnisse .....</b>  | <b>50</b> |
| 4.2.1      | Ventilation .....   | 50        |
| 4.2.2      | Korrelation zwischen Ventilation und Patientenalter.....                                      | 50        |
| 4.2.3      | Zusammenhang zwischen Ventilation und neurologischen Indices.....                             | 51        |
| 4.2.4      | Korrelation zwischen Ventilation und Entzündungswerten. ....                                  | 52        |
| 4.2.5      | Marker für neurologische Schädigung .....   | 53        |
| 4.2.6      | Zusammenhang zwischen Ventilation und Liegedauer in der Klinik bzw.<br>Reha                   | 53        |
| <b>5</b>   | <b>Zusammenfassung.....</b>   | <b>54</b> |

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition und Epidemiologie des Schlaganfalls

Die Weltgesundheitsorganisation definiert den Schlaganfall als „sich rasch entwickelnde klinische Zeichen einer fokalen oder globalen Funktionsstörung, die mehr als 24 Stunden bestehen oder zum Tode führen und für deren Ursprung keine anderen als vaskuläre Ursachen gefunden werden können“<sup>1</sup>.

Schlaganfälle werden unterschieden in ischämische Schlaganfälle und Hirnblutungen.

Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Schlaganfalls sind:

- erbliche Disposition, erhöhtes Alter, ethnische Herkunft (unbeeinflussbare Faktoren)
- Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Rauchen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas, Hypercholesterinämie, verminderte körperliche Aktivität, Ernährung und Stress (beeinflussbare Faktoren).<sup>2</sup>

Nach einer Studie des National Heart Lung and Blood Institute aus den USA entstehen 83% der untersuchten neu aufgetretenen Schlaganfälle durch eine zerebrale Ischämie auf dem Boden von Thrombosen, kardiogenen Embolien, Hirnvenen- bzw. Sinusvenenthrombosen sowie Vaskulitiden. Intrazerebrale Blutungen (ICB) haben einen Anteil von 10% und subarachnoidale Blutungen von 7% an allen Schlaganfällen.<sup>3</sup>

Detaillierte epidemiologische Daten zum Schlaganfall sind vorwiegend aus den USA vorhanden.

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in den USA, nach den Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen. Im Jahr 2007 erlitt dort durchschnittlich alle 40 Sekunden eine Person einen Schlaganfall. Diese Krankheit war mit circa 600.000 Erst- und 180.000 Rezidivfällen, einer Prävalenz von 4,6% sowie mit 150.074 Verstorbenen in Statistiken vertreten. Die Inzidenz liegt bei 308/100.000 bei 60- bis 64-jährigen und bei 1300/100.000 bei über 75-jährigen. Die Geschlechtsverteilung ändert sich mit dem Alter: In der Altersgruppe der 55- bis 64-jährigen sind mehr Männer betroffen, in der Gruppe der über 75-jährigen mehr Frauen.<sup>4 5</sup>

Aus der Framingham Heart Study geht hervor, dass 15-30% der Überlebenden eines Schlaganfalls in den USA trotz neurologischer Rehabilitation mit permanenten Behinderungen der motorischen und sprachlichen Leistungen zu kämpfen haben. 8-12 % der ischämischen Schlaganfälle und 27-38 % der Hirnblutungen führen innerhalb der ersten 30 Tage zum Tod.<sup>6 7</sup> Der Schlaganfall ist damit in den USA die häufigste Ursache für Behinderungen im hohen Alter.<sup>8</sup>

Die volkswirtschaftliche und gesundheitspolitische Bedeutung von ischämischen Hirninfarkten sind somit erheblich.

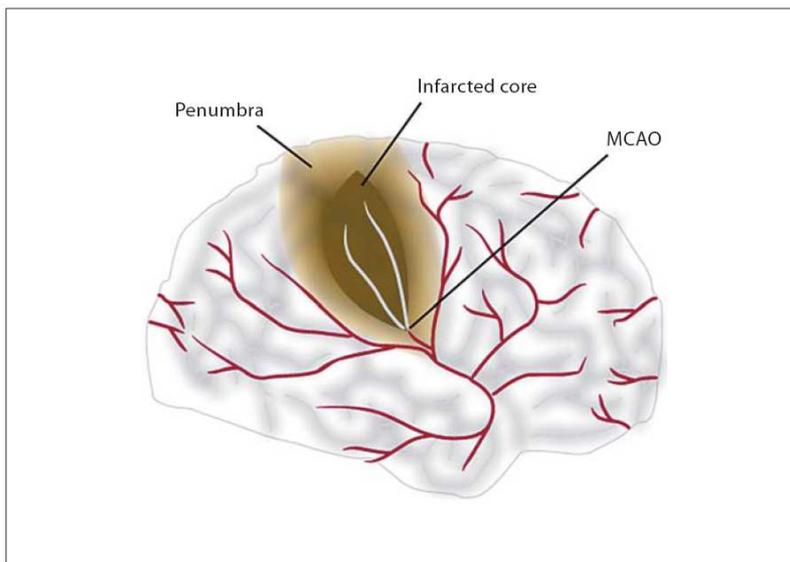
## **1.2 Arten des Schlaganfalls**

### **1.2.1 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls. Das Penumbra-Konzept.**

Beim ischämischen Hirninfarkt führt der Gefäßverschluss zu einer Minderversorgung des korrespondierenden Gefäßterritoriums mit Sauerstoff und Glukose. Reicht die Energie zur Aufrechterhaltung des neuronalen Strukturstoffwechsels nicht mehr aus, gehen die betroffenen Zellen zu Grunde.

Die Penumbra ist ein Gebiet um den Kernbereich des Infarkts mit potentiell überlebensfähigem Hirngewebe, in dem die elektrische Aktivität erhalten bleibt und die Blutstromgeschwindigkeit für einen bestimmten Grad der neuronalen Funktion und Membranintegrität ausreicht.<sup>9</sup> Während der zentrale Bezirk relativ schnell abstirbt, ist in der Penumbra zwar der Funktionsstoffwechsel erloschen, der Strukturstoffwechsel der Zellen ist aber noch erhalten<sup>10</sup> (Abb. 1.1).

Verschiedene Gehirnbereiche haben eine unterschiedliche Vulnerabilität gegenüber ischämischen Ereignissen. Während es einige Hirnregionen gibt, in denen sich resistente Neurone nach akuten Schlaganfällen erholen und dann überleben (z. B. im Kortex), werden in anderen selektiv vulnerable Neurone geschädigt und sterben auch nach einsetzender Perfusion ab(z. B einige Regionen im Hippocampus).<sup>11 12</sup> Das Überleben einer Zelle hängt insbesondere von der Schwere und von der Dauer des ischämischen Ereignisses ab.<sup>13</sup>



*Abbildung 1.1: Eine Zerebrale Ischämie führt zu einem schnellen Zelltod im Kernbereich des Infarkts (Infarcted Core) innerhalb des unmittelbaren Versorgungsbereichs der verschlossenen Arterie, gefolgt von weniger schwerer Infarzierung in der Penumbra, in der Zellen auch Stunden nach dem Ereignis noch überleben können. MCAO= Middle cerebral artery occlusion (Verschluss der Arteria cerebri media). (Mitsios N., et al., Pathophysiology of Acute Ischemic Stroke: An Analysis of Common Signalling Mechanisms and Identification of New Molecular Targets. Pathobiology. 2006. 73: S. 160).*

Das Endvolumen des Hirninfarkts wird durch das Überleben der Penumbra bestimmt. Der Grad des neuronalen Funktionsverlustes ist direkt proportional zum Grad der Blutflussreduktion.<sup>14</sup>

Zur Penumbra gehören sowohl Areale, die sich spontan erholen als auch Areale, in denen es zu irreversiblen Veränderungen kommt.<sup>15</sup> Nach einem ischämischen Ereignis im Gehirn wird das Kerngebiet des Infarkts mit  $\leq 10\text{-}12$  ml/ 100 g/ min perfundiert. Der ischämische Bereich rund um Kernbereich (umgeben von der Penumbra) wird mit 18-20 ml/ 100 g/ min hypoperfundiert mit dem Risiko, innerhalb von Stunden abzusterben und somit das Infarktvolume zu vergrößern.

Neuronen in der Penumbra sind zwar meistens nicht voll funktionsfähig (Unterschreitung des Funktionsstoffwechsels), können aber überleben, wenn die Ischämiezeit möglichst kurz ist. Wenn der Blutfluss jedoch unter 10-15 ml/ 100 g/ min abfällt ((Unterschreiten des Sturkurstoffwechsels), sterben die betroffenen Zellen

irreversibel ab. Aktuelle Untersuchungen belegen, dass eine nicht unerhebliche Anzahl der Neuronen in Penumbra durch Induktion der Apoptose zugrunde geht.<sup>16 17</sup>

Die Höhe des Blutflusses, der die notwendigen Bedingungen für die Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase schafft, ist der wichtigste Faktor für die Infarktausdehnung. Das Konzept der Penumbra wurde durch klinische Studien bestätigt, in denen eine thrombolytische Behandlung zur Reperfusion des ischämischen Areals und zu einer Verringerung des Infarktolumens führte.<sup>18 19</sup>

Die Gewährleistung eines ausreichenden Blutflusses in der Penumbra ist somit das wichtigste Ziel in der Behandlung eines akuten Schlaganfalls, da sie den Gewebsschaden zeitabhängig verringern kann.

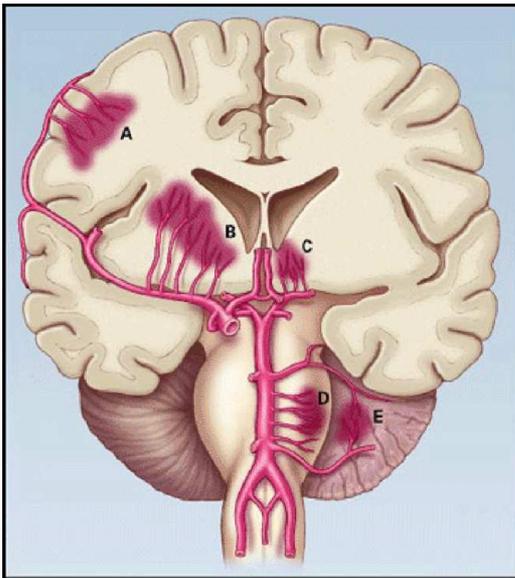
## **1.2.2 Akute intrazerebrale Blutung**

Akute intrazerebrale Blutungen machen ca. 15 % aller Schlaganfälle aus und gehören mit einer Mortalitätsrate von etwa 44%-50% zu den gefährlichsten neurologischen Krankheitsbildern.<sup>20</sup> Bei Rauchern liegt das Risiko für eine intrazerebrale Blutung 3-4 Mal höher als bei Nichtrauchern.<sup>21</sup> Alkohol, Diabetes mellitus, männliches Geschlecht und niedriges Serumcholesterin sind weitere Risikofaktoren.

Bei einer nicht-traumatischen intrazerebralen Blutung unterscheidet man zwischen primären und sekundären Blutungen. Arterielle Hypertonie, Arteriosklerose oder Amyloidangiopathie verursachen primäre Blutungen und sind verantwortlich für etwa 78%-88% aller intrazerebralen Blutungen.<sup>22</sup>

Arterio-venöse Missbildungen, Aneurysmen, Neoplasien, tiefe Angiome und Koagulopathien führen zu den so genannten sekundären Blutungen.

Die Ätiologie einer Blutung ist ein entscheidender Faktor für ihre Lokalisation. So führt eine Amyloidangiopathie meist zu Blutungen in der weißen Substanz oder in kortikalen Regionen mit größerer Entfernung von Zirkulus arteriosus Willisii.



*Abbildung 1.2:* Die Abbildung zeigt die typische Lokalisation der jeweiligen Ursachen intrazerebraler Blutungen (A-E), nämlich die Nähe zu den arteriellen Hochdruckgefäßen. A- lobäre; B-basalganglien; C- thalamische; D- pontine; E- zerebelläre Blutung. (Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;344:1450–60).

Klinische Manifestationen einer intrazerebralen Blutung reichen von asymptomatisch bis tödlich. Die meisten Patienten erholen sich sehr gut, wenn das Einblutungsvolumen weniger als 10 ml. beträgt. Einblutungen, die größer als 60 ml. sind, haben eine Mortalitätsrate von über 90%.<sup>23</sup>

### 1.2.3 Subarachnoidale Blutung

Man unterscheidet spontane und traumatische subarachnoidale Blutungen.<sup>24</sup> Traumatisch-bedingte subarachnoidale Blutungen treten bei ca. 33-60% aller Gehirnverletzungen auf.<sup>25</sup> Spontane subarachnoidale Blutungen machen ca. 5%-7% aller Schlaganfälle aus.<sup>26</sup> Nach einer Aneurysmablutung sterben ca. 30% der Patienten an der initialen Blutung, ca. 10% durch eine erneute Blutung und ca. 10% in den folgenden Wochen an den Folgen eines zerebralen Vasospasmus.<sup>27 28</sup>

Durch die Blutung kommt es zu einem Anstieg des intrazerebralen Druckes (ICP) und in der Folge zu einer Reduktion des zerebralen Blutflusses.<sup>29 30</sup>

Die Reduktion des Sauerstoffmetabolismus fällt im Vergleich zu Reduktion des zerebralen Blutflusses stärker aus. Dies kann zu einer Entkopplung zwischen zerebralem Blutfluss und Metabolismus führen.<sup>31</sup> Der arterio-venöse Sauerstoffunterschied wird kleiner und die zerebrale Gefäß-Autoregulation kann selbst bei kleineren Blutungen gestört sein.

Das Ansprechen der zerebralen Gefäße auf Änderungen des arteriellen CO<sub>2</sub>-Gehaltes verringert sich zwar auch, bleibt aber im Gegensatz dazu häufiger erhalten.<sup>32</sup> Die Fähigkeit zur Selbstregulation und das Ansprechen auf CO<sub>2</sub> sind vor allem bei schwerer Azidose beeinträchtigt.<sup>33 34</sup>

Folgende Faktoren beeinflussen das Ausmaß der Schädigung der initialen Blutung einer SAB: erhöhter ICP, Abfall des kortikalen Blutflusses und des zerebralen Perfusionsdruckes, Störungen der Blut-Hirn-Schranke, Hirnschwellung, akuter Vasospasmus und Dysfunktion der Autoregulation. Das Zusammenspiel dieser Faktoren innerhalb der ersten 48 Stunden nach einer SAB bestimmt das Ausmaß der frühen Gehirnschädigung.<sup>35</sup>

### **1.3 Physiologie und Pathophysiologie des Kohlenstoffdioxids (CO<sub>2</sub>) im menschlichen Körper.**

#### **1.3.1 CO<sub>2</sub> Produktion im Gewebe und Transport im menschlichen Blut**

Zellen des menschlichen Organismus benötigen zu Durchführung ihrer spezifischen Aufgaben sowie zu Aufrechterhaltung ihrer Struktur eine bestimmte Energiemenge. Durch den oxidativen Abbau von Fetten, Kohlenhydraten und Eiweißen gewinnt die Zelle unter Anwesenheit von Sauerstoff (O<sub>2</sub>) ihre Energie.<sup>36</sup> Das Blut transportiert das dabei anfallende Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>) aus dem Gewebe zu den Ausscheidungsorten (Lunge und Nieren).

Der Transport von CO<sub>2</sub> erfolgt auf drei Wegen:

Der größte Teil des entstandenen Kohlenstoffdioxids wird als Bikarbonat( $\text{HCO}_3^-$ ) transportiert: <sup>37</sup>

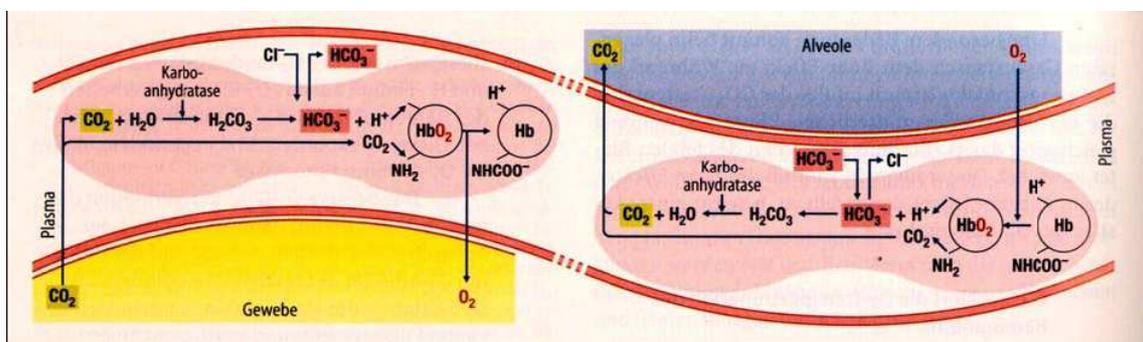


Diese Reaktion läuft in Plasma nur langsam ab, im Erythrozyten dagegen mit einer etwa 10000mal größeren Geschwindigkeit. <sup>38 39</sup>  $\text{HCO}_3^-$  diffundiert im Austausch gegen Chlorid ins Blut. Die zurückbleibenden Wasserstoffionen binden sich an Hämoglobin. In der Lunge verläuft diese Reaktion in die entgegengesetzte Richtung, so dass  $\text{CO}_2$  freigesetzt wird (Abb. 1.3).

Eine weitere Möglichkeit der  $\text{CO}_2$ -Bindung besteht in der direkten Anlagerung an die Eiweißkomponente des Hämoglobins. Die Reaktion findet an den Aminogruppen statt, die mit dem  $\text{CO}_2$  eine Karbaminoverbindung (Karbamat) bilden:



Das Reaktionsprodukt wird als Karbaminohämoglobin oder abgekürzt als Karbhämoglobin bezeichnet.



*Abbildung 1.3: Chemische Reaktionen im Erythrozyten beim Gasaustausch im Gewebe (links) oder in der Lunge (rechts). Aus Schmidt, Thews. Physiologie des Menschen. 27. Auflage, 1997. S. 614.*

Zusätzlich kann ein geringer Teil des anfallenden  $\text{CO}_2$  physikalisch gelöst transportiert werden.

### 1.3.2 Gasaustausch in der Lunge

Der pulmonale Gasaustausch wird von der Ventilation, Perfusion und Diffusion bestimmt. In der Umgebungsluft sind ca. 21% O<sub>2</sub>, ca. 70% Stickstoff (N<sub>2</sub>), 0,03% CO<sub>2</sub> sowie einige weitere Gase in geringen Mengen enthalten.

Der O<sub>2</sub> wird durch aktive Inspiration dem Alveolarraum zur Verfügung gestellt. Hier findet die Diffusion von O<sub>2</sub> in die Blutbahn und von CO<sub>2</sub> aus der Blutbahn in die Alveolen statt. Im arteriellen System wird O<sub>2</sub> aus der Lunge ins Gewebe transportiert. In den Kapillaren findet ein Austausch statt: O<sub>2</sub> wird ins Gewebe aufgenommen und das durch den Metabolismus entstandene CO<sub>2</sub> wird ins Blut aufgenommen. Das CO<sub>2</sub> wird über das venöse System in die Lunge transportiert und aus dem Körper eliminiert.<sup>40</sup>

### **1.3.3 Ventilation**

Der menschliche Körper benötigt in Ruhe ein Atemzeitvolumen (VE) von ca. 7,5 Liter. Dieses Volumen ist ein Produkt aus Atemzugvolumen (AZV) und Atemfrequenz/Minute (f).

$$\mathbf{VE=AZV*f}$$

Das Atemzugvolumen setzt sich aus alveolarer Ventilation (VA) und der Totraumventilation (VD) zusammen.

$$\mathbf{AZV=VA+VD}$$

Der Totraum besteht aus einem anatomischen (VDa) und einem physiologischen (VDp) Anteil.

$$\mathbf{VD=VDa+VDp}$$

Mundhöhle, Trachea, Bronchien und Bronchiolen bis zum Bronchiolus terminalis bilden den anatomischen Totraum.<sup>41</sup> Das Volumen des Totraums hängt von der Körpergröße und der Körperposition ab. Für eine sitzende Person gilt die Regel, dass die Größe des Totraums (in ml.) dem zweifachen Körpergewicht (in kg.) entspricht. Das Totraumvolumen des Erwachsenen beträgt somit etwa 150 ml. Bei einer tiefen Inspiration vergrößert sich dieser Wert, da mit der zusätzlichen Erweiterung des Thoraxraumes auch die Bronchien und Bronchiolen stärker gedehnt werden.

Vom anatomischen unterscheidet sich der physiologische Totraum dadurch, dass ihm außer den zuleitenden Atemwegen auch noch diejenigen Alveolarräume zugerechnet werden, die zwar belüftet, aber nicht durchblutet werden. Die Zahl solcher Alveolen ist bei einem Lungengesunden gering. Für den Gesunden stimmen daher die Volumina des anatomischen und physiologischen Totraums fast überein.<sup>42</sup>

Bei erhöhtem Stoffwechsel benötigt der Körper vermehrt  $O_2$ . Durch die Erhöhung des Atemminutenvolumens versucht der Organismus den gesteigerten Sauerstoffbedarf auszugleichen.

Es gibt für den Organismus grundsätzlich zwei Möglichkeiten das Atemzeitvolumen zu steigern. Dies geschieht entweder durch die Erhöhung der Atemfrequenz oder/bzw. durch die Steigerung des Atemzeitvolumens.

Erhöht sich das AZV, gelangt die vermehrt eingeatmete Luft in die vorher nicht bzw. schlecht ventilerten Alveolen und nimmt dort aktiv am Gasaustausch teil. Steigert sich nur die Atemfrequenz, die beim Lungengesunden unter Ruhebedingungen bei 10-20 Atemzügen pro Minute liegt, ohne Steigerung des AZV, erhöht sich dadurch vor allem die Totraumventilation.<sup>43</sup> Das vermehrt eingeatmete Volumen pendelt nur in den oberen Atemwegen und nimmt am Gasaustausch so gut wie nicht Teil.

Pathologische Abweichungen von der normalen Atemfrequenz werden als Hyperventilation (Steigerung) oder als Hypoventilation (Senkung) bezeichnet. Die Veränderungen der Atemfrequenz werden unter anderem durch periphere Chemorezeptoren, die im Glomus caroticus und zentrale, die im Hirnstamm lokalisiert sind, beeinflusst.<sup>44</sup>

Die Hyperventilation kann z.B. aufgrund einer psychischen Belastungssituation entstehen. Es kommt zu einer verstärkten Abatmung des  $CO_2$ , was letztendlich zu einer Absenkung des endexpiratorischen  $CO_2$  führt. Die Eliminierung von  $H^+$  durch vermehrte Abatmung von  $CO_2$  verbraucht  $HCO_3^-$  und mindert daher die  $HCO_3^-$ -Konzentration im Blut. Andererseits ist der Blut-pH eine Funktion des Verhältnisses von  $HCO_3^-/CO_2$ . So führt eine vermehrte  $CO_2$ -Abatmung zu einer respiratorischen Alkalose.<sup>45</sup>

Eine Hypoventilation kann akut oder chronisch auftreten. So tritt eine Hypoventilation z. B. beim akuten Atemstillstand, bei einer zerebralen Schädigung, einer metabolischen Entgleisung und Verlegung der Atemwege auf. Chronische Ursachen sind restriktive

und obstruktive Lungenerkrankungen wie Asthma bronchiale oder Lungenfibrose bzw. exogen-allergische Alveolitis.

Bei der Hypoventilation kommt es zu einer verminderten Aufnahme von O<sub>2</sub> und einer verminderten Abgabe von CO<sub>2</sub>. Dadurch kommt es im arteriellen Blut zum Absinken des partialen Drucks des Sauerstoffs (pO<sub>2</sub>) und Erhöhung des partialen Drucks des Kohlenstoffdioxids (pCO<sub>2</sub>) oberhalb der Normwertgrenze (≥ 45 mm Hg). Gemäß der Henderson-Hasselbalch-Gleichung führt diese Erhöhung des CO<sub>2</sub> zu einem Abfall des pH auf Werte unter 7,35 und somit zu einer respiratorischen Azidose.<sup>46</sup>

Erst nach einer länger bestehenden Azidose verändern sich das CO<sub>2</sub> und Base Excess (BE) als Zeichen der metabolischen Kompensation der Azidose.

$$\text{pH} = \text{pK} + \log(\text{CO}_2(\text{mmol/l Plasma}) / 0,0308 * \text{pCO}_2(\text{mmHg}) - 1)$$

pK= negativer dekadischer Logarithmus der Massenwirkungskonstante K. Im Bikarbonat-Kohlensäuresystem ist der pK=6,1.

Base Excess (BE) ist ein berechneter Parameter der anhand der Blutgasanalyse bestimmt wird und Aussagen über metabolische Störungen ermöglicht. Der BE kennzeichnet die Abweichung vom Referenzwert der Gesamtpufferbasen. In der Klinik eignet sich die Basenabweichung zur Beurteilung der nicht-atmungsbedingten Anteile bei einer Störung im Säure-Basen-Haushalt. Ein erhöhter (positiver) Wert tritt bei einer metabolischen Alkalose, ein erniedrigter (negativer) bei einer metabolischen Azidose auf.

#### **1.3.4 Perfusion**

Die Perfusion der Lunge hängt vom Herzzeitvolumen des Körpers ab. Durch den Aufbau des Körper- und Lungenkreislaufs muss nahezu das gesamte Herzzeitvolumen die Lunge passieren. Die Lungenperfusion von 5-6 l/min in Ruhe wird durch eine mittlere Druckdifferenz zwischen Pulmonalarterie und linkem Vorhof von nur 8 mm/Hg (1 kPa) aufrechterhalten.

Das Blutvolumen in der Lunge beträgt ca. 0,1-1,0 Liter, wovon sich etwa 50% in den Lungenvenen befindet. Das gesamte Kapillarovolumen der Lunge beträgt ca. 75-200 ml.<sup>47</sup>

<sup>48</sup> Während in Ruhe nur etwa 50% der vorhandenen Kapillaren durchblutet werden, erhöht sich dieser Anteil mit steigender Belastung. Damit nimmt gleichzeitig die

Oberfläche für den pulmonalen Gasaustausch zu, so dass die O<sub>2</sub>-Aufnahme und die CO<sub>2</sub>-Abgabe den Stoffwechselbedürfnissen entsprechend gesteigert werden können.

Die Perfusion der verschiedenen Lungenabschnitte hängt auch von der Körperposition ab. Bei liegender oder sitzender Körperhaltung sind aufgrund des hydrostatischen Druckes die basalen Lungenabschnitte besser perfundiert als die kranialen. Die minderperfundierten Areale werden als physiologische Shunts bezeichnet. Die Eröffnung weiterer Gefäße beim Lungengesunden bei Zunahme des Herzzeitvolumens (Rekrutment) führt zu einer Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes.

Die Perfusion der Lunge kann durch eine Lungenembolie, Herzstillstand, Herzinfarkt und andere Faktoren beeinträchtigt werden. Im Extremfall findet aufgrund dieser Faktoren keine Perfusion mehr statt.

Ein Abfall des alveolaren pO<sub>2</sub> führt zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur im Bereich der präkapillaren Gefäße (Euler-Liljestrand-Mechanismus).<sup>49</sup> Durch diese hypoxiebedingte Widerstandserhöhung besteht die Möglichkeit, die Durchblutung schlecht ventilierter Lungenabschnitte einzugrenzen und den Blutstrom in gut ventilerte Gebiete umzuleiten. Diese hypoxische Vasokonstriktion ist ein Schutzmechanismus des Körpers. Von Nachteil ist dieser Mechanismus allerdings bei Bronchialerkrankungen und niedrigem Sauerstoff-Partialdruck. In diesen Fällen werden belüftete Areale von der Perfusion wegen des zu geringen Sauerstoff-Partialdrucks ausgeschlossen, trotz des theoretisch hier noch möglichen Gasaustausches.<sup>50</sup>

### **1.3.5 Diffusion**

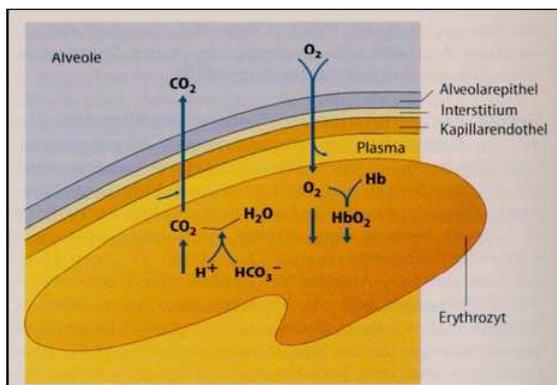
Die wichtigste Aufgabe der Lunge ist der Gasaustausch. Innerhalb einer Kontaktzeit von weniger als 1 Sekunde kommt es zur Diffusion von O<sub>2</sub> aus der Alveole ins Blut und von CO<sub>2</sub> in die umgekehrte Richtung. Der Diffusionsstrom beider Gase hängt ab, nach dem Fickschen Diffusionsgesetz, von der Fläche (F) und Dicke (d) der Diffusionsschicht, vom Partialdruckunterschied ( $\Delta P$ ) und von dem Kroghschen Diffusionskoeffizienten (K).<sup>51</sup>

$$M=K \cdot F/d \cdot \Delta P$$

Bei einem Lungengesunden beträgt die Diffusionsfläche ca. 70 m<sup>2</sup>. Auf dieser Fläche liegen ca. 300.000.000 Alveolen. Eine Verminderung der Lungenstrombahn, wie bei

einer Lungenembolie oder der Alveolenzahl, wie bei einem Lungenemphysem, führt zu einer Einschränkung des Diffusionsstroms mit Auswirkungen auf die Zusammensetzung der Expirationsluft.

Die Diffusionsstrecke setzt sich aus Alveolarepithel, Interstitium, Kapillarendothel, Plasma, Erythrozytenmembran und Innerem des Erythrozyten zusammen (Abb. 1.4).



*Abb. 1.4: O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Transportwege beim pulmonalen Gasaustausch. Aus Schmidt, Thews. Physiologie des Menschen. 29. Auflage, 2004, Berlin: Springer Verlag. S. 759*

Kommt es zu einer Zunahme der Diffusionsschichtdicke, wie z.B. bei einer interstitiellen Pneumonie, wird der Gasaustausch erheblich behindert.

Der mittlere O<sub>2</sub>-Partialdruck in den Alveolen liegt mit 100 mm Hg höher als der mittlere O<sub>2</sub>-Partialdruck des venösen Blutes der Arteria pulmonalis (40 mmHg). Beim CO<sub>2</sub>-Partialdruck ist es umgekehrt. Im venösen Blut der Arteria pulmonalis beträgt er 46 mm Hg und in der Alveole 40 mm Hg. Die Partialdruckdifferenz liegt somit für O<sub>2</sub> bei 60 mm Hg und für CO<sub>2</sub> bei 6 mm Hg. Gemäß dem Kroghschen Diffusionskoeffizienten, kommt es trotz der unterschiedlich hohen Partialdruckdifferenzen in der gleichen Zeit zum Ausgleich der Partialdruckdifferenzen.

Die Materialkonstante, die von der Temperatur und Diffusionsmedium sowie von der Art und Größe des diffundierenden Teilchens abhängt, ist für CO<sub>2</sub> ( $K_{CO_2}$ ) 23 mal größer als für O<sub>2</sub> ( $K_{O_2}$ ).

$$K_{CO_2} = K_{O_2} * 23$$

### **1.3.6 Ventilations-Perfusions-Verhältnis**

Das Ventilations-Perfusions-Verhältnis ist nicht in allen Teilen der Lunge und nicht immer gleich. Bei zunehmendem Lungenvolumen kommt es zuerst zum Abfall des Strömungswiderstandes und dann zu einer erneuten Zunahme desselben. Der interstitielle Druck im Lungengewebe nimmt aufgrund seiner elastischen Eigenschaften bei Zunahme des Lungenvolumens ab. Daher nimmt der Widerstand der Gefäße außerhalb der Alveole mit zunehmenden Volumen ab.

In Ruhe beträgt das mittlere Ventilations-Perfusions-Verhältnis für die gesamte Lunge ca. 0,93.<sup>52</sup> In Belastungssituation vergrößert sich der Quotient, weil die Ventilation mehr als die Perfusion steigt. Bei erloschener Perfusion und vorhandener Ventilation, z.B. bei einer Lungenembolie strebt dieser Wert gegen unendlich. Im umgekehrten Fall, d.h. bei vorhandener Perfusion und erloschener Ventilation, ist dieser Wert gleich Null.

### **1.3.7 Zusammenhang zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (EtpCO<sub>2</sub>)**

Der EtpCO<sub>2</sub> wird von Störfaktoren nur wenig beeinflusst. Dies ist der guten Wasserlöslichkeit des Kohlenstoffdioxids und dem damit verbundenen relativ großen Kroghschen Diffusionskoeffizienten zu verdanken (S. 1.3.5). CO<sub>2</sub> kann die aveolokapillare Membran 23-mal schneller als O<sub>2</sub> passieren. Daher entspricht der kapillare CO<sub>2</sub>-Partialdruck des abfließenden, oxygenierten Blutes nahezu dem alveolaren pCO<sub>2</sub>.<sup>53</sup>

Dies stimmt allerdings nicht immer: Die Vergrößerung des alveolaren Totraums, ein Abfall des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses, Rechts-Links-Shunts und Veränderungen des Inspirations-Expirations-Verhältnisses zu Gunsten der Expiration führen zu einer Zunahme der arterio-endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Differenz.

Bei Lungengesunden und unter Ruhebedingungen korreliert der EtpCO<sub>2</sub> exakt mit dem alveolaren pCO<sub>2</sub>.<sup>54</sup>

### 1.3.8 CO<sub>2</sub> im zerebralen Blutfluss. Die zerebrale Autoregulation

Hyperkapnie (erhöhter PaCO<sub>2</sub>) führt durch die damit verbundene Senkung des extrazellulären pH zur respiratorischen Azidose. Bei einem Nierengesunden oder bei Einschaltung eines Puffer-Systems wird der erniedrigte pH-Wert angehoben (kompensierte respiratorische Azidose). Allerdings ist die physiologische Kompensation der respiratorischen Azidose ein langsamer Prozess.<sup>55</sup>

Eine Hyperkapnie hat verschiedene Auswirkungen auf den pulmonalen Gasaustausch. Die Effekte der Hyperkapnie auf die Lungen-Compliance und den Tonus sowie Atemwiderstand werden kontrovers diskutiert. Es scheint aber klar zu sein, dass eine schwere Hyperkapnie zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur und nachfolgend zu Bronchokonstriktion und Vasokonstriktion führt.<sup>56</sup>

CO<sub>2</sub> greift in den zerebralen Blutfluss ein: Generell gilt die Regel, dass eine Hyperkapnie zu einer Vasodilatation und eine Hypokapnie zu einer Vasokonstriktion in den zerebralen Blutgefäßen führt.<sup>57 58</sup> Der genaue Mechanismus der Dilatation ist unklar, jedoch ist es bekannt, dass ATP-abhängige Kalium-Kanäle und Stickstoffoxid dabei eine Rolle spielen<sup>59</sup>.

Die Zerebrale Autoregulation bezeichnet die Fähigkeit der zerebralen Gefäße trotz Schwankungen von systemischem Blutdruck und von metabolischen Anforderungen die zerebrale Perfusion in engen Grenzen aufrechtzuerhalten. Mit Hilfe der zerebralen Autoregulation kann der zerebrale Blutfluss bei systemischen Blutdrücken von ca. 60 bis ca. 150 mm Hg weitgehend konstant gehalten werden.<sup>60</sup> Dieser Mechanismus greift innerhalb von Sekunden, wenn der systemische Blutdruck außerhalb des Normbereiches liegt.<sup>61 62</sup>

Jedoch reagieren unterschiedliche Gehirnbereiche heterogen auf Veränderungen des paCO<sub>2</sub>. So führt eine Hyperkapnie im Pons, Cerebellum, Thalamus und Putamen zur Hyperperfusion, dagegen führt sie im temporalen, temporo-okzipitalen und okzipitalen Cortex zur Hypoperfusion. Eine Hypokapnie führt zur Hyperperfusion im Gyrus precentralis, prefrontalen Cortex und Teilen des Cerebellums und zur Hypoperfusion im Pons, Hippocampus, Putamen, Gyrus cinguli, temporalen, temporo-okzipitalen und okzipitalen Cortex. Die Autoren erklären die Unterschiede durch ungleiche Perfusionsreserven.<sup>63</sup>

Mehrere Faktoren spielen bei der zerebralen Autoregulation eine Rolle: chemische Rezeptoren, sympathische Aktivität und nicht zuletzt Blutdruck und CO<sub>2</sub>.<sup>64</sup> Obwohl zerebrale Gefäße reichlich von sympathischen Fasern innerviert sind, scheinen sie nur eine modulierende Rolle auf potentere chemische Einflüsse zu spielen.<sup>65</sup> Es ist möglich den zerebralen Blutfluss allein durch Änderung des CO<sub>2</sub>-Niveaus und ohne Veränderungen des Blutdrucks zu beeinflussen.<sup>66</sup> CO<sub>2</sub> hat einen größeren Einfluss auf den zerebralen Blutfluss als der Blutdruck.<sup>67</sup> Bei einem zerebralen Insult ist die Autoregulation des Gehirns teilweise oder ganz aufgehoben.<sup>68</sup> Als einer der möglichen Gründe dafür wird eine erhöhte Sensitivität des Gehirns für Änderungen des pCO<sub>2</sub> vermutet. Sie kann z. B. aus einer bilateralen supramedullären Läsion resultieren, die zu einer Enthemmung des neuronalen „Inputs“ in dem im Hirnstamm liegenden Atemzentrum führt.<sup>69</sup>

### **1.3.9 CO<sub>2</sub>-Schwankungen beim ischämischen Hirninfarkt**

Mit der Frage, ob bzw. wie es bei einem Schlaganfall zu Änderungen der paCO<sub>2</sub> bzw. der pEtCO<sub>2</sub> kommt, haben sich bisher nur wenige Studien befasst.

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die sich mit Atemstörungen bei bzw. nach einem akuten Schlaganfall beschäftigen. Die meisten davon beziehen sich auf Zusammenhänge zwischen Schlafapnoe und akutem Schlaganfall bzw. Cheyne-Stokes-Atmung und Schlaganfall.<sup>70 71 72</sup>

Es werden grundsätzlich 3 Arten der Atmung unterschieden- metabolische (automatische), willentliche und limbische (emotionale) Atmung.<sup>73</sup>

Die von limbischen System kontrollierten Atemzentren liegen im Bereich des Tegmentums und lateralen Anteilen des Basis pontis.<sup>74</sup> Läsionen des Tractus corticospinalis und Tractus corticonuclearis können zum Verlust der Kontrolle für die willentliche Atmung führen.<sup>75</sup> Läsionen im dorsolateralen Tegmentum und Nucleus tractus solitarii können zum Kontrollverlust der automatischen Atmung führen.<sup>76</sup> Die kortikale und subkortikale Regulation, die zu Änderungen der Atemtätigkeit führt, wird durch chemische und mechanische Stimuli beeinflusst.<sup>77</sup> Die Hauptaufgabe der kortikalen Strukturen im Atemprozess ist die Atemhemmung.<sup>78</sup> So kann es bei einem Schlaganfall durch Schädigung der kortikalen Strukturen zu einer Atementhemmung und zu einer Hyperventilation bzw. Hypokapnie kommen.

Die Bedeutung der Hypo- bzw. Hyperkapnie im Verlauf des akuten Schlaganfalls wird zwar in mehreren Studien erwähnt. Die Pathophysiologie der Hyper- bzw. Hypokapnie ist hingegen nicht ausreichend geklärt.<sup>79</sup>

Einige Autoren konnten zeigen, dass es bei Schlaganfall-Patienten zu einer Cheyne-Stockes-Atmung kommt, was zu erheblichen Schwankungen des pCO<sub>2</sub>-Levels führt.<sup>80</sup>

Andererseits führen lokale Hirnläsionen zu Dysfunktion der kontralateralen Atemmuskulatur.<sup>81</sup> Dies führt zu Behinderung der Atmung, was zu einer ungenügenden Ventilation und ansteigenden pCO<sub>2</sub>-Werten führt.

Eine Hypokapnie führt zur Vasokonstriktion im Gehirn (jedoch nicht in allen Bereichen), was einen wirksamen Schutz (Autoregulation) gegen Hirnödeme darstellen kann.<sup>82</sup> Der postischämischen Hyperkapnie im Gehirn wird ein positiver Einfluss auf neuroimmunoendokrines System zugeschrieben, was einen längerfristigen positiven Effekt darstellen kann.<sup>83</sup> Für eine milde Hyperkapnie (paCO<sub>2</sub> 45-70 mm Hg) werden neuroprotektive und für schwere Hyperkapnie (paCO<sub>2</sub> 150-300 mm Hg, Tiermodell) neurotoxische Effekte beschrieben.<sup>84 85 86</sup>

## **1.4 Endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Messung**

### **1.4.1 Kapnometrie**

Es gibt mehrere Möglichkeiten den Kohlenstoffdioxid-Gehalt zu messen. Mit Hilfe von sublingualer oder transkutaner Kapnometrie kann der arterielle CO<sub>2</sub> (aCO<sub>2</sub>) des Blutes nichtinvasiv gemessen werden.<sup>87 88</sup> Bei der endexpiratorischen Kapnometrie wird EtCO<sub>2</sub> der Atemluft gemessen. Das Ergebnis der Messung kann in verschiedenen Einheiten angegeben werden.

Wird der EtCO<sub>2</sub>-Wert als Absolutwert der Konzentration angegeben, spricht man vom EtCO<sub>2</sub>-Wert. Häufig wird er aber als Partialdruck eines Gasgemisches angegeben. Dieser Wert wird EtpCO<sub>2</sub> (bzw. pEtCO<sub>2</sub>) genannt. Der EtpCO<sub>2</sub> darf allerdings nur unter Berücksichtigung der Umgebungstemperatur, Luftfeuchtigkeit und Atmosphärendruck gesehen werden.

Die modernen Kapnometrieeräte geben das Messergebnis entweder in mm Hg oder in Vol. % an. Beide Einheiten können wie folgt konvertiert werden.<sup>89</sup>

1 Vol.%=7 mm Hg

1mm Hg=0,15 Vol.%

#### 1.4.2 Wichtigste Messverfahren der Kapnometrie

Bei der Kapnometrie wird eine Vielzahl von Verfahren verwendet, z.B. Massenspektrometrie, Ramanspektrometrie und chemische Indikatoren. Eines der wichtigsten ist die Infrarotspektroskopie.

Diese Methode, die K. Luft im Jahre 1943 zum ersten mal beschrieb, gilt als sicheres und praktikables Messverfahren, das heute sogar in sehr kleinen Geräten Anwendung findet. Infrarotes Licht einer definierten Wellenlänge (628 nm) wird durch CO<sub>2</sub>-Moleküle absorbiert.

Daraus resultiert eine dem CO<sub>2</sub>-Gehalt proportionale Absorption des emittierten Lichts. Je höher die CO<sub>2</sub>-Konzentration im Atemgas ist, umso geringer wird die Lichtintensität dieser Wellenlänge, die nach Durchtritt durch das Atemgas am Detektor messbar ist.

Die Infrarotspektroskopie ist eine sensitive, jedoch unspezifische Meßmethode. So absorbiert Lachgas (N<sub>2</sub>O) infrarotes Licht ähnlicher Wellenlänge. Ein Infrarotkapnometer muss daher durch eine Lachgasanalyseeinheit ergänzt werden. Auf diesem Weg kann der gemessene CO<sub>2</sub>-Wert entsprechend der gleichzeitig registrierten Lachgaskonzentration korrigiert werden.

Drei weitere Einflussgrößen beeinflussen ebenfalls das Messergebnis der Infrarotspektrometrie: Luftdruck, Wasserdampfdruck und Sauerstoffgehalt.<sup>90</sup>

Luftdruckschwankungen beeinflussen die Messgenauigkeit nur in sogenannten Hauptstromgeräten. Bei den sog. Nebenstromkapnometern wird heute in praktisch allen Geräten der Barometerdruck automatisch gemessen und der CO<sub>2</sub>-Wert entsprechend nach der Formel:  $p\text{CO}_2 = p\text{B} - p\text{H}_2\text{O} / 100 \cdot \text{Vol.}\%$  korrigiert. Hauptstromgeräte dagegen werden schon beim Hersteller auf einen festen Barometerdruck eingestellt (in der Regel 760 mm Hg).

Der dritte Einflussfaktor ist die Empfindlichkeit des Infrarotkapnometers gegenüber Sauerstoff. Wird im entsprechenden Gerät die Sauerstoffkonzentration nicht mitgemessen, muss je nach O<sub>2</sub>-Konzentration von einer Unterschätzung des realen pCO<sub>2</sub>-Gehalts von zwischen 3,5 und 8% ausgegangen werden.<sup>91</sup>

Kapnometer, die über eine zusätzliche Sauerstoffmesseinrichtung verfügen, können den in der Messkammer ermittelten CO<sub>2</sub>-Wert entsprechend elektronisch korrigieren. Es existieren z. Z. verschiedene Modelle, die sowohl Haupt- als auch Nebenstromverfahren benutzen.

Im Hauptstromverfahren ist der Sensor in den Luftweg integriert. Im Nebenstromverfahren wird die Gasprobe über eine Leitung in eine Messkammer im Gerät abgesaugt. Die CO<sub>2</sub>-Messung mit Hauptstromkapnometern ist wesentlich sensitiver gegen Verschmutzung, da schon eine geringe Menge Sekret zu einer Unterbrechung der Messung führen kann. Der wichtigste Nachteil der Hauptstromkapnometrie liegt jedoch in der größeren Messungenauigkeit gegenüber Nebenstromgeräten. Als Nachteile der Nebenstromverfahren sind die Verzögerung der Messung durch den langen Weg, den das Atemgas über den Probenschlauch in die Messkammer zurücklegen muss sowie die mögliche Unterbrechung des Messvorgangs durch Abknicken oder Verlegung des Probenschlauchs zu sehen.

### **1.5 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit**

Es wurden folgende Fragestellungen definiert:

1. Unterscheidet sich das Ventilationsverhalten der Patienten mit einem akuten Schlaganfall vom Ventilationsverhalten der Kontrollpatienten?
2. Liegt ein signifikanter Unterschied im Ventilationsverhalten bei Patienten mit einem akuten Schlaganfall abhängig vom betroffenen Gefäßterritorium?
3. Korrelieren Ventilationswerte mit dem Alter, biochemischen Marker für neurologische Schädigung, klinischen Neuroscores und Outcome- Parameter?

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollen zu Optimierung des Patienten- Monitorings auf der Stroke- Unit bzw. neurologischen Intensivstation beitragen.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

Ziel der vorliegenden Studie war es die respiratorische Funktion von Schlaganfall- im Vergleich zu Kontrollpatienten in der akuten Phase nach ischämischem Hirninfarkt zu untersuchen. Für die Gruppe der Schlaganfallpatienten wurde das auf der neurologischen Intensivstation standardmäßig im Rahmen des respiratorischen Monitorings verwendete Messsystem (Microcap Plus®, von der Firma Oridion) verwendet.

Als Kontrollgruppe wurden insgesamt 25 Patienten in die Studie aufgenommen. Dies waren Patienten, die meistens nach einer zerebralen Angiographie zu 24-stündiger Überwachung stationär aufgenommen wurden und absolute Bettruhe einhalten mussten. Ausschlusskriterien waren akuter Schlaganfall, weniger als ein Jahr zurückliegender Schlaganfall in der Anamnese und Lungenerkrankungen. Hier erfolgte nach ausführlicher Aufklärung und Abgabe der schriftlichen Einverständniserklärung der Probanden das Anlegen der nichtinvasiven Messapparatur für eine Zeitdauer von mindestens 2 Stunden.

Die Daten wurden während eines Zeitraumes von Juni 2003 bis August 2004 erhoben. Es konnten entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien (**siehe 2.2**) 45 Patienten (25 Frauen, 20 Männer im Alter von 46,57 bis 84,18 Jahren (Mittelwert 66,94, Standardabweichung 10,91 Jahren) mit akutem Schlaganfall und entsprechend vollständigen respiratorischen Daten identifiziert werden, die entweder auf der Stroke Unit (n=41) oder auf der neurologischen Intensivstation (n=4) des Universitätsklinikums Grosshadern in München behandelt wurden.

**Tabelle 2.1 Altersverteilung der Probanden**

| Patienten              | männlich | weiblich | Mittelwert (Jahre) | Minimum (Jahre) | Maximum (Jahre) | Standard-Abweichung (+/- Jahre) |
|------------------------|----------|----------|--------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------|
| Schlaganfall-patienten | 20       | 25       | 63,28              | 46,57           | 84,18           | 10,91                           |
| Kontroll-patienten     | 12       | 13       | 46,23              | 20,54           | 75,78           | 15,77                           |

Das Alter der Verum- und Kontrollgruppen unterschied sich im T-Test hochsignifikant (p- 0,00001) voneinander.

## **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

### **Einschlusskriterien:**

- -Radiologisch gesicherter und symptomatischer Schlaganfall.
- -Das Anlegen des Kapnometers innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Entwicklung der Schlaganfall-Symptomatik.

### **Ausschlusskriterien:**

- TIA (Transitorische ischämische Attacke), PRIND (Prolongiertes reversibles ischämisches Defizit).
- Frühere Schlaganfälle in der Anamnese.
- Kapnometrie-Messung ausserhalb der ersten 72 Stunden nach Auftreten der Schlaganfall-Symptomatik
- Messzeit weniger als 2 Stunden
- Vorliegen einer COPD

## **2.3 Datenerhebung**

### **2.3.1 Respiratorischen Daten**

Die respiratorischen Daten wurden mit einem Kapnograph (Microcap Plus ®, Hersteller: Oridion, (Jerusalem/Israel), Abb. 2.1) aufgezeichnet und als entsprechende Datendatei gespeichert. Für die Auswertung wurden die Daten per Datenkabel auf einen PC übertragen.

Das Verfahren basiert auf infraroter Spektroskopie im Nebenstromprinzip (s. 1.4.2). Die Berechnung des EtCO<sub>2</sub>-Levels erfolgte 12-mal pro Minute. Dazu wurde das ausgeatmete CO<sub>2</sub> mit einer Geschwindigkeit von 50 ml/min über eine Luftleitung in die Messkammer abgeleitet. Das Volumen der Messkammer betrug 15 µl. Die Referenz-Messkammer wurde bestrahlt nur mit Wellenlängen von infrarotem Licht, die für die CO<sub>2</sub>-Absorptionsspektrum spezifisch sind. Die Messkammer wurde ebenso mit infrarotem

Licht bestrahlt, das Absorptionsspektrum wurde am nachgeschalteten Detektor ermittelt. Durch Vergleich der beiden Werte wurde die CO<sub>2</sub>-Konzentration durch den geräteigenen Mikrocomputer berechnet.



*Abb. 2.1:* Dieser Kapnometer kombiniert ein quantitativ messendes Kapnometrie-Modul (Seitenstromverfahren, Infrarotspektrometrie, digitale Messwertdarstellung, Trendspeicher für 8 Stunden) mit einem Pulsoxymetrie-Modul (infrarote Photometrie des pulsatilen Blutflusses, digitale Anzeige der peripheren Sauerstoffsättigung und der Pulsfrequenz). ([www.oridion.de](http://www.oridion.de)).



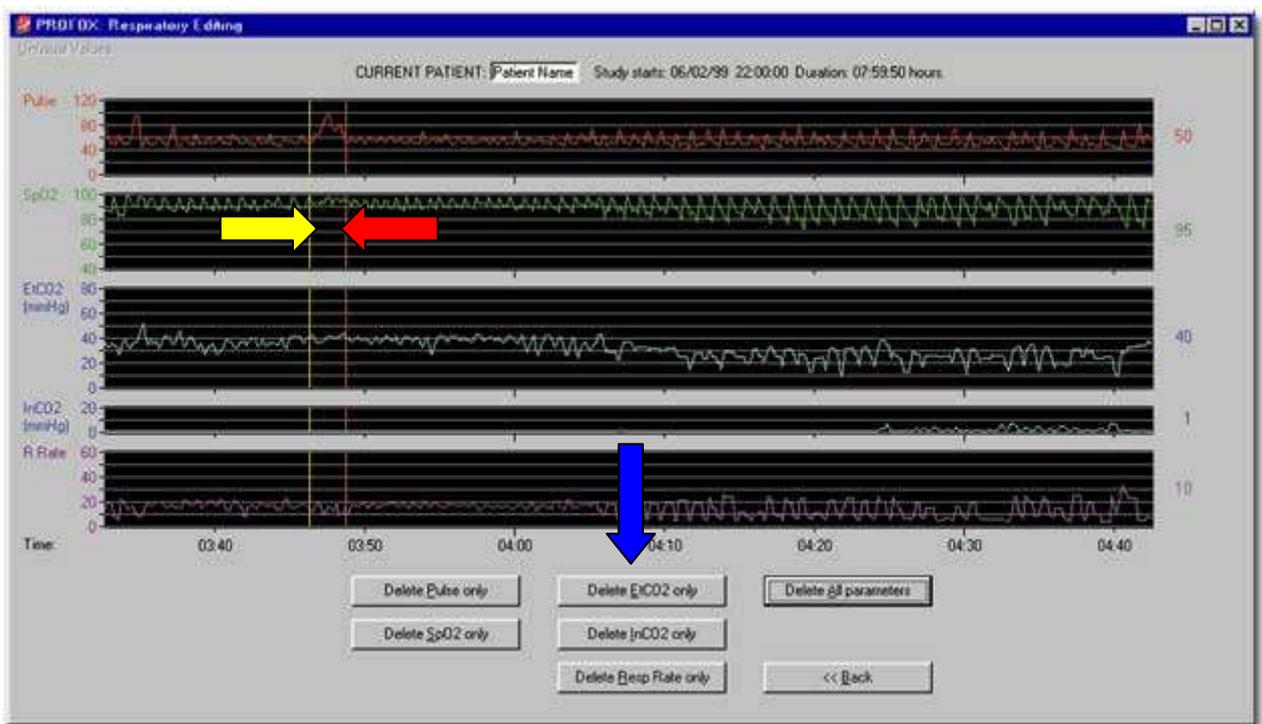
*Abb. 2.2:* Nasen-Mundstück am Probanden



*Abb. 2.3:* Nasen-Mundstück (A) mit Luftleitung (B), Geräteanschluss (C) und Sauerstoffanschluss (D)

Es wurden folgende respiratorischen Daten automatisiert aufgezeichnet: EtCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, Atemfrequenz.

Die Auswertung der respiratorischen Daten erfolgte mit dem Programm „PROFOX Respiratory Oximetry“. Die Daten wurden einer Plausibilitätskontrolle unterzogen, in der Bereiche, in denen pEtCO<sub>2</sub> unter 20 mm Hg und über 60 mm Hg (z.B. Nasen-Mundstück abgerutscht) identifiziert und von der Auswertung ausgeschlossen wurden. (Abb.2.4).

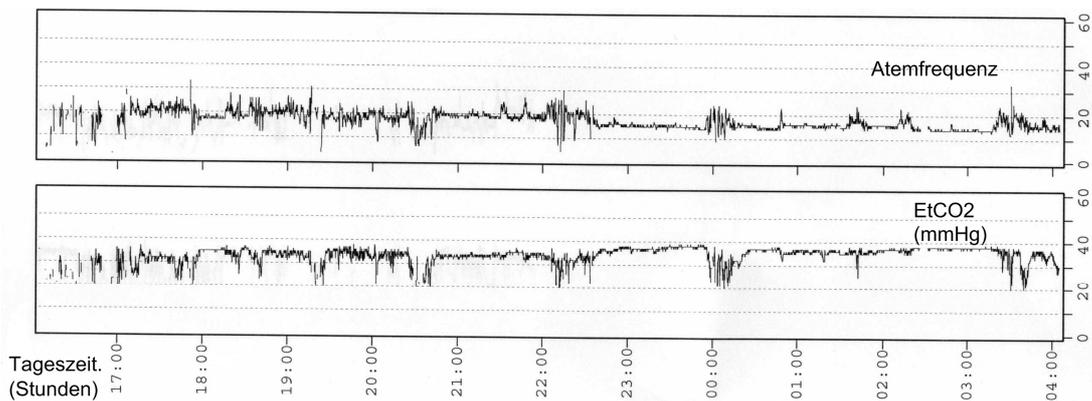


*Abb. 2.4: Im „Edit“-Modus wird der Anfang (gelber Pfeil) und das Ende (roter Pfeil) des unplausiblen Bereiches markiert und gelöscht (blauer Pfeil). (www.profox.net)*

Für die Datenanalyse wurde die gesamte Bandbreite der gemessenen EtCO<sub>2</sub>-Werte in 6 Bereiche unterteilt: 20-29, 30-35, 36-40, 40-45, 45-50, 51-60 mm Hg. Werte unter 35 mm Hg wurden als Hypokapnie und somit als Zeichen für die Hyperventilation, 35-45 mm Hg als Normokapnie (Normventilation) und über 45 mm Hg als Hyperkapnie und als Zeichen der Hypoventilation definiert.

Aus den Rohdaten wurde jeweils der Anteil der Messzeit berechnet, in dem die Messwerte in den Bereichen Hypo- Normo- und Hyperventilation lag.

Aus Patientenakten bzw. durch Befragung der Patienten oder Angehörigen wurde der genaue Zeitpunkt der ersten Schlaganfallsymptomatik ermittelt. Die jeweiligen Kapnometriedaten wurden in Relation zum Auftreten der Symptomatik in die entsprechenden Tage nach Auftreten der Symptomatik unterteilt (Tag 1 nach Beginn der Symptomatik, Tag 2, Tag 3).



*Abb. 2.5: Graphische Darstellung der Aufzeichnung über einen Zeitraum von 12 Stunden (Unten Stunden, rechts EtCO<sub>2</sub>-Level).*

| Zeit                     |             | Atemfrequenz  |             |
|--------------------------|-------------|---------------|-------------|
| EtCO <sub>2</sub> >70:   | % time      | R.Rate >70:   | % time      |
| EtCO <sub>2</sub> 61-70: | % time      | R.Rate 61-70: | % time      |
| EtCO <sub>2</sub> 51-60: | % time      | R.Rate 51-60: | % time      |
| EtCO <sub>2</sub> 46-50: | % time      | R.Rate 41-50: | % time      |
| EtCO <sub>2</sub> 41-45: | % time      | R.Rate 31-40: | 0,1 % time  |
| EtCO <sub>2</sub> 36-40: | 31,7 % time | R.Rate 21-30: | 14,9 % time |
| EtCO <sub>2</sub> 30-35: | 54,0 % time | R.Rate 16-20: | 50,9 % time |
| EtCO <sub>2</sub> 20-29: | 14,3 % time | R.Rate 11-15: | 27,7 % time |
| EtCO <sub>2</sub> 10-19: | % time      | R.Rate 6-10:  | 5,3 % time  |
| EtCO <sub>2</sub> <10:   | % time      | R.Rate <6:    | 1,0 % time  |

*Abb. 2.6: Auswertung durch „PROFOX“. Linke Spalte: Anteil der Messzeit im definierten EtCO<sub>2</sub>-Bereich. Rechts: Anteil der Messzeit im definierten Bereich der Atemfrequenz.*

### **2.3.2 Kontrollparameter**

Um die Qualität der Messung zu überprüfen wurden 2 weitere Parameter miterfasst: Atemfrequenz (Auswertung der Daten des Standardüberwachungsmonitors) und  $\text{paCO}_2$  (Blutgasanalyse). Die Blutgasanalyse wurde in den ersten 72 Stunden nach einem Schlaganfall durchgeführt. Es wurden ca. 60  $\mu\text{l}$  arterielles Blut in eine heparinbeschichtete Kapillare (Chiron Diagnostics, Deutschland) abgenommen und mittels eines Standard-Blutgasanalysegerätes (Chiron Diagnostics 860) pH,  $\text{pO}_2$  und  $\text{pCO}_2$  bestimmt.

### **2.3.3 Klinische Daten**

Folgende klinische Daten wurden zu den angegebenen Untersuchungszeitpunkten (Klinikaufnahme, Klinikentlassung, Entlassung aus einer Rehabilitationsklinik) erhoben: Barthel-Index und NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale).

#### **NIHSS**

Die NIHSS (S. Abb. 2.7), eine nicht-lineare, ordinale Skala zu detaillierten neurologischen Beurteilung, ist ein robuster Test mit einer hohen Reliabilität zwischen den Untersuchern. Die NIHSS besitzt Items zur Quantifizierung von Bewusstseinsgrad, Orientierung, Befolgen von Befehlen, Vorhandensein einer horizontalen Blickparese, Gesichtsfeld, Kraft der Gesichtsmuskulatur, Kraft der oberen und unteren Extremitäten, das Vorhandensein einer Extremitätenataxie, Vorhandensein einer Sensibilitätsstörung, Aphasie, Dysarthrie oder eines Neglects. Die maximale Punktzahl, die bei NIHSS erreicht werden kann, beträgt 42 Punkte, die minimale Punktzahl beträgt 0 Punkte beim gesunden Patienten.<sup>92</sup>

Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS

|    |   |  |
|----|---|--|
| 1a | Bewußtseinslage (Vigilanz)  | (0) Wach, unmittelbar antwortend.<br>(1) <b>Benommen</b> , aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen.<br>(2) <b>Somnolent</b> , bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen.<br>(3) <b>Koma</b> , antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe.<br><i>Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>  |
| 1b | Orientierung  | <b>Frage nach Monat und Alter</b><br>(0) beide Fragen richtig beantwortet.<br>(1) eine Frage richtig beantwortet.<br>(2) keine Frage richtig beantwortet.  |
| 1c | Befolgung von Aufforderungen                                      | <b>Aufforderung die Augen und die nicht pareletische Hand zu öffnen und zu schließen</b><br>(0) beide Aufforderung richtig befolgt.<br>(1) eine Aufforderung richtig befolgt.<br>(2) keine Aufforderung richtig befolgt.   |
| 2  | Blickbewegungen (Oculomotorik)                                    | (0) Normal.<br>(1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder bd. Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese). Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt.<br>(2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.   |
| 3  | Gesichtsfeld  | (0) keine Einschränkung.<br>(1) partielle Hemianopsie.<br>(2) komplette Hemianopsie.<br>(3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder corticale Blindheit).<br><i>Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Pkte.</i>  |
| 4  | Facialisparese  | (0) normal.<br>(1) gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln).<br>(2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts).<br>(3) vollständig auf einer oder bd. Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts).  |
| 5  | Motorik Arme getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese  | (0) kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten)<br>(1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab.<br>(2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden)<br>(3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.<br>(4) Keine Bewegung.<br><i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>   |
| 6  | Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese | (0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position).<br>(1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht).<br>(2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden).<br>(3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.<br>(4) Keine Bewegung.<br><i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>  |
| 7  | Extremitätenataxie  | (0) fehlend.<br>(1) in einer Extremität vorhanden.<br>(2) in zwei Extremitäten vorhanden.<br><i>Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Pkte.) gewertet. wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Pkte.) gewertet.</i>   |
| 8  | Sensibilität  | (0) Normal; kein Sensibilitätsverlust.<br>(1) Leicht bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr.<br>(2) Schwere bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.   |
| 9  | Sprache   | (0) normal; keine Aphasie.<br>(1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich.<br>(2) Schwere Aphasie; die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im wesentlichen die Kommunikation.<br>(3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma). |
| 10 | Dysarthrie  | (0) Normal.<br>(1) Leicht bis mittelschwer, der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden.<br>(2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie.<br><i>Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte</i>  |
| 11 | Neglect   | (0) Keine Abnormalität.<br>(1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten.<br>(2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes.<br><i>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte</i>  |

Abb. 2.7 NIHSS. In der mittleren Spalte sind einzelne Fragestellungen aufgeführt, in der rechten mögliche Punktzahlen.

## Barthel-Index

Der Barthel-Index (S. Abb. 2.8) eignet sich gut, um bei Patienten mit einer muskuloskelettalen oder neuromuskulären Erkrankung die Fähigkeit zu Selbstversorgung zu beurteilen. Die unselbstständigen Patienten erhalten in dem Test 0 Punkte, die Selbstständigen 100 Punkte. Ein Patient, der eine Punktzahl von 100 erreicht, ist kontinent, kann selbstständig essen, aus dem Bett oder vom Stuhl aufstehen, sich baden, definierte Strecken gehen (im Rollstuhl fahren) und Treppen auf- und absteigen.<sup>93 94</sup>

Die meisten unserer Patienten wurden nach Abschluss der stationären Behandlung in eine Rehabilitations-Einrichtung verlegt. Vor der Verlegung wurde ihr Status anhand des Barthel-Index überprüft. Aus dem Entlassungsbericht der Reha-Klinik wurden noch Barthel-Index und Dauer der Rehabilitationsbehandlung ermittelt.

|                                 |   |           |
|---------------------------------|---|-----------|
| <b>Essen</b>                    | komplett selbstständig oder selbständige PEG-Beschickung/-Versorgung  | <b>10</b> |
|                                 | Hilfe bei mundgerechter Vorbereitung, aber selbständiges Einnehmen oder Hilfe bei PEG-Beschickung/-Versorgung   | <b>5</b>  |
|                                 | kein selbständiges Einnehmen und keine MS/PEG-Ernährung   | <b>0</b>  |
| <b>Aufsetzen &amp; Umsetzen</b> | komplett selbstständig aus liegender Position in (Roll-) Stuhl und zurück   | <b>15</b> |
|                                 | Aufsicht oder geringe Hilfe (ungeschulte Laienhilfe)  | <b>10</b> |
|                                 | erhebliche Hilfe (geschulte Laienhilfe oder professionelle Hilfe)   | <b>5</b>  |
|                                 | wird faktisch nicht aus dem Bett transferiert   | <b>0</b>  |
| <b>Sich waschen</b>             | vor Ort komplett selbstständig inkl. Zähneputzen, Rasieren und Frisieren  | <b>5</b>  |
|                                 | erfüllt "5" nicht   | <b>0</b>  |
| <b>Toilettenbenutzung</b>       | vor Ort komplett selbständige Nutzung von Toilette oder Toilettenstuhl inkl. Spülung / Reinigung  | <b>10</b> |
|                                 | vor Ort Hilfe oder Aufsicht bei Toiletten- oder Toilettenstuhlbenutzung oder deren Spülung / Reinigung erforderlich   | <b>5</b>  |
|                                 | benutzt faktisch weder Toilette noch Toilettenstuhl   | <b>0</b>  |
| <b>Baden/Duschen</b>            | selbständiges Baden oder Duschen inkl. Ein-/Ausstieg, sich reinigen und abtrocknen  | <b>5</b>  |
|                                 | erfüllt "5" nicht   | <b>0</b>  |
| <b>Aufstehen &amp; Gehen</b>    | ohne Aufsicht oder personelle Hilfe vom Sitz in den Stand kommen und mindestens 50 m ohne Gehwagen (aber ggf. mit Stöcken/Gehstützen) gehen                   | <b>15</b> |
|                                 | ohne Aufsicht oder personelle Hilfe vom Sitz in den Stand kommen und mindestens 50 m mit Hilfe eines Gehwagens gehen  | <b>10</b> |
|                                 | mit Laienhilfe oder Gehwagen vom Sitz in den Stand kommen und Strecken im Wohnbereich bewältigen alternativ: im Wohnbereich komplett selbständig im Rollstuhl | <b>5</b>  |
|                                 | erfüllt "5" nicht   | <b>0</b>  |
| <b>Treppensteigen</b>           | ohne Aufsicht oder personelle Hilfe (ggf. inkl. Stöcken/Gehstützen) mindestens ein Stockwerk hinauf- und hinuntersteigen                                      | <b>10</b> |
|                                 | mit Aufsicht oder Laienhilfe mind. ein Stockwerk hinauf und hinunter  | <b>5</b>  |

|                           |  |    |
|---------------------------|--|----|
|                           | erfüllt "5" nicht  | 0  |
| <b>An- und Auskleiden</b> | zieht sich in angemessener Zeit selbständig Tageskleidung, Schuhe (und ggf. benötigte Hilfsmittel z.B. Antithrombose-Strümpfe, Prothesen) an und aus   | 10 |
|                           | kleidet mindestens den Oberkörper in angemessener Zeit selbständig an und aus, sofern die Utensilien in greifbarer Nähe sind   | 5  |
|                           | erfüllt "5" nicht  | 0  |
| <b>Stuhlinkontinenz</b>   | ist stuhlinkontinent, ggf. selbständig bei rektalen Abführmaßnahmen oder AP-Versorgung   | 10 |
|                           | ist durchschnittlich nicht mehr als 1x/Woche stuhlinkontinent oder benötigt Hilfe bei rektalen Abführmaßnahmen / AP-Versorgung   | 5  |
|                           | ist durchschnittlich mehr als 1x/Woche stuhlinkontinent  | 0  |
| <b>Harninkontinenz</b>    | ist harnkontinent oder kompensiert seine Harninkontinenz / versorgt seinen DK komplett selbständig und mit Erfolg (kein Einnässen von Kleidung oder Bettwäsche)  | 10 |
|                           | kompensiert seine Harninkontinenz selbständig und mit überwiegendem Erfolg (durchschnittlich nicht mehr als 1x/Tag Einnässen von Kleidung oder Bettwäsche) oder benötigt Hilfe bei der Versorgung seines Harnkathetersystems | 5  |
|                           | ist durchschnittlich mehr als 1x/Tag harninkontinent   | 0  |

*Abb. 2.8. Barthel-Index nach Mahoney & Barthel (1965)*

### 2.3.4 Labor

Es gibt Hinweise, dass CRP und Leukozyten mit der Ausdehnung der ischämischen und ICB- Schlaganfälle korrelieren.<sup>95</sup> Innerhalb der ersten 72 Stunden nach dem Schlaganfall wurden diese Entzündungswerte routinemäßig bestimmt. Bei mehreren Abnahmen wurde für den jeweiligen Parameter ein Mittelwert ermittelt.

Es wurden zudem Marker für das Ausmaß der neuronalen und astrozytären Zellschädigung bestimmt: Protein S 100 und Neuronenspezifische Enolase (NSE).

**Protein S 100** ist ein Kalzium-Bindendes Protein, das im ZNS hauptsächlich in den glialen Zellen gefunden wird. Erhöhte Werte dieses Proteins finden sich in Körperflüssigkeiten bei verschiedenen Arten zerebraler Schädigung.<sup>96</sup>

**NSE** (Neuronenspezifische Enolase) ist ein dimerisches Isoenzym des glykolytischen Enzyms Enolase und kommt hauptsächlich in den Neuronen und Zellen neuroendokrinen Ursprungs vor. Es ist ein wichtiger biochemischer Parameter für die verschiedenen Arten neuronaler Schädigung.<sup>97 98 99</sup>

In 13 Fällen war es möglich eine Blutgasanalyse durchzuführen. So konnten die durch die Kapnometrie erhaltenen EtCO<sub>2</sub>-Werte mit den paCO<sub>2</sub>-Werten verglichen und die Korrelation zwischen beiden Werten untersucht werden.

### **2.3.5 Krankheitsverlauf**

Es wurde auch das Outcome beurteilt, indem Liegezeiten im Krankenhaus, Dauer des Reha-Aufenthaltes und funktionelles Ergebnis am Ende der Behandlung erfasst wurden. Bei Kontrollpatienten war dies nicht sinnvoll, da sie meist nur eine Nacht zur Überwachung in der Klinik blieben.

### **2.3.6 Aufteilung der Patienten mit akutem Schlaganfall in weitere Gruppen**

Ca. 50% der Patienten mit einem akuten Schlaganfall entwickeln Schluckstörungen.<sup>100</sup> Diese erhöhen die Wahrscheinlichkeit für eine respiratorische Insuffizienz und konsekutiv einer Pneumonie und behindern somit den Heilungsverlauf.<sup>101 102 103</sup> Patienten mit einem Schlaganfall in der hinteren Schädelgrube haben häufiger Schluckstörungen und weisen ein schlechteres Outcome auf.<sup>104 105</sup> Um die Relevanz der unterschiedlichen Blutversorgung für diese Studie zu untersuchen, wurde das Patientenkollektiv in 2 Subpopulationen unterteilt: Patienten mit einem Schlaganfall im Versorgungsbereich der A. cerebri media (MCA-Schlaganfall) und Patienten mit Schlaganfällen in anderen Hirnregionen.

Weiterhin wurde die Gruppe „Alle Schlaganfälle“ in 2 Kollektive unterteilt. Die erste Gruppe bestand aus Patienten, die mehr als 50 % der Untersuchungszeit hyperventiliert haben und die zweite Gruppe bestand mit Hyperventilation in weniger als 50 % im Untersuchungszeitraum. Die Outcome-Parameter dieser beiden Gruppen wurden untereinander verglichen.

## **2.4 Statistik**

### **2.4.1 Hypothesen**

Folgende Hypothesen sollten in der vorliegenden Arbeit überprüft werden:

#### **EtCO<sub>2</sub>-Spiegel bei Schlaganfallpatienten und Kontrollpatienten**

*Nullhypothese (H<sub>0</sub>):*

Der EtCO<sub>2</sub> bei Schlaganfallpatienten unterscheidet sich in den ersten 72 Stunden nach dem Ereignis nicht vom EtCO<sub>2</sub> der Kontrollpatienten.

*Alternativhypothese (H1):*

Der EtCO<sub>2</sub> bei Schlaganfallpatienten unterscheidet sich in den ersten 72 Stunden nach dem Ereignis vom EtCO<sub>2</sub> der Kontrollpatienten.

### **EtCO<sub>2</sub>-Spiegel in Abhängigkeit der betroffenen Hirnregion**

*Nullhypothese (H0):*

Der EtCO<sub>2</sub> bei einem Infarkt im Versorgungsbereich der A. cerebri media unterscheidet sich nicht vom EtCO<sub>2</sub> bei Infarkten in den anderen Hirnregionen.

*Alternativhypothese (H1):*

Der EtCO<sub>2</sub> bei einem Infarkt im Versorgungsbereich der A. cerebri media unterscheidet sich vom EtCO<sub>2</sub> bei Infarkten in den anderen Hirnregionen.

## **2.4.2 Deskriptive Statistik**

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden in den oben genannten Patientengruppen für folgende Variablen Mittelwert und Standardabweichung berechnet: Patientenalter, Ventilation, Kontrollparameter (paCO<sub>2</sub>), neurologische Indices, Entzündungswerte, Marker für neurologische Schädigung, Dauer des Klinik- und Rehabilitationsaufenthaltes (Tage).

Ventilation: Aus den Rohdaten wurde jeweils der Anteil der Messzeit berechnet, in dem die Messwerte in den Bereichen Hypo-, Normo-, und Hyperventilation lagen.

## **2.4.3 Gruppenvergleich**

Die Ventilationsdaten der verschiedenen Gruppen wurden, bei nicht normalverteilten Datensätzen, mit dem einseitigen Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede überprüft. Dieser Test wird immer dann angewandt, wenn zwei unabhängige Stichproben nicht sehr groß sind und/bzw. beide Stichproben aus nicht normalverteilten Grundgesamtheiten stammen. Die Stichprobenumfänge müssen allerdings größer als 8 sein.<sup>106</sup> Für die Überprüfung der Nullhypothese wurde eine Wahrscheinlichkeit für den Fehler der 1. Art ( $\alpha$ ) von 5% ( $\alpha = 0,05$ ) akzeptiert.

#### **2.4.4 Korrelationsanalyse**

Da alle untersuchten Werte (EtCO<sub>2</sub>, paCO<sub>2</sub>, Leukozyten, CRP, NSE, Protein S 100, Barthel-Indes, NIHSS, Dauer des Klink- bzw. Reha-Aufenthaltes) metrisch skalierte, stetige Merkmale darstellen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman zu Quantifizierung des monotonen Zusammenhangs gewählt. Die Analyse wurde mit dem Programm „SPSS 14.0 for Windows“ (Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Ausschlüsse**

*Schlaganfallpatienten :*

Nach dem Erhalt der endgültigen Artbriefe und Auswertung der Messung wurden die Schlaganfall-Patienten noch einmal bezüglich der Ein- bzw. Ausschlusskriterien überprüft. Insgesamt sind 11 Patienten aus der Studie ausgeschlossen worden. Bei 2 Patienten lagen die ersten Schlaganfall-Symptome mehr als 72 Stunden vor dem Anfang der Messung. Bei einem Patienten wurde im routinemäßigen Röntgen-Thorax ein Bronchialkarzinom entdeckt. Da dies Auswirkungen auf die Atemfunktion haben könnte, wurde der Patient von der Auswertung ausgeschlossen. Bei 8 Patienten konnte die Untersuchungs-Mindestzeit von 2 Stunden wegen der erforderlichen Untersuchungs- bzw. Therapiemaßnahmen nicht eingehalten werden.

*Kontrollpatienten:*

Insgesamt 7 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Bei 2 Patienten waren die Unterlagen nicht komplett. Bei 4 Patienten lag die Messzeit unter 2 Stunden. Ein Patient hatte einen weniger als ein Jahr zurückliegenden Schlaganfall.

#### **3.2 Deskriptive Statistik**

### 3.2.1 Demographische Daten

Die endgültige Studienpopulation der Schlaganfallpatienten (im Folgenden „alle Schlaganfälle“ genannt) bestand aus insgesamt 34 Personen (21 Männer und 13 Frauen) mit einem mittleren Alter von  $66,94 \pm 10,91$  Jahren.

Die Subpopulation der Patienten, die einen Hirninfarkt im Stromgebiet der Arteria cerebri media (im Folgenden „Media- Schlaganfälle“ genannt) erlitten, bestand aus 23 Personen (13 Männer und 10 Frauen). Ihr mittleres Alter lag bei  $66,49 \pm 9,74$  Jahren.

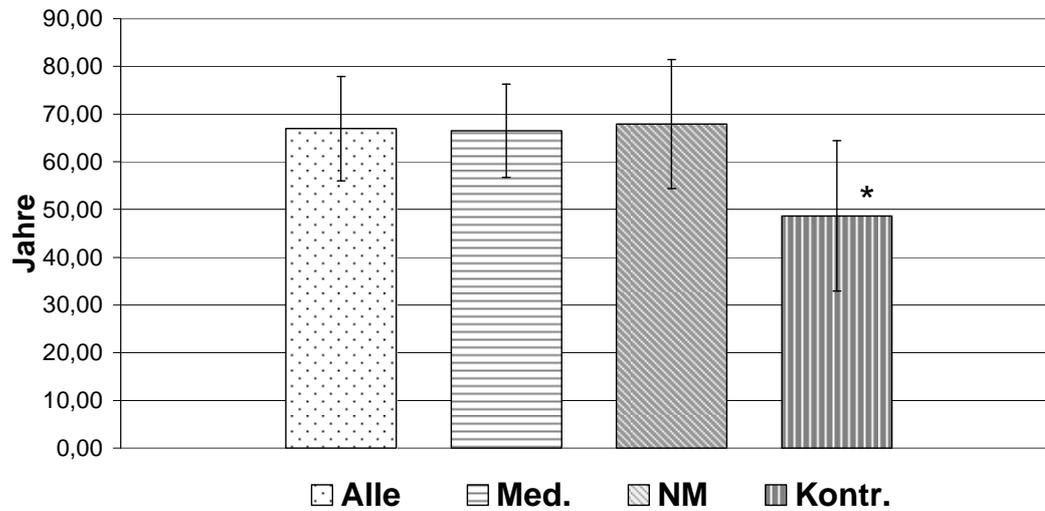
11 Patienten (8 Männer und 3 Frauen) erlitten einen Schlaganfall in einem anderen als Arteria cerebri media Stromgebiet (im Folgenden „Nicht-Media-Schlaganfälle“ genannt). Das mittlere Alter lag bei diesen Patienten bei  $67,9 \pm 13,47$  Jahren.

**Tabelle 3.1 Lokalisation, Alter und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Hirninfarkten in anderen als von der A. cerebri media- versorgten Territorien**

| Infarktlokalisierung           | Anzahl | männlich | weiblich | Alter (Jahre, Mittelwert) | Standardabweichung (+/- Jahre) |
|--------------------------------|--------|----------|----------|---------------------------|--------------------------------|
| Diffuse intrakranielle Blutung | 3      | 2        | 1        | 68,34                     | 10,88                          |
| Kleinhirn                      | 2      | 1        | 1        | 63,54                     | 11,82                          |
| A. cerebri anterior            | 1      | 1        | 0        | 61,51                     |                                |
| Mittelhirn                     | 1      | 0        | 1        | 80,91                     |                                |
| Pons                           | 2      | 2        | 0        | 78,68                     | 7,78                           |
| A. cerebri posterior           | 2      | 2        | 0        | 64,71                     | 25,29                          |

Das mittlere Alter lag bei den 18 Patienten (8 Männer und 10 Frauen) aus der Kontrollgruppe bei  $48,65 \pm 15,77$  Jahren.

# Patientenalter



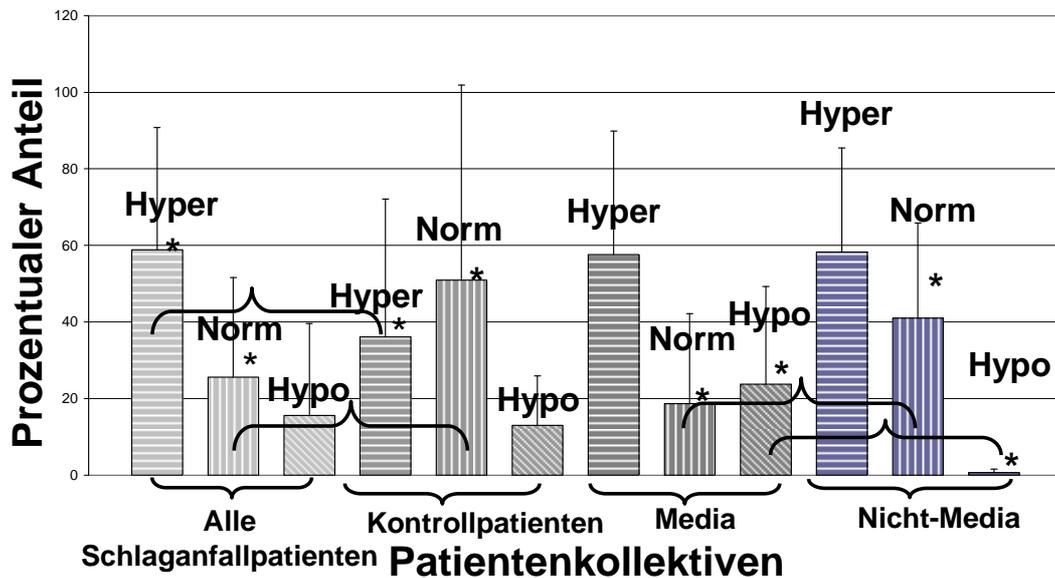
*Abb. 3.1: Altersmittelwerte der untersuchten Patientengruppen (Alle- Alle Schlaganfallpatienten, Med.- Media- Schlaganfälle, NM- Nicht-Media-Schlaganfälle, Kontr.-Kontrollpatienten, \* -signifikanter Unterschied zu Schlaganfallpatienten ( $p < 0,05$ )).*

Das Alter der Schlaganfall-Patienten unterscheidet sich mit einem p-Wert von 0,000009 hochsignifikant vom Alter der Kontrollpatienten.

## 3.2.2 Ventilation

Wie weiter oben beschrieben, wurden EtCO<sub>2</sub>-Werte unter 35 mm Hg als Hyperventilation, zwischen 35 mm Hg bis 45 mm Hg als Normoventilation und ab 45 mm Hg als Hypoventilation definiert. Danach wurde der prozentuale Anteil der Messzeit ermittelt, in dem die Werte im jeweiligen Messbereich lagen.

## Prozentualer Anteil der Messzeit bei verschiedenen Patientenkollektiven



*Abb. 3.2: Prozentualer Anteil der Messzeit in verschiedenen Patientengruppen (Mittelwert und Standardabweichung) bei verschiedenen Patientenkollektiven. **Hyper**- Hyperventilation, **Norm**- Normoventilation, **Hypo**- Hypoventilation. Die sich signifikant unterscheidenden Werte sind durch \* markiert und mit { verbunden.*

Zwischen den Gruppen „alle Schlaganfallpatienten“ und „Kontrollpatienten“ besteht ein signifikanter Unterschied für Hyperventilation und Normoventilation (Tabelle 3.2).

**Tabelle 3.2 Mittelwerte des prozentualen Untersuchungszeit in jeweiligem Messbereich sowie signifikante Unterschiede zwischen Patientenkollektiven für unterschiedliche Ventilationsbereiche**

|                           | Hyper-ventilation | p (Signi-fikanz) | Normo-ventilation | p (Signi-fikanz) | Hypo-ventilation | p (Signi-fikanz) |
|---------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| Alle Schlaganfälle        | 58,81             | <b>0,003</b>     | 25,63             | <b>0,007</b>     | 15,56            | 0,667            |
| Kontrollen                | 36,1              |                  | 50,95             |                  | 12,9             |                  |
| Media-Schlaganfälle       | 57,6              | 0,34             | 18,65             | 0,051            | 23,7             | 0,053            |
| Nicht-Media-Schlaganfälle | 58,3              |                  | 41,03             |                  | 0,671            |                  |

Die Datensätze der verschiedenen Ventilationsbereiche wurden innerhalb der jeweiligen Patientengruppen auf signifikante Unterschiede überprüft. Die Ergebnisse gibt Tabelle 3.3 wider.

**Tabelle 3.3 Signifikante Unterschiede für unterschiedliche Ventilationsbereiche innerhalb der jeweiligen Gruppe**

|                           |                  | Prozentualer Zeitanteil | p (Signifikanz) Normoventilation * | p (Signifikanz) Hypoventilation * |
|---------------------------|------------------|-------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Alle Schlaganfälle        | Hyperventilation | 58,81                   | <b>p=0,00000187</b>                | <b>p=0,0000384</b>                |
|                           | Normventilation  | 25,63                   |                                    |                                   |
|                           | Hypoventilation  | 15,56                   | p=0,2163                           |                                   |
| Kontrollen                | Hyperventilation | 36,1                    | p=0,184                            | p=0,058                           |
|                           | Normventilation  | 50,95                   |                                    |                                   |
|                           | Hypoventilation  | 12,9                    | <b>p=0,002</b>                     |                                   |
| Media-Schlaganfälle       | Hyperventilation | 57,6                    | <b>p=0,000004</b>                  | <b>p=0,008</b>                    |
|                           | Normventilation  | 18,65                   |                                    |                                   |
|                           | Hypoventilation  | 23,7                    | p=0,585                            |                                   |
| Nicht-Media Schlaganfälle | Hyperventilation | 58,3                    | p=0,13                             | <b>p=0,008</b>                    |
|                           | Normventilation  | 41,03                   |                                    |                                   |
|                           | Hypoventilation  | 0,671                   | <b>p=0,006</b>                     |                                   |

\* - Überschneidung Zeile/Spalte, z. B. Hyperventilation (Zeile)/ Normoventilation (Spalte) ergibt den entsprechenden p-Wert.

### 3.2.3 Parameter der respiratorischen Funktion

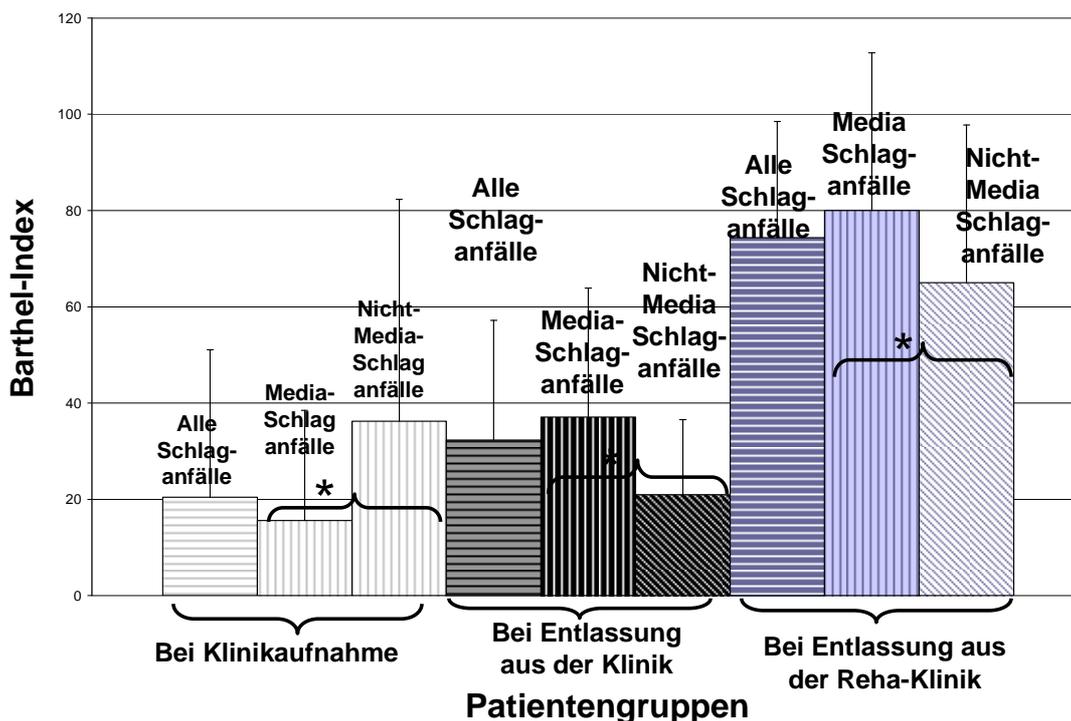
Zur Validierung der Messergebnisse (EtCO<sub>2</sub>) wurde dieser Parameter mit Atemfrequenz und arteriellem CO<sub>2</sub> (Blutgasanalyse) verglichen. Die Ergebnisse wurden für jede Gruppe erfasst (Tabelle 3.4): Mittelwert der Atemfrequenz (b/min), Mittelwert von EtCO<sub>2</sub> (mm Hg) und Mittelwert von CO<sub>2</sub> im Blut (mm Hg).

**Tabelle 3.4 Parameter der respiratorischen Funktion. Signifikante Unterschiede zwischen Patientengruppen.**

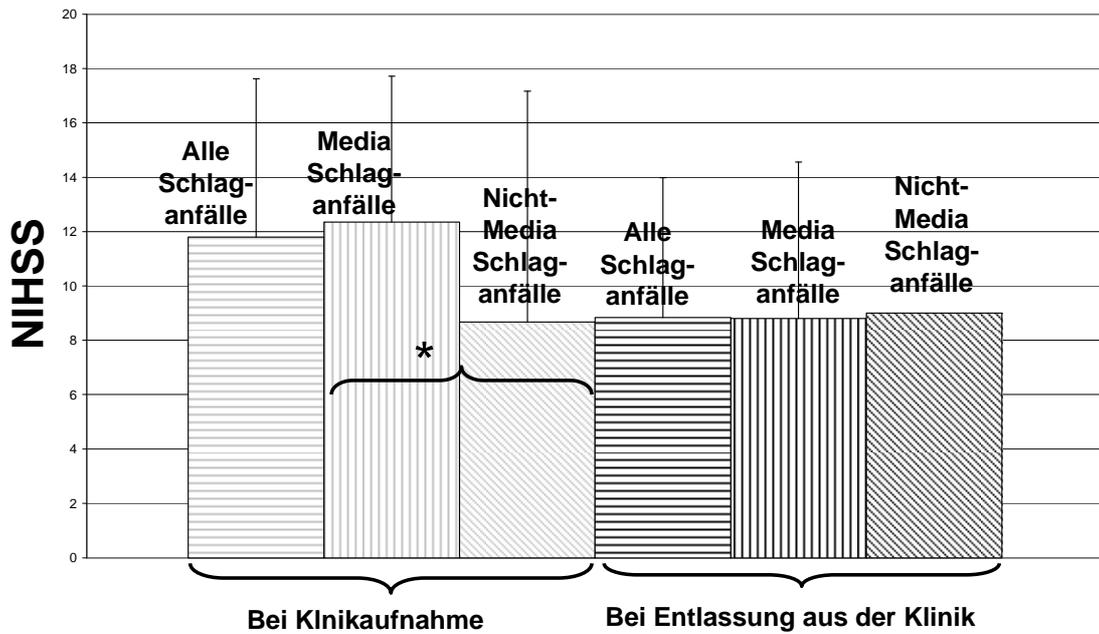
|                   | Alle Schlaganfälle | Kontrollgruppe | p (Signifikanz) | Media-Schlaganfälle | Nicht-Media Schlaganfälle | p (Signifikanz) |
|-------------------|--------------------|----------------|-----------------|---------------------|---------------------------|-----------------|
| Atemfrequenz      | 19,22 (± 3,61)     | 17,6 (±3,04)   | 0,133           | 19,08 (±3,93)       | 19,24 (±2,93)             | 0,913           |
| EtCO <sub>2</sub> | 32,86 (± 5,40)     | 36,92 (±4,71)  | 0,011           | 32,37 (±6,05)       | 33,67 (± 2,91)            | 0,515           |
| paCO <sub>2</sub> | 35,83 (± 6,85)     |                | 0,326           | 35,44 (±7,2)        | 39 (± 0)                  | 0,52            |

### 3.2.4 Neurologische Indices

Da die neurologischen Indices bei Patienten aus der Kontrollgruppe nicht bestimmt wurden, sind hier nur die Mittelwerte der Patienten mit einem Schlaganfall, mit weiterer Unterteilung in Gruppen der Media und Nicht-Media Schlaganfällen dargestellt (Abb. 3.3 und 3.4).



*Abb. 3.3: Barthel-Index der untersuchten Patientenkollektiven zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Media- Schlaganfälle zeigen somit signifikant schlechtere Werte (mit \*-markiert) bei der Klinikaufnahme, weisen jedoch eine günstigere Prognose auf.*



### Patientengruppen

Abb. 3.4: NIHSS der untersuchten Patientenkollektiven zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. NIHSS ist bei Media- Schlaganfällen im Vergleich zu Nicht-Media Schlaganfällen signifikant erhöht ( mit \*- markiert) bei der Klinikaufnahme.

#### 3.2.5 Entzündungswerte

In der nachfolgenden Tabelle sind die Mittelwerte der Entzündungsparameter aufgeführt (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5 Mittelwerte der Entzündungsparameter

|                      | Alle Schlaganfälle | Kontrollgruppe | Media-Schlaganfälle | Nicht-Media Schlaganfälle |
|----------------------|--------------------|----------------|---------------------|---------------------------|
| Leukozyten (1000/nl) | 9,49 (±2,69)       | 7,33 (±3,16)   | 9,66 (±3,03)        | 9,16 (±1,91)              |
| CRP (mg/dl)          | 2,27 (±2,94)       | 1,08 (±1,83)   | 1,97 (±2,32)        | 2,87 (±3,97)              |

Für CRP und Leukozyten ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Schlaganfall- und Kontrollpatienten und für Leukozyten zwischen Media- und Kontrollpatienten. (Tabelle 3.6).

**Tabelle 3.6 Signifikanzen**

|                                   | CRP (mg/dl) | Leukozyten (1000/nl) |
|-----------------------------------|-------------|----------------------|
| p-Wert (Schlaganfälle/Kontrollen) | 0,051       | 0,025                |
| p-Wert (Media/Nicht-Media)        | 0,558       | 0,845                |
| p-Wert (Media/Kontrollen)         | 0,292       | 0,042                |
| p-Wert (Nicht-Media/Kontrollen)   | 0,207       | 0,114                |

**3.2.6 Marker neurologischer Schädigung**

NSE und Protein S 100 wurden bei Patienten aus der Kontrollgruppe nicht bestimmt. Daher sind nur die Mittelwerte der Schlaganfallpatienten aufgeführt (Tabelle 3.7).

**Tabelle 3.7 NSE und Protein S 100**

|                     | Patienten mit Schlaganfällen gesamt | Patienten mit Media-Schlaganfällen | Patienten mit Nicht-Media Schlaganfällen |
|---------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| NSE (µg/l)          | 11,32 (±3,02)                       | 10,8 (±2,02)                       | 13,15 (±5,33)                            |
| Protein S100 (µg/l) | 0,3 (±0,29)                         | 0,21 (±0,21)                       | 0,67 (±0,3)                              |

Patienten mit Media-Schlaganfällen hatten signifikant niedrigere S100-Spiegel als Patienten mit Nicht-Media Schlaganfällen ( $p=0,048$ ). Ein signifikanter Unterschied für NSE konnte nicht nachgewiesen werden.

**3.2.7 Krankheitsverlauf**

In der Tabelle 3.8 sind die Liegezeiten im Krankenhaus der unterschiedlichen Patientengruppen aufgeführt.

**Tabelle 3.8 Liegezeiten**

|                    | Patienten mit Schlaganfällen gesamt | Patienten mit Media-Schlaganfällen | Patienten mit Nicht-Media Schlaganfällen |
|--------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| Krankenhaus (Tage) | 11,03 (±9,83)                       | 13,3 (±10,4)                       | 6,27 (±4,77)                             |
| Reha-Klinik (Tage) | 59,81(±28,7)                        | 56,5 (±26,6)                       | 67,2 (±30,33)                            |

Patienten mit Media- Schlaganfällen hatten signifikant höhere Krankenhaus-Liegedauer als Patienten mit Infarkten in anderen Strombahngebieten ( $p=0,008$ ), für die Dauer des

Reha-Aufenthaltes wurde zwischen diesen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied gefunden ( $p=0,768$ ).

### 3.2.8 Vergleich der Outcome-Parameter bei Patienten (Alle Schlaganfälle) mit viel (über 50 %) und wenig (unter 50 %) Hyperventilation im Untersuchungszeitraum

**Tabelle 3.9 Vergleich der Outcome-Parameter zwischen der Patientengruppen mit viel (>50%) und wenig (<50%) Hyperventilation**

|  | Gruppe mit > 50 % Hyperventilation | Gruppe mit < 50 % Hyperventilation | p (Signifikanz) |
|--|------------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| Barthel-Index bei Aufnahme                       | 9,46 ( $\pm 12,76$ )               | 73,33 ( $\pm 37,86$ )              | 0,00009         |
| Barthel-Index bei Klinikentlassung               | 29 ( $\pm 26,54$ )                 | 48 ( $\pm 16,8$ )                  | 0,17            |
| Barthel-Index bei Entlassung aus der Reha-Klinik | 63,33 ( $\pm 33,29$ )              | 86,6 ( $\pm 18,9$ )                | 0,35            |
| NIHSS bei Aufnahme                               | 13,13 ( $\pm 4,74$ )               | 7,8 ( $\pm 7,42$ )                 | 0,07            |
| NIHSS bei Klinikentlassung                       | 9,8 ( $\pm 5,11$ )                 | 4 (*)                              | *               |
| Krankenhaus (Tage)                               | 9,29 ( $\pm 8,19$ )                | 11,87 ( $\pm 6,26$ )               | 0,42            |
| Reha-Klinik (Tage)                               | 54,5 ( $\pm 29,45$ )               | 52,75 (14,4) $\pm$                 | 0,91            |

\* - Wert konnte nicht berechnet werden

## 3.3 Korrelationsanalyse

### 3.3.1 Korrelation zwischen Alter und Ventilation

Es wurde mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (R) die Korrelation zwischen Ventilationsfunktion und Patientenalter untersucht. R kann Werte zwischen  $-1$  und  $1$  annehmen. Bei einem Wert von  $+1$  (bzw.  $-1$ ) besteht ein vollständig positiver (bzw. negativer) linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen. Wenn der Korrelationskoeffizient den Wert  $0$  aufweist, hängen die beiden Merkmale überhaupt nicht linear voneinander ab

**Tabelle 3.9 Korrelation zwischen Ventilationsfunktion und Patientenalter (Jahre).**

| Alter                     | Hyper-ventilation | P (Signi-fikanz) | Normo-ventilation | P (Signi-fikanz) | Hypo-ventilation | P (Signi-fikanz) |
|---------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| Alle Schlaganfälle        | R=-0,049          | 0,783            | R=0,077           | 0,684            | R=-0,018         | 0,96             |
| Kontrollen                | R=0,154           | 0,542            | R=-0,228          | 0,363            | R=-0,158         | 0,663            |
| Media-Schlaganfälle       | R=-0,172          | 0,432            | R=0,047           | 0,845            | R=0,086          | 0,872            |
| Nicht-Media-Schlaganfälle | R=0,109           | 0,75             | R=0,188           | 0,603            | R=0,4            | 0,6              |

Es kann somit in keinem Patientenkollektiv eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der Ventilationsfunktion nachgewiesen werden.

### 3.3.2 Korrelation zwischen Ventilationswerten und neurologischen Indices

Tabellen 3.10 und 3.11 geben Korrelationen zwischen neurologischen Indices (Barthel-Index und NIHSS) und Ventilationswerten wider.

**Tabelle 3.10 Korrelation zwischen Barthel-Index und Ventilationswerten**

| Barthel-Index             |                      | Hyper-ventilation | p     | Normo-ventilation | p     | Hypo-ventilation | p     |
|---------------------------|----------------------|-------------------|-------|-------------------|-------|------------------|-------|
| Alle Schlaganfälle        | Bei Aufnahme         | R=-0,331          | 0,194 | R=0,678           | 0,008 | R=0,5            | 0,667 |
|                           | Bei Klinikentlassung | R=-0,153          | 0,557 | R=0,298           | 0,301 | R=0,703          | 0,078 |
|                           | Bei Reha-Entlassung  | R=-0,114          | 0,787 | R=0,257           | 0,623 | R=-0,4           | 0,6   |
| Media-Schlaganfälle       | Bei Aufnahme         | R=-0,096          | 0,756 | R=0,603           | 0,065 | °                | °     |
|                           | Bei Klinikentlassung | R=-0,187          | 0,56  | R=0,811           | 0,008 | R=-0,105         | 0,895 |
|                           | Bei Reha-Entlassung  | R=0,103           | 0,87  | R=-0,5            | 0,667 | R=-1             | 1     |
| Nicht-Media Schlaganfälle | Bei Aufnahme         | R=-0,8            | 0,2   | R=0,8             | 0,2   | R=-1             | 1     |
|                           | Bei Klinikentlassung | R=0,8             | 0,104 | R=-0,8            | 0,104 | R=-0,5           | 0,667 |
|                           | Bei Reha-Entlassung  | R=-0,5            | 0,667 | R=0,5             | 0,667 | R=-1             | 1     |

°-Wert konnte nicht berechnet werden.

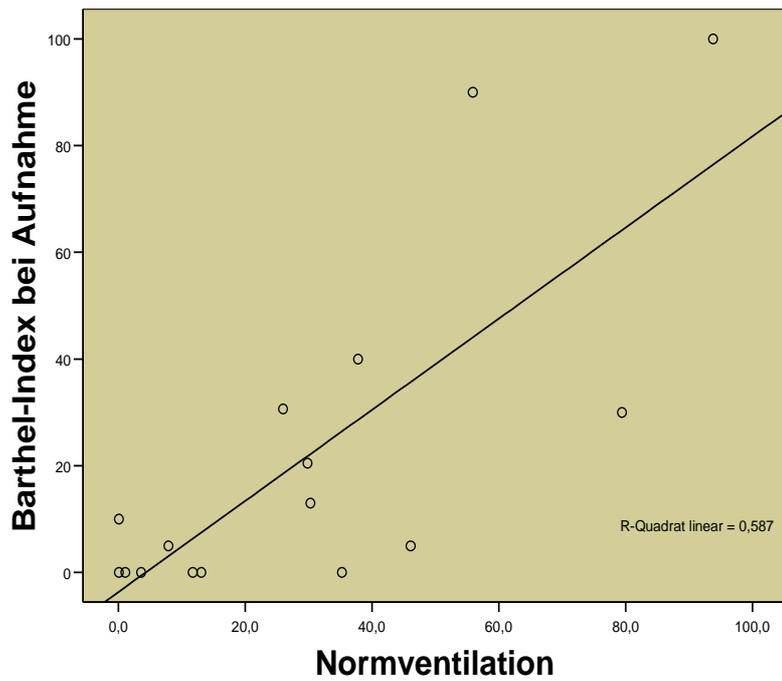
**Tabelle 3.11 Korrelation zwischen NIHSS und Ventilationswerten**

| NIHSS                     |                      | Hyper-ventilation | p     | Normo-ventilation | p     | Hypo-ventilation | p     |
|---------------------------|----------------------|-------------------|-------|-------------------|-------|------------------|-------|
| Alle Schlaganfälle        | Bei Aufnahme         | R=0,263           | 0,263 | R=-0,411          | 0,101 | R=-0,4           | 0,6   |
|                           | Bei Klinikentlassung | R=0,092           | 0,862 | R=-1              | 1     | °                | °     |
| Media-Schlaganfälle       | Bei Aufnahme         | R=0,167           | 0,523 | R=-0,363          | 0,202 | R=-0,5           | 0,667 |
|                           | Bei Klinikentlassung | R=0,057           | 0,927 | R=-1              | 1     | °                | °     |
| Nicht-Media-Schlaganfälle | Bei Aufnahme         | R=0,5             | 0,667 | R=-0,5            | 0,667 | °                | °     |
|                           | Bei Klinikentlassung | °                 | °     | °                 | °     | °                | °     |

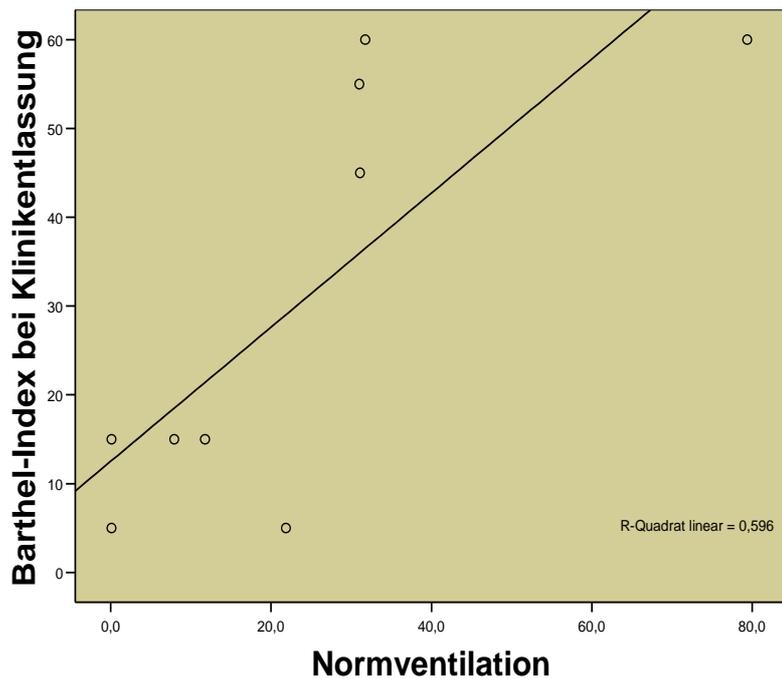
°-Wert konnte nicht berechnet werden.

Es konnten zwei signifikante Ergebnisse ermittelt werden:

1. Positive Korrelation zwischen Barthel-Index bei Aufnahme und Normoventilation bei allen Schlaganfallpatienten (R=0,678, p=0,008, Abb. 3.5), d. h. je geringer die Beeinträchtigung durch den Schlaganfall, desto normaler waren die CO<sub>2</sub>-Werte
2. Positive Korrelation zwischen Barthel-Index bei Klinikentlassung und Normventilation bei Patienten mit Media- Schlaganfällen (R=0,811, p=0,008, Abb. 3.6).



*Abb. 3.5: Korrelationsanalyse von Barthel-Index bei Aufnahme bei allen Schlaganfallpatienten und respiratorischen Messwerten im Bereich Normventilation*

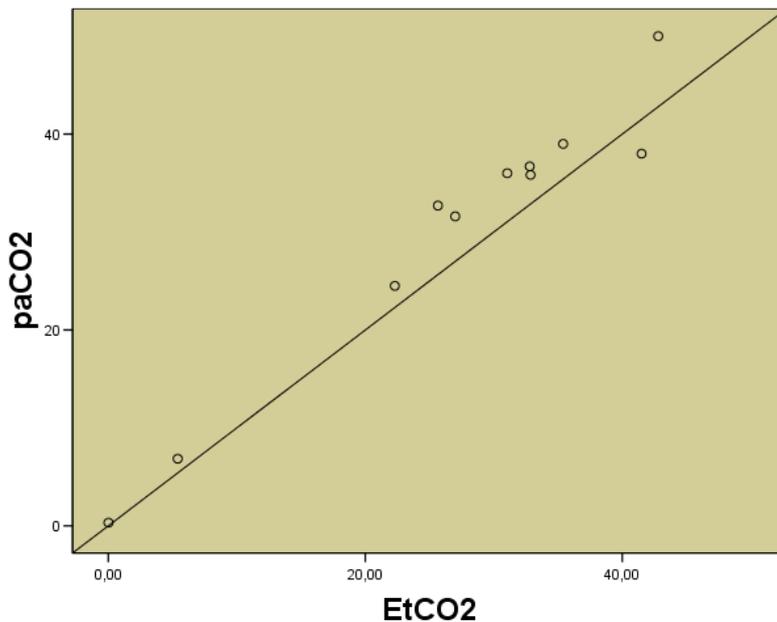


*Abb. 3.6: Korrelationsanalyse von Barthel-Index bei Klinikentlassung bei Patienten mit Media- Schlaganfällen und respiratorischen Messwerten im Bereich Normventilation*

Die geringere funktionelle Einschränkung bei Aufnahme korreliert positiv mit dem Anteil an Messzeit im Normventilationsbereich. Je weniger stark beeinträchtigt der Patient ist (hoher Barthel-Index) desto weniger häufiger hyper- oder hypoventiliert er.

### 3.3.3 Korrelationsanalyse der respiratorischen Funktion ( $pEtCO_2/paCO_2$ )

Zur Validierung der Messergebnisse wurden durch die Kapnometrie gewonnen  $EtCO_2$ -Mittelwerte mit den  $paCO_2$ -Werten desselben Patienten verglichen. Diese wurden durch eine Blutgasanalyse gewonnen. Es zeigt sich eine hochsignifikante Korrelation ( $R=0,976$ ,  $p<0,05$ ) der beiden Werte. Die Ergebnisse sind in der Abb. 3.7 dargestellt.



*Abb.3.7: Korrelation zwischen  $paCO_2$  und  $EtCO_2$  zeigt nahezu an einer Linie liegenden Werte*

Die Verlässlichkeit der angewandten Methode wird durch die hohe Korrelation der beiden untersuchten Parameter bestätigt.

### 3.3.4 Korrelationsanalyse zwischen Ventilations- und Entzündungswerten

Bei Patienten aus der Gruppe „Alle Schlaganfälle“ und aus der Kontrollgruppe wurde ein Zusammenhang zwischen Ventilations- und Entzündungswerten untersucht (Tab. 3.12). Auf eine weitere Unterteilung in „Media-“ und „Nicht-Media Schlaganfälle“ wurde aufgrund einer relativ kleinen Fallzahl der Blutproben verzichtet.

**Tabelle 3.12 Korrelation zwischen Ventilations- und Entzündungswerten**

|                    | Entzündungswert      | Hyper-ventilation | p     | Normo-ventilation | p     | Hypo-ventilation | p     |
|--------------------|----------------------|-------------------|-------|-------------------|-------|------------------|-------|
| Alle Schlaganfälle | CRP (mg/dl)          | R=-0,039          | 0,831 | R=-0,019          | 0,922 | R=0,191          | 0,622 |
|                    | Leukozyten (1000/nl) | R=0,091           | 0,615 | R=-0,084          | 0,655 | R=-0,251         | 0,515 |
| Kontrollen         | CRP (mg/dl)          | R=0,29            | 0,416 | R=-0,29           | 0,416 | °                | °     |
|                    | Leukozyten (1000/nl) | R=0,193           | 0,549 | R=-0,081          | 0,803 | R=-0,771         | 0,072 |

° - Wert konnte nicht berechnet werden.

Somit findet sich keine signifikante Korrelation zwischen Entzündungswerten und Ventilation.

### 3.3.5 Korrelation zwischen Marker für neurologische Schädigung und Ventilation

Bei den Kontrollpatienten wurden NSE- und Protein S 100-Werte nicht bestimmt. Eine weitere Unterteilung der Gruppe „Alle Schlaganfallpatienten“ war aufgrund kleiner Anzahl der Blutproben ebenfalls nicht sinnvoll.

**Tabelle 3.13 Korrelation zwischen Markern für neurologische Schädigung (NSE, Protein S 100) und Ventilation bei Schlaganfallpatienten**

|                  | NSE (µg/l) | p     | Protein S 100( µg/l) | p     |
|------------------|------------|-------|----------------------|-------|
| Hyperventilation | R=0,213    | 0,396 | R=-0,031             | 0,909 |
| Normoventilation | R=-0,057   | 0,833 | R=0,329              | 0,231 |
| Hypoventilation  | R=0,314    | 0,544 | R=-0,2               | 0,747 |

In dieser Gruppe konnte keine Korrelation zwischen Ventilation und Anstieg bzw. Abfall der biochemischen Markern einer neuronalen Schädigung gefunden werden.

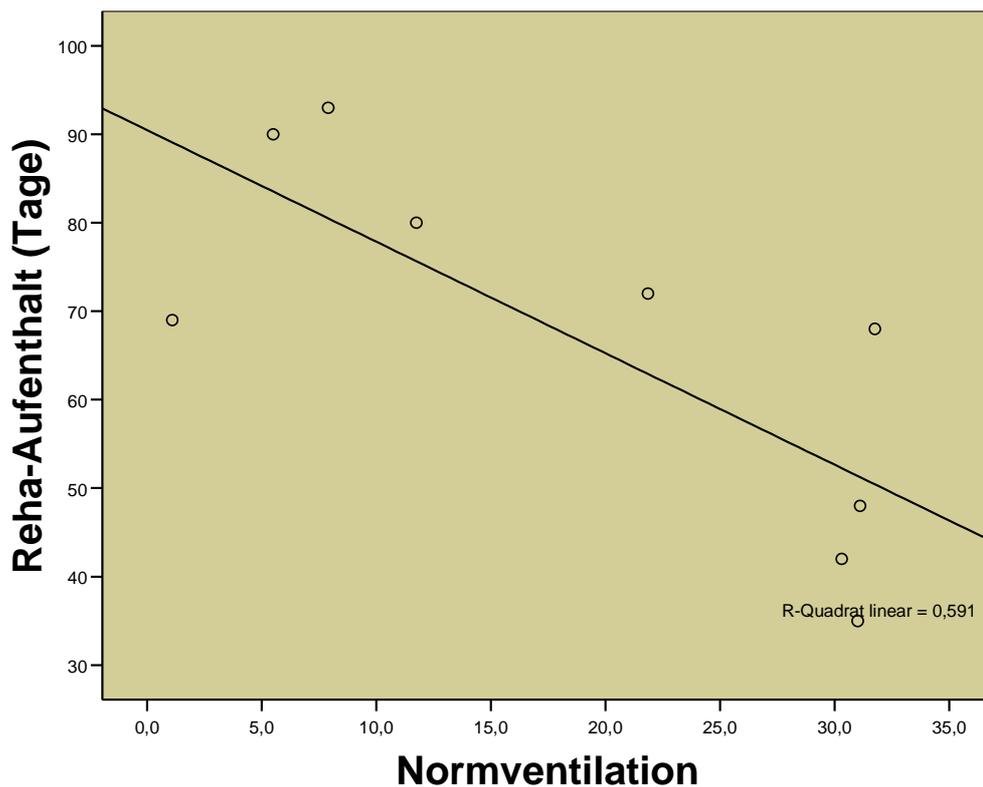
### 3.3.6 Korrelation zwischen Ventilationswerten und Dauer des Klinik- bzw. Reha-Aufenthaltes

Die Korrelationsanalyse zeigte eine signifikante, leicht negative Korrelation zwischen Normventilation und Dauer des Reha-Aufenthaltes bei Patienten mit „Media-Schlaganfällen“ (Tabelle 3.14). Weitere 2 in der Tabelle angegebene signifikante Werte waren aufgrund kleiner Fallzahl nicht relevant.

**Tabelle 3.14 Korrelation zwischen Ventilationswerten und Dauer des Klinik- bzw. Reha-Aufenthaltes**

|                           |                  | Klinikaufenthalt (Tage) | p     | Reha-Aufenthalt (Tage) | p     |
|---------------------------|------------------|-------------------------|-------|------------------------|-------|
| Alle Schlaganfälle        | Hyperventilation | -0,051                  | 0,773 | -0,007                 | 0,978 |
|                           | Normoventilation | -0,192                  | 0,31  | -0,367                 | 0,196 |
|                           | Hypoventilation  | 0,607                   | 0,063 | -0,1                   | 0,873 |
| Media-Schlaganfälle       | Hyperventilation | -0,134                  | 0,541 | -0,087                 | 0,8   |
|                           | Normoventilation | -0,157                  | 0,508 | -0,667                 | 0,05  |
|                           | Hypoventilation  | -0,029                  | 0,957 | 1                      | <0,01 |
| Nicht-Media Schlaganfälle | Hyperventilation | -0,384                  | 0,244 | -0,1                   | 0,873 |
|                           | Normoventilation | 0,384                   | 0,273 | 0,1                    | 0,873 |
|                           | Hypoventilation  | 0,8                     | 0,2   | 1                      | <0,01 |

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind hier nochmals graphisch dargestellt (Abb. 3.8).



*Abb. 3.8: Korrelation zwischen Normventilation und Dauer des Reha-Aufenthaltes (Tage)*

## 4 Diskussion

### 4.1 Interpretation der Ergebnisse vor dem Hintergrund des angewandten Verfahrens

Um die Ergebnisse dieser Untersuchung objektiv bewerten und ihre Relevanz für die Behandlung der Patienten mit einem Schlaganfall richtig interpretieren zu können, soll an dieser Stelle das angewandte Verfahren kritisch diskutiert werden.

Das Verfahren der Kapnometrie (bzw. Kapnographie) hat in der Medizin in den letzten Jahren eine breite Anwendung gefunden. Insbesondere in der Anästhesie<sup>107</sup> und Notfallmedizin<sup>108</sup> hat sich die Kapnometrie etabliert. Zur Überwachung und Therapie der Patienten mit einem akuten Schlaganfall wurden bisher nur wenige Studien publiziert<sup>109</sup>.

Die Vorteile zeichnen sich durch eine fehlende Invasivität, geringe Belastung des Patienten und bequeme Handhabung aus. Ein weiterer Vorteil ist beliebige Wiederholbarkeit des Verfahrens. Das Verfahren eignet sich für die Fragestellungen der Ventilation sowohl bei ischämischen als auch bei anderen Schlaganfalltypen. Es ist ein Verfahren zur „Online –Überwachung“ des Patienten. Im Vergleich zu Pulsoxymetrie, kann nicht nur eine Hypoventilation, sondern auch eine Hyperventilation sofort erkannt werden.

Ein häufig kritisiertes Punkt ist, dass  $pEtCO_2$  nicht exakt das  $paCO_2$  widerspiegelt.  $PaCO_2$  und  $pEtCO_2$  können sich um etwa 3 bis 8 mm Hg unterscheiden. Die Korrelation des  $paCO_2$  und  $pEtCO_2$  wird in der Literatur kontrovers diskutiert: Bei unterschiedlichen Patientengruppen und Fragestellungen findet sich sowohl eine schlechte<sup>110</sup>, als auch gute<sup>111</sup> bis exzellente<sup>113</sup> Korrelation zwischen beiden Parametern. In unserer Studie hat sich eine gute Korrelation (89,1%-97,6%) der beiden Parametern gezeigt.

Es ist bekannt, dass Patienten mit einem frischen Schlaganfall öfters mit dem offenen Mund schlafen und dementsprechend durch den Mund atmen. Dies könnte z.B. bei der Verwendung einer „Nasen-Brille“ zu falschen Messergebnissen führen. Dem wurde in unserer Untersuchung durch die Verwendung eines „Mund-Nasenstücks“ vorgebeugt (Abb. 2.2.).

Es war auch zu vermuten, dass das Mund-Nasenstück nicht innerhalb der gesamten Messzeit die richtige Position behalten wird, sondern mehr oder minder dislozieren kann. In diesem Fall würden falsch tiefe pEtCO<sub>2</sub>-Werte gemessen. Um dieser Falschmessung entgegenzuwirken wurden eindeutig tiefe pEtCO<sub>2</sub>-Werte im „Edit“-Modus ausgeschnitten. Das Risiko falsch niedrige Werte zu ermitteln wurde dadurch deutlich gesenkt, jedoch nicht vollständig ausgeschlossen.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Ventilation**

Nur wenige aktuelle Studien befassen sich explizit mit einer CO<sub>2</sub> – Messung und davon abhängigem Outcome bei Schlaganfallpatienten. So findet Nopmaneejumruslers et al. einen positiven Zusammenhang zwischen Cheyne-Stokes-Atmung und nächtlichen Hypokapnien bei Schlaganfallpatienten. Eine Differenz je nach Schlaganfall-Lokalisation bzw. –Typ besteht jedoch nicht<sup>114</sup>.

Unsere Studie ergab, dass es einen deutlichen Unterschied zwischen pEtCO<sub>2</sub>-Niveau bzw. Ventilation bei Patienten mit frischem zerebralen Infarkt und Kontrollgruppe gibt. Die Ventilationswerte lagen bei Schlaganfallpatienten viel häufiger im Bereich der Hyper- und viel seltener im Bereich der Normoventilation. Dieser Unterschied war hochsignifikant. Weiterhin zeigte sich eine kaum vorhandene Hypoventilation bei „Nicht-Media-Schlaganfällen“.

Dies kann z.B. durch die unterschiedliche Schwere des Schlaganfalls, abhängig vom Gefäßterritorium erklärt werden.<sup>115</sup> Es bleibt allerdings ungeklärt, ob hirnorganische Prozesse (Perfusionsausfall, Hirnödem, Zunahme der Penumbra) für die Hyperventilation verantwortlich sind. Andererseits kann die Hyperventilation als eine sinnvolle Autoregulation des Gehirns verstanden werden, die durch konsekutive Vasokonstriktion einen wirksamen Schutz gegen Hirnödem bei einem Schlaganfall darstellt.

### **4.2.2 Korrelation zwischen Ventilation und Patientenalter**

Es gibt einen signifikanten Altersunterschied zwischen Schlaganfall- und Kontrollpatienten. Das mittlere Alter lag bei Patienten aus der Schlaganfallgruppe bei 66,94 Jahren, bei Patienten aus der Kontrollgruppe bei 48,65 Jahren.

Ein großer Altersunterschied könnte einen Einfluss auf die Ventilationsunterschiede zwischen diesen beiden Gruppen nehmen. Es konnte in keinem der untersuchten Patientenkollektive ein Zusammenhang zwischen Alter und dem Ventilationswerten nachgewiesen werden. Dies relativiert die Altersunterschiede zwischen Schlaganfall- und Kontrollgruppe in unserer Studie nochmals deutlich.

#### **4.2.3 Zusammenhang zwischen Ventilation und neurologischen Indices**

Sehr weit verbreite Skalen zu detaillierten neurologischen Analyse der Patienten nach einem zerebralen Infarkt sind Barthel-Index<sup>116 117</sup> und NIHSS.<sup>118 119</sup> Die verfügbaren Studien, die Neuroscores im Zusammenhang mit dem Schlaganfall und Ventilation untersuchen, beschäftigen sich hauptsächlich mit der nach dem Schlaganfall häufig auftretender Aspiration und Dysphagie<sup>120 121 122</sup> bzw. mit Auswirkungen der mechanischen Ventilation.<sup>123 124 125</sup>

Diese Studien zeigen eine erhöhte Inzidenz von Pneumonien, einige davon beschreiben bei diesen Patienten eine Tendenz zu Dehydration. Die Arbeit von Leslie et al. suggeriert, dass nicht nur die Schwere des Schlaganfalls für das Ventilationsmuster verantwortlich ist.

In unserer Studie hat es sich gezeigt, dass der Barthel-Index insgesamt positiv mit einem höheren Anteil an Normoventilation korreliert

In der Gruppe „alle Schlaganfälle“ fand sich eine positive Korrelation zwischen Barthel-Index bei Aufnahme und Normventilation. In der Gruppe „Media-Schlaganfälle“ fand sich eine positive Korrelation zwischen Barthel-Index bei Aufnahme und Normventilation. Die gute neurologische Ausgangssituation scheint somit die Normventilation günstig zu beeinflussen.

Es konnte deutlich gezeigt werden, dass die Normoventilation kurz- und mittelfristig gut mit dem Barthel-Index korreliert. Es kann somit ein positiver Zusammenhang zwischen der Normventilation und dem kurz- und mittelfristigen Outcome der Patienten mit einem zerebralen Infarkt statistisch bestätigt werden.

Diese positive Korrelation wirft folgende Fragen auf:

- Beeinflusst ein eher kleiner Schlaganfall (unbedeutender neurologischer Ausfall) die Normoventilation positiv.

- Liegt die Atmung im Normbereich und wird dadurch das Outcome günstig beeinflusst?

Diese Fragen können durch unsere Untersuchungen nicht endgültig geklärt werden. Jedoch liefert die Korrelation des Barthel-Index bei Aufnahme mit Normoventilation zumindest einen Ansatz für die Annahme, ein kleiner Schlaganfall könnte die normale Ventilation günstig beeinflussen.

#### **4.2.4 Korrelation zwischen Ventilation und Entzündungswerten.**

Erhöhte Entzündungswerte in der Akutphase eines Schlaganfalls sind ein bekanntes Phänomen.<sup>126</sup> Als Ursache dafür kommen infektiologische Komplikationen bzw. eigene Entzündungsreaktion im Hirngewebe in Betracht. Sowohl zerebrale Ischämien als auch Blutungen gehen mit einer Gewebsnekrose einher. Nekrotisches Gewebe wird vom Körper im Rahmen einer Entzündungsreaktion abgeräumt.<sup>127</sup> Einen wichtigen Entzündungsparameter stellt das CRP dar. Es ist bereits am Tag des Schlaganfallereignisses erhöht messbar und korreliert mit einer schlechteren Prognose bzw. mit einer Progredienz des Schlaganfalls.<sup>128 129 130</sup>

Ausgelöst durch Zytokine kommt es zur Leukozytenaktivierung mit einer im peripheren Blut messbaren Leukozytose und Infiltration der Nekrose. Die Reaktion ist bei Blutungen und Ischämien in etwa vergleichbar, wenngleich es Hinweise für eine stärkere Reaktion bei Blutungen gibt.<sup>131 132 133 134</sup> Leukozyten haben einen hohen prognostischen Wert für die Krankenhaus- Mortalität bei Schlaganfallpatienten.<sup>135</sup> In diesem Zusammenhang wurde in dieser Studie untersucht ob eine Änderung der Ventilation mit Änderungen des CRP- oder Leukozytenwertes einhergeht bzw. durch Ventilation erklärt werden kann.

Unsere Studie zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Schlaganfallpatienten und Kontrollpatienten für CRP und Leukozyten und einen signifikanten Unterschied für Leukozytenwerte zwischen den Gruppen „Media-Schlaganfälle“ und „Nicht-Media-Schlaganfälle“. Diese Unterschiede können durch das Vorhandensein bzw. Lokalisation eines Schlaganfalls erklärt werden. Es konnte jedoch in keinem der untersuchten Patientenkollektive eine Korrelation zwischen Ventilation und Leukozytenzahl bzw. CRP gefunden werden.

#### **4.2.5 Marker für neurologische Schädigung**

NSE und Protein S 100 sind etablierte Marker für Schädigung des neuronalen Gewebes bei Schlaganfallpatienten. Sie korrelieren mit dem Ausmaß der Schädigung und mit dem Outcome.<sup>136 137 138 139</sup>

NSE ist ein glykolytisches Enzym, das im Zytoplasma der Neuronen und Zellen des neuroendokrinen Systems vorkommt.<sup>140</sup> NSE wird nach dem Schlaganfall von Neuronen freigesetzt, nach ca. 4-8 kommt es zu einem Anstieg des Serum-Wertes. Maximale NSE-Werte werden nach ca. 2 Tagen verzeichnet.<sup>141</sup> NSE korreliert gut mit dem Schlaganfall-Volumen.<sup>142 143</sup> Allerdings bleibt es unklar, ob hohe NSE- Werte nach dem Schlaganfall mit dem schlechtem Outcome und Schwere des Schlaganfalls korrelieren.<sup>144</sup> In unserer Studie bestand diese Korrelation nicht.

Im Gesamtkollektiv der Schlaganfallpatienten fand sich keine Korrelation zwischen Ventilation und NSE bzw. Protein S 100. Dies könnte durch unser Modell der Korrelationsanalyse (Mittelwerte der Ventilation innerhalb und beide Marker innerhalb der ersten 72 Stunden nach dem Schlaganfall wurden einer Korrelationsanalyse unterzogen) erklärt werden. Das Modell wäre, bedenkt man kurze Halbwertszeiten der beiden Enzyme (NSE ca. 1 Tag und Protein S 100 ca. 0,5 Stunden), relativ ungenau. Jedoch zeigte sich auch im direkten Tagesvergleich (Schlaganfallkollektiv/Ventilationswert/Enzymwert) keine signifikante Korrelation, sodass man für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlende Korrelation zwischen Ventilation und Marker für neurologische Schädigung annehmen muss.

#### **4.2.6 Zusammenhang zwischen Ventilation und Liegedauer in der Klinik bzw. Reha**

Die Liegedauer im Krankenhaus bzw. in der Reha-Klinik für Patienten mit einem zerebralen Infarkt unterscheidet sich erheblich, abhängig vom Diagnosezeitpunkt,<sup>145</sup> Behandlung<sup>146</sup> und eingeleiteten Rehabilitationsmaßnahmen.<sup>147 148</sup> Die relevanten Studien zum Thema Ventilation beschränken sich lediglich auf Pneumonien<sup>149</sup> und mechanische Ventilation<sup>150 151</sup> bei Patienten mit Schlaganfällen. Diese zeigen einen verlängerten Klinik- Aufenthalt bei Patienten mit einem Schlaganfall, die eine mechanische Ventilation benötigten bzw. eine Pneumonie entwickelt haben.

In unserer Studie fand sich in der Gesamtgruppe der Schlaganfallpatienten eine Korrelation der Ventilation weder für Krankenhausliegedauer noch für die Dauer der Behandlung in einer Reha- Klinik. In der Gruppe „Media- Schlaganfälle“ zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen Normventilation und Dauer des Reha- Aufenthaltes.

Es konnte im Endeffekt keine eindeutige Beziehung zwischen Ventilation und Krankenhausliegedauer bzw. Reha- Dauer bei Schlaganfallpatienten nachgewiesen werden. Somit scheint die Ventilation in den ersten 3 Tagen nach dem Schlaganfall keinen Einfluss auf das langfristige Outcome zu haben.

## **5 Zusammenfassung**

Die Kapnometrie ist ein einfach anwendbares, nicht-invasives Monitoringverfahren zur endexpiratorischen Messung des Kohlenstoffdioxid-Gehaltes in der Atemluft und somit Ventilationssituation des Patienten. Trotz der weiten Verbreitung in der Anästhesie und in der Intensivmedizin fand die Kapnometrie bei der Überwachung der Patienten mit einem zerebralen Infarkt bisher nur wenig Anwendung. Ziel dieser prospektiven klinischen Studie war es, Patienten mit frischen zerebralen Hirninfarkten auf Unterschiede in der Ventilation im Vergleich zu gesunden Patienten zu untersuchen und mögliche Zusammenhänge mit den Neuroscores, Entzündungsparameter, biochemischen Marker für neurologische Schädigung sowie Krankenhaus- und Reha- Liegedauer aufzudecken.

Im Untersuchungszeitraum von Juni 2003 bis August 2004 wurden 45 Patienten mit einem radiologisch gesicherten Schlaganfall und 25 Kontrollpatienten in die Studie aufgenommen. Die Messung dauerte mindestens 2 Stunden und lag innerhalb der ersten 72 Stunden nach Beginn der Schlaganfall- Symptomatik. Zu 3 verschiedenen Zeitpunkten erfolgte eine Beurteilung der Neuroscores (Barthel- Index und NIHSS): Aufnahme in die Klinik, Entlassung aus der Klinik, Entlassung aus der Reha- Klinik. Es wurden NSE und Protein S 100 sowie Leukozyten und CRP in Patientenblut bestimmt. Das Messprotokoll wurde auf mögliche Messfehler und Einhaltung der Mindestmessdauer von 2 Stunden überprüft. Nach Abschluss der Patientenakte wurden Liegedauer im Krankenhaus und in der Reha- Klinik ermittelt. Patienten sind auf Vorhandensein der

Ausschlusskriterien überprüft worden. Die endgültige Patientenzahl betrug 18 bei Kontrollpatienten und 34 bei Schlaganfallpatienten. Diese Gruppe wurde nochmals in 2 Gruppen geteilt- Patienten mit Schlaganfällen im Versorgungsgebiet A. cerebri media (23) und Patienten mit anderen Schlaganfällen (11).

Diese prospektive klinische Studie zeigte, dass Patienten mit Schlaganfällen in den ersten 72 Stunden nach Onset signifikant mehr zu Hyperventilation neigen (58,8% der Messzeit) als Kontrollpatienten (36,1% der Messzeit). In der Schlaganfallgruppe sind 2 Subgruppen unterschieden worden: Schlaganfall im Versorgungsgebiet von A. cerebri media und Schlaganfälle in den anderen zerebralen Arterien. Die Hyperventilationswerte lagen für diese Gruppen etwa gleich (57,6% und 58,3%), dafür neigten Patienten mit Media- Schlaganfällen deutlich mehr zu Hypoventilation (23,7% gegen 0,7%).

- Die Korrelationsanalyse hat den Zusammenhang zwischen Normoventilation und besseren Neuroscores gezeigt. Hyper- und Hypoventilation korrelierte positiv mit den schlechteren neurologischen Indices.
- Ein signifikanter Zusammenhang der Ventilation mit erhöhten Entzündungswerten konnte nicht nachgewiesen werden.
- Eine Korrelation der Ventilation mit NSE und Protein S100 konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden.
- Für die gesamte Gruppe der Schlaganfälle konnte kein eindeutiger Zusammenhang der Ventilation mit dem Outcome nachgewiesen werden. Die Korrelationsanalyse zeigte eine signifikante, leicht negative Korrelation zwischen Normoventilation und Dauer des Reha-Aufenthaltes bei Patienten mit „Media-Schlaganfällen“ und positive Korrelation zwischen Hypoventilation und Liegedauer in der Reha-Klinik. Bei Patienten mit „Nicht-Media Schlaganfällen“ bestand eine positive Korrelation zwischen Normoventilation und Krankenhausliegedauer sowie zwischen Hyperventilation und Krankenhausliegedauer.

Insgesamt legen die vorliegenden Ergebnisse einen positiven Zusammenhang zwischen der Normoventilation und dem Zustand des Patienten sowie Outcome nahe. Die Hyper- und Hypoventilation sind mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert. Das macht umso deutlicher, dass Überwachung der Ventilation bei

Patienten mit frischen zerebralen Infarkten und Einhalten dieser im Normbereich ganz wichtig ist. Die Kapnometrie eignet sich dazu hervorragend durch einfache Anwendung und fehlende Invasivität.

Die Aussagekraft dieser Analyse ist durch eine kleine Fallzahl eingeschränkt. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind zu Hypothese generierung geeignet, um weitere Studien mit größerer Patientenzahl anzustoßen. Diese könnten weitere Rolle des Kohlenstoffdioxids bzw. Ventilation bei Schlaganfällen klären.

---

## Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> World Health Organization. *www.who.int*
- <sup>2</sup> Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Wolf PA, *American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors*. Stroke, 1997. 28(7): p. 1507-17.
- <sup>3</sup> *www.strokecenter.org*
- <sup>4</sup> (AHA), A.H.A., *Heart Disease and Stroke Statistics-2004 Update*. 2008, Circulation. 2008(117): p. e37-e51.
- <sup>5</sup> *Incidence and Prevalence: 2006 Chart Book on Cardiovascular and Lung Diseases*. Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2006.
- <sup>6</sup> Woo D, Gebel J, Miller R, Kothari R, Brott T, Khoury J, Salisbury S, Shukla R, Pancioli A, Jauch E, Broderick J, *Incidence rates of first-ever ischemic stroke subtypes among blacks: a population-based study*. Stroke.1999. 30(12): p. 2517-22
- <sup>7</sup> Carod-Artal FJ, Medeiros MS, Horan TA, Braga LW: *Predictive factors of functional gain in long-term stroke survivors admitted to a rehabilitation programme*. Brain Inj. 2005 (19): p. 667-673.
- <sup>8</sup> Thorvaldsen P, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Rastenyte D, Sarti C, Wilhelmsen L, *Stroke trends in the WHO MONICA project*. Stroke 1997. 28(3): p.500-6.
- <sup>9</sup> Astrup J, Siesjö BK, Symon L, *Thresholds in cerebral ischemia- the ischaemic penumbra*. Stroke 1981 12(6): p. 723-725.
- <sup>10</sup> Memezawa H, Minamisawa H, Smith ML, Siesjö BK. *Ischemic penumbra in a model of reversible middle cerebral artery occlusion in the rat*. Experimental Brain Research. 1992;89(1): p. 67-78

---

<sup>11</sup> Kirino T. *Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia.* Brain Res. 1982 May 6;239(1): p. 57-69.

<sup>12</sup> Kirino T, Sano K. *Selective vulnerability in the gerbil hippocampus following transient ischemia.* Acta Neuropathol. 1984;62(3):p. 201-8.

<sup>13</sup> Mitsios N, Gaffney J, Kumar P, Krupinski J, Kumar S, Slevin M, *Pathophysiology of Acute Ischemic Stroke: An Analysis of Common Signalling Mechanisms and Identification of New Molecular Targets.* Pathobiology. 2006. 73: p. 159-175.

<sup>14</sup> Mies G, Auer LM, Ebhardt G, Traupe H, Heiss WD, *Flow and neuronal density in tissue surrounding chronic infarction.* Stroke 1983(14): p. 22-27

<sup>15</sup> Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N, *Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischaemic stroke.* Stroke 2006(37): p. 1334-1339.

<sup>16</sup>. Brad R.S. Broughton, David C. Reutens and Christopher G. Sobey, *Apoptotic Mechanisms After Cerebral Ischemia Stroke.* 2009; 40:e331-e339.

<sup>17</sup> Taylor RC, Cullen SP, Martin SJ, *Apoptosis: controlled demolition at the cellular level.* Nat Rev Mol Cell Biol. 2008 Mar; 9(3): p. 231-41.

<sup>18</sup> Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Kalafut M, Alger JR, *Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischaemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging.* Annals of Neurology. 2000(47): p. 462–469.

<sup>19</sup> Heiss WD, *Early [<sup>11</sup>C] Flumazenil/H<sub>2</sub>O positron emission tomography predicts irreversible ischaemic cortical damage in stroke patients receiving acute thrombolytic therapy.* Stroke 2000(31): p. 366–369.

<sup>20</sup> Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G, *Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage.* J Neurosurg. 1993 (78): p. 188 –191.

<sup>21</sup> Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE, *Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women.* Stroke 2003 (34): p. 2792–2795.

- 
- <sup>22</sup> Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB, *The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics*. Stroke 1988(19): p. 547–54.
- <sup>23</sup> Broderick J, Brott T, Barsan W, Haley EC, Levy D, Marler J, Sheppard G, Blum C, *Blood pressure during the first minutes of focal cerebral ischemia*. Annals of Emergency Medicine 1993(22): p. 1438–43.
- <sup>24</sup> Sean S. Armin, Austin R. T. Colohan, John H. Zhang. *Traumatic subarachnoid hemorrhage: our current understanding and its evolution over the past half century*. Neurological research. 2006, 28(4):p. 445-52
- <sup>25</sup> Miller JD, Gudeman SK, Kishore PR, Becker DP, *CT scan, ICP and early neurological evaluation in the prognosis of severe head injury*. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1979 (28): p. 86–88.
- <sup>26</sup> Broderick JP, Brott T, Tomsick T, *The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites*. N Engl J Med 1992(326): p. 733–736.
- <sup>27</sup> Weir B, Macdonald RL, Stoodley M, *Etiology of cerebral vasospasm*. Acta Neurochir Suppl 1999(72): p. 27–46
- <sup>28</sup> Kaptain GJ, Lanzino G, Kassell NF, *Subarachnoid haemorrhage: Epidemiology, risk factors, and treatment options*. Drugs Aging 2000(17): p. 183–199
- <sup>29</sup> Grote E, Hassler W, *The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery 1988(22): p. 654–661
- <sup>30</sup> Nornes H, *Cerebral arterial flow dynamics during aneurysm haemorrhage*. Acta Neurochir (Wien) 1978(41): p. 39–48
- <sup>31</sup> Jakobsen M, Enevoldsen E, Bjerre P, *Cerebral blood flow and metabolism following subarachnoid haemorrhage: Cerebral oxygen uptake and global blood flow during the acute period in patients with SAH*. Acta Neurol Scand 1990(82): p. 174–182
- <sup>32</sup> Schmieder K, Jarus-Dziedzic K, Wronski J, *CO2 reactivity in patients after subarachnoid haemorrhage*, Acta Neurochir (Wien) 1997(139):p. 1038–1041
- <sup>33</sup> Voldby B, *Pathophysiology of subarachnoid haemorrhage. Experimental and clinical data*. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1988(45): p. 1–6

- 
- <sup>34</sup> Meixensberger J, *Xenon 133-CBF measurements in severe head injury and subarachnoid haemorrhage*. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1993(59): p. 28-33
- <sup>35</sup> Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH, *Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage*. Neurol Res 2006(28): p 399-414
- <sup>36</sup> Schmidt RF, Thews G, *28.1 Gewebestoffwechsel und Sauerstoffbedarf*. Physiologie des Menschen. 27. Auflage, 1997, Berlin: Springer Verlag. p. 624-627
- <sup>37</sup> Schmidt RF, Thews G, *27.3 CO<sub>2</sub>-Transportfunktion des Blutes*. Physiologie des Menschen. 27. Auflage, 1997, Berlin: Springer Verlag. p. 613-615
- <sup>38</sup> Itada N, Forster NE, *Carbonic Anhydrase Activity in Intact Red Blood Cells Measured with <sup>18</sup>O Exchange*. The Journal of Biological Chemistry. 1977 Vol. 252, No. 11, Issue of June 10, p. 3881-3890,
- <sup>39</sup> Roughton FJW, Booth FH, Biochem. J. 1946 (40): p. 319-330.
- <sup>40</sup> Silbernagl S, Despopoulos A, *Gasaustausch in der Lunge*. Taschenatlas der Physiologie. 6. Auflage, 2003 Stuttgart. p. 120-121
- <sup>41</sup> Schmidt RF, Thews G, *32.2 Ventilation*. Physiologie des Menschen. 29. Auflage, 2004, Berlin: Springer Verlag. p. 743-747
- <sup>42</sup> Schmidt RF, Thews G, *25.2 Ventilation*. Physiologie des Menschen. 27. Auflage, 1997, Berlin: Springer Verlag. p. 569-575
- <sup>43</sup> Schmidt RF, Thews G, *33.1 Atemrhythmus*. Physiologie des Menschen. 29. Auflage, 2004, Berlin: Springer Verlag. p. 767-769
- <sup>44</sup> Kara T, Narkiewicz K, Somers VK, *Chemoreflexes – physiology and clinical implications*. Acta Physiol Scand 2003 (177); p. 377-384
- <sup>45</sup> Schmidt RF, Thews G, *35.2 Regulation des pH*. Physiologie des Menschen. 29. Auflage, 2004, Berlin: Springer Verlag. p. 798-802.
- <sup>46</sup> Schmidt RF, Thews G, *35.1 Bedeutung und Pufferung des pH*. Physiologie des Menschen. 29. Auflage, 2004, Berlin: Springer Verlag. p. 795-798.

- 
- <sup>47</sup>Tawhai MH, Burrowes KS. *Multi-scale models of the lung airways and vascular system*. Adv Exp Med Biol. 2008; (605): p. 190-4.
- <sup>48</sup> Weibel E.R, *Morphometrische Analyse von Zahl, Volumen und Oberfläche der Alveolen und Kapillaren der menschlichen Lunge*. Zeitschrift für Zellforschung 1962 (57): p. 648--666
- <sup>49</sup> Schmidt RF, Thews G, *32.5 Lungenperfusion und Arterialisierung des Blutes*. Physiologie des Menschen. 29. Auflage, 2004, Berlin: Springer Verlag. p. 761-765.
- <sup>50</sup> Archer S, Michelakis E, *The mechanism(s) of hypoxic pulmonary vasoconstriction: potassium channels, redox O<sub>2</sub> sensors, and controversies*. News Physiol Sci 2002 (17): p. 131–137.
- <sup>51</sup> Schmidt RF, Thews G, *32.4 Pulmonaler Gasaustausch*. Physiologie des Menschen. 29. Auflage, 2004, Berlin: Springer Verlag. p. 757-761.
- <sup>52</sup> Silbernagl. S, Despopoulos A, *Lungendurchblutung, Ventilations-Perfusions-Verhältnis*. Taschenatlas der Physiologie. 6. Auflage, 2003 Stuttgart. p. 122-123
- <sup>53</sup> Moeller KT, *Expiratorische CO<sub>2</sub>-Messung in der Zyklusüberwachung – ein einfacher und zuverlässiger Marker zur Bestimmung der fertilen Tage*. Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13(1): (Ausgabe für Österreich), p. 7-12.
- <sup>54</sup> Aitkenhead AR, Smith G, *Textbook of Anaesthesia, Second edition*. Churchill Livingstone, 1990.
- <sup>55</sup> Kavanagh BP, Laffey J.G, *Hypercapnia: permissive and therapeutic*. Minerva Anesthesiology 2006 (72): p. 567-576.
- <sup>56</sup> Dorrington KL, Talbot NP, *Human pulmonary vascular responses to hypoxia and hypercapnia*. Eur J Physiol 2004 (449): p. 1–15
- <sup>57</sup> Kety SS, Schmidt CF. *The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men*. J Clin Invest 1948(27): p. 484–492

- 
- <sup>58</sup> Poulin PJ, Fatemian M, Tansley JG, David F, Connor O, Robbins PA, *Changes in cerebral blood flow during and after 48 h of bothisocapnic and poikilocapnic hypoxia in humans*. Experimental Physiology 2002 (87.5): p. 633–642.
- <sup>59</sup> Lindauer U, Vogt J, Schuh-Hofer S, Dreier JP, Dirnagl U, *Cerebrovascular dilatation to extraluminal acidosis occurs via combined activation of ATP-sensitive and Calcium-activated potassium channels*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 2003(23): p. 1227-1238
- <sup>60</sup> Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L, *Cerebral autoregulation*. Cerebrovasc Brain Metab Rev 2 1990: p. 161–192
- <sup>61</sup> Narayanan K, Collins JJ, Hamner J, Mukai S, Lipsitz LA, *Predicting cerebral blood flow response to orthostatic stress from resting dynamics: effects of healthy aging*. Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. 2001. 281 (3); R716-22
- <sup>62</sup> Lassen NA *Cerebral blood flow and oxygen consumption in man*. Physiol Rev. 1959 Apr;39(2):p. 183-238
- <sup>63</sup> Ito H, Yokoyama I, Iida H, Kinoshita T, Hatazawa J, Shimosegawa E, Okudera T, Kanno I, *Regional differences in cerebral vascular response to PaCO<sub>2</sub> changes in humans measured by positron emission tomography*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2000, 20 (8): p. 1264–1270
- <sup>64</sup> Mchedlishvili G, *Physiological mechanisms controlling cerebral blood flow*. Stroke 1980(11): p. 240– 248.
- <sup>65</sup> Ainslie PN, Ashmead JC, Ide K, Morgan BJ, Poulin MJ, *Differential responses to CO<sub>2</sub> and sympathetic stimulation in the cerebral and femoral circulations in humans*. J Physiol 2005( 566.2): p. 613–624
- <sup>66</sup> Ide K, Eliasziw M, Poulin MJ, *Relationship between middle cerebral artery blood velocity and end-tidal PCO<sub>2</sub> in the hypocapnic–hypercapnic range in humans*. J. Appl. Physiol. 2003(95): p 129– 137.
- <sup>67</sup> Panerai RB, Simpson DM, Deverson ST, Mahony P, Hayes P, Evans DH, *Multivariate dynamic analysis of cerebral blood flow regulation in humans*. IEEE Trans. Biomed. Eng. 2000(47): p. 419–423.

- 
- <sup>68</sup> Hartmann A, Moskau S, *Blood pressure and the brain*. Der Internist 2005. 46(5): p. 520-537.
- <sup>69</sup> Heyman A, Birchfield RI, Sieker HO, *Effects of bilateral cerebral infarction on respiratory center sensitivity*. Neurology 1958(8): p. 694–700.
- <sup>70</sup> Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF, *Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke*. J Neurol, 2000; 247 (1): p. 41–47.
- <sup>71</sup> Turkington PM, Allgar V, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW, *Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months*. Thorax. 2004; 59 (5): p. 367-371.
- <sup>72</sup> Brown D, *Sleep Disorders and Stroke*. Seminars in Neurology 2006 (26) Number 1, p. 117-122.
- <sup>73</sup> Guz A, *Brain, breathing and breathlessness*. Respir Physiol 1997(109): p. 197–204.
- <sup>74</sup> Munschauer FE, Mador MJ, Ahuja A, Jacobs L, *Selective paralysis of voluntary but not limbically influenced automatic respiration*. Arch Neurol 1991; 48 (11): p. 1190–2.
- <sup>75</sup> Murphy K, Mier A, Adams L, Guz A, *Putative cerebral cortical involvement in the ventilatory response to inhaled CO<sub>2</sub> in conscious man*. J Physiol 1990 (420): p. 1–18.
- <sup>76</sup> Howard RS, Hirsch NP, *The neural control of respiratory and cardiovascular function*. In: Crockard A, Hayward R, Hoff JT, eds. *Neurosurgery—the scientific basis of clinical practice*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 2000: p. 289–309.
- <sup>77</sup> Manning HL, Leiter JC, *Respiratory control and respiratory sensation in a patients with a ganglioglioma within the dorsocaudal brain stem*. Am J Respir Crit Care Med 2000(161): p. 2100–2106.
- <sup>78</sup> Shea SA, *Behavioral and arousal-related influences on breathing in humans*. Experimental Physiology 1996(81): p 1-26
- <sup>79</sup> Howard RS, *Pathophysiological and clinical aspects of breathing after stroke*. Postgrad. Med. J. 2001(77): p. 700-702.

- 
- <sup>80</sup> Nopmaneejumruslers C, Kaneko Y, Hajek V, Zivanovic V, Bradley TD. *Cheyne-Stokes Respiration in Stroke. Relationship to Hypocapnia and Occult Cardiac Dysfunction*. Am J Respir Crit Care Med 2005(171): p. 1048–1052.
- <sup>81</sup> De Troyer A, Zegerdes De Beyl D, Thirion M. *Function of respiratory muscles in acute hemiplegia*. Am Rev Respir Dis 1981(123): p. 631–632.
- <sup>82</sup> Jantzen JP. *Prevention and treatment of intracranial hypertension*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2007 Dec;21(4): p. 517-38.
- <sup>83</sup> Shoja MM, Tubbs RS, Shokouhi G, Loukas M, Ghabili K, Ansarin K, The potential role of carbon dioxide in the neuroimmunoendocrine changes following cerebral ischemia. Life science. 2008 Sep 12;83(11-12): p. 381-7
- <sup>84</sup> Vannucci RC, Brucklacher RM, Vannucci SJ, *Effect of carbon dioxide on cerebral metabolism during hypoxia-ischemia in the immature rat*. Pediatric Research 1997 (42): p. 24–29
- <sup>85</sup> Browning JL, Heizer ML, Widmayer MA, Baskin DS, *Effects of halothane, alpha-chloralose, and pCO<sub>2</sub> on injury volume and CSF beta-endorphin levels in focal cerebral ischemia*. Molecular and Chemical Neuropathology 1997; 31 (1): p. 29–42
- <sup>86</sup> Vannucci RC, Towfighi J, Brucklacher RM, Vannucci SJ, *Effect of extreme hypercapnia on hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat*. Pediatric Research 2001; 49 (6): p. 799–803
- <sup>87</sup> Gattas D, Ayer R, Suntharalingam G, Chapman M, *Carbon dioxide monitoring and evidence-based practice –now you see it, now you don't*. Critical Care 2004; 8 (4): p. 219-221
- <sup>88</sup> Hill KM, Klein DG, *Transcutaneous carbon dioxide monitoring*. Critical Care Nursing Clinics of North America 2006; 8 (2) p. 211-215
- <sup>89</sup> Netzsch C, *Präklinische Kapnometrie -Prospektive multizentrische Studie zur Prozessqualität der endotrachealen Intubation*. 2004. p. 13-15
- <sup>90</sup> Brambrink AM, *End-tidal CO<sub>2</sub> measurement in anesthetic gases. An important global measurement in emergency medicine: theoretical background, indications and overview of available, transportable measurement systems*. Anaesthesist 1997(46): p. 604–612

- 
- <sup>91</sup> Zander R, Mertzlufft F, *Überprüfung der Präzision von Kapnometern*. Anästhesiol intensiv Notfallmed Schmerzther 1992(27): p. 42–50
- <sup>92</sup> Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, Rorick M, Moomaw CJ, Walker M: *Measurements of acute cerebral infraction: A clinical examination scale*. Stroke 1989 (20): p. 864–870.
- <sup>93</sup> Mahoney FI, Barthel D. *Functional evaluation: The Barthel Index*. Maryland State Medical Journal 1965(14): p. 56-61
- <sup>94</sup> *Hamburger Einstufungsmanual zum Barthel-Index*
- <sup>95</sup> Rott MM, *Frühe Entzündungszeichen bei Schlaganfall: Marker für Infektion oder Gewebsnekrose?*. p. 41-48
- <sup>96</sup> Korfiyas S, Stranjalis G, Papadimitriou A, Psachoulia C, Daskalakis G, Antsaklis A, Sakas DE, *Serum S-100B Protein as A Biochemical Marker of Brain Injury: A Review of Current Concepts*, Current Medicinal Chemistry, 2006 (13): p. 3719-3731
- <sup>97</sup> Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M, *S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke*. Stroke. 1997 (28): p. 1956–1960
- <sup>98</sup> Stevens H, Jakobs C, de Jager AE, Cunningham RT, Korf J. *Neurone-specific enolase and N-acetyl-aspartate as potential peripheral markers of ischaemic stroke*. Eur J Clin Invest. 1999 (29): p. 6–11
- <sup>99</sup> Yamazaki Y, Yada K, Morii S, Kitahara T, Ohwada T. *Diagnostic significance of serum neuron-specific enolase and myelin basic protein assay in patients with acute head injury*. Surg Neurol. 1995 (43): p. 267–270
- <sup>100</sup> Smithard DG, *Swallowing and stroke*. Cerebrovascular Diseases 2002 (14): p. 1–8
- <sup>101</sup> Dziewas R, Ritter M, Schilling M, Konrad C, Oelenberg S, Nabavi DG, Stögbauer F, Ringelstein EB, Lüdemann P, *Pneumonia in acute stroke patients fed by nasogastric tube*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2004; 75 (6): p. 852–856
- <sup>102</sup> Holas MA, DePippo KL, Reding MJ, *Aspiration and relative risk of medical complications following stroke*. Archives of Neurology. 1994 (51): p. 1051–1053

- 
- <sup>103</sup> Horner J, Buoyer FG, Alberts MJ, Helms MJ, *Dysphagia following brainstem stroke Clinical correlates and outcome*. Archives of Neurology. 1991 (48): p. 1170–1173
- <sup>104</sup> Billeth R, Jörgler R, Baumhackl U, *Bilateral anterior operculum syndrome*. Nervenarzt. 2000 71(8): p. 651-4.
- <sup>105</sup> Kumral E, Ozdemirkiran T, Alper Y, *Strokes in the subinsular territory: clinical, topographical, and etiological patterns*. Neurology. 2004 28; 63(12): p. 2429-32
- <sup>106</sup> Eckstein PP, *Mittelwertanalyse. Angewandte Statistik mit SPSS*. 5. Auflage. S.101-152
- <sup>107</sup> Mayfield JB, *The impact of intraoperative monitoring on patient safety*. Anesthesiology clinics. 2006 Jun; 24(2): p. 407-17.
- <sup>108</sup> Terndrup E, Rhee J, *Available ventilation monitoring methods during pre-hospital cardiopulmonary resuscitation*. Resuscitation. October 2006 71(1): p. 10-18
- <sup>109</sup> Dziewas R, Hopmann B, Humpert M, Böntert M, Dittrich R, Lüdemann P, Young P, Ringelstein EB, Nabavi DG, *Capnography screening for sleep apnea in patients with acute stroke*. Neurol. Res. 2005(27):p. 83–87
- <sup>110</sup> Belpomme V, Ricard-Hibon A, Devoir C, Dileseigres S, Devaud ML, Chollet C, Marty J., *Correlation of arterial PCO2 and PETCO2 in prehospital controlled ventilation*, American Journal of Emergency Medicine 2005; 23 (7): p. 852–859
- <sup>111</sup> Nakamura A, Kanai M, Mizushima A, Katashima S, Miura K, Kawauchi Y, Kamiyama Y, *The accuracy of transcutaneous carbon dioxide monitoring during laparoscopic surgery*. Masui. The japanese journal of anaesthesiology. 2003; 52 (8): p. 846-51
- <sup>112</sup> Schafer T, *Method for measuring respiration in sleep: capnography for determining ventilation*. Biomedizinische Technik. 2003 Jun; 48 (6): p. 170-5
- <sup>113</sup> Poblath A, Reichle G, Deimel G, Brendle BC, Freitag L., *A new rigid bronchoscope with a measuring tube for pressure and capnometry*. Pneumology. 2001 Mar; 55 (3): p. 120-5

- 
- <sup>114</sup> Nopmaneejumruslers C, Kaneko Y, Hajek V, Zivanovic V, Bradley TD, *Cheyne-Stokes respiration in stroke: relationship to hypocapnia and occult cardiac dysfunction*. Am J Respir Crit Care Med. 2005 May 1;1 71(9): p. 1048-52.
- <sup>115</sup> Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP, *NIHSS Score and Arteriographic Findings in Acute Ischemic Stroke*. Stroke. 2005; 36(10): p. 2121-5
- <sup>116</sup> Mahoney FI, Barthel DW, *Functional evaluation: the Barthel Index*. Maryland State Medical Journal 1965 (14): p. 61–65.
- <sup>117</sup> Wade DT, Langton Hewer R, *Functional abilities after stroke: measurement, natural history and prognosis*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1987 (50): p. 177–182
- <sup>118</sup> DeGraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, Dutka AJ, Kelly BJ, *Progression in acute stroke: value of the initial NIH Stroke Scale score on patient stratification in future trials*. Stroke.1999 (30): p. 1208–1212
- <sup>119</sup> Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O'Brien M, Marks MP, Moseley ME, *Correlation of perfusion- and diffusion- weighted MRI with NIHSS score in acute (< 6.5 hours) ischemic stroke*. Neurology.1998 (50): p. 864–870
- <sup>120</sup> Gordon C, Hewer R, Wade D, *Dysphagia in acute stroke*. BMJ. 1987 (295): p. 411–414
- <sup>121</sup> Schmidt J, Holas M, Halvorson K, Reding M. *Videofluoroscopic evidence of aspiration predicts pneumonia and death but not dehydration following stroke*. Dysphagia. 1994 (9): p. 7–11
- <sup>122</sup> Kidd D, Lawson J, Nesbitt R, MacMahon J, *The natural history and clinical consequences of aspiration in acute stroke*. Q J Med. 1995 (88): p. 409–413
- <sup>123</sup> Schielke E, Busch MA, Hildenhagen T, Holtkamp M, Kuchler I, Harms L, Masuhr F, *Functional, cognitive and emotional long-term outcome of patients with ischemic stroke requiring mechanical ventilation*. Journal of Neurology. 2005; 252 (6): p. 648-54.

- 
- <sup>124</sup> Steiner T, Mendoza G, De Georgia M, Schellinger P, Holle R, Hacke W, *Prognosis of stroke patients requiring mechanical ventilation in a neurological critical care unit.* 1997 Apr; 28(4): p. 711-5
- <sup>125</sup> Leslie P, Drinnan MJ, *Resting respiration in dysphagic patients following acute stroke.* Dysphagia 2002 ;17 (3): p. 208-13.
- <sup>126</sup> Matsuo Y, Yamasaki Y, Kogure K, *Inflammatory reaction after brain damage and prospective therapy against damage impending cerebral infarction.* The Keio journal of medicine. 1996; 45 (3): p. 270-4.
- <sup>127</sup> Kogure K, Yamasaki Y, *Inflammation of the brain after ischemia.* Acta neurochirurgica. Supplement. 1996 (66): p. 40-3
- <sup>128</sup> Canova CR, Curtin C, Reinhart WH, *C-reactive protein (CRP) in cerebro-vascular events.* Atherosclerosis. 1999 Nov 1;147 (1): p. 49-53
- <sup>129</sup> Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR, *C-reactive protein and outcome after ischemic stroke.* Stroke. 1999; 30 (5): p. 981-5
- <sup>130</sup> Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D, *Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke.* Stroke. 2002; 33(10): p. 2459-64
- <sup>131</sup> Hallenbeck JM, Dutka AJ, Tanishima T, Kochanek PM, Kumaroo KK, Thompson CB, Obrenovitch TP, Contreras TJ, *Polymorphonuclear leukocyte accumulation in brain regions with low blood flow during the early postischemic period.* Stroke. 1986 Mar-Apr; 17(2): p. 246-53
- <sup>132</sup> Kochanek PM, Hallenbeck JM, *Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke.* Stroke. 1992; 23 (9): p. 1367-79.
- <sup>133</sup> Akopov SE, Simonian NA, *Dynamics of polymorphonuclear leukocyte accumulation in acute cerebral infarction and their correlation with brain tissue damage.* Stroke. 1996; 27 (10): p. 1739-43
- <sup>134</sup> Xue M, Del Bigio MR, *Intracortical hemorrhage injury in rats : relationship between blood fractions and brain cell death.* Stroke. 2000; 31(7): p. 1721-7

- 
- <sup>135</sup> Kazmierski R, Guzik P, Ambrosius W, Ciesielska A, Moskal J, Kozubski W, *Predictive value of white blood cell count on admission for in-hospital mortality in acute stroke patients*. Neurosurgery. 2004; 107 (1): S. 38-43
- <sup>136</sup> Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PM, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA, *Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke*, Annals of Clinical Biochemistry 34 (1997): p. 366–370
- <sup>137</sup> Büttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W, *S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction*. Stroke 1997 28 (10): p. 1961–1965.
- <sup>138</sup> Cunningham RT, Watt M, Winder J, McKinstry S, Lawson JT, Johnston CF, Hawkins SA, Buchanan KD, *Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume*, European Journal of Clinical Investigation 26 (1996): p. 298–303.
- <sup>139</sup> Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ, *Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein*. Stroke. 2000; 31 (11): p. 2670-7
- <sup>140</sup> Jauch EC. *Diagnosis of stroke: the use of serummarkers*. Adv Emerg Card Neurovasc Care. (2002): p. 39–45.
- <sup>141</sup> Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M, *S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke*. Stroke 1997 (28): p. 1956–1960.
- <sup>142</sup> Butterworth RJ, Wassif WS, Sherwood RA, Gerges A, Poyser KH, Garthwaite J, Peters TJ, Bath PM, *Serum neuron-specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke: an enzymatic test for predicting outcome?* Stroke 1996; 27 (11): p. 2064–2068.
- <sup>143</sup> Cunningham RT, Young IS, Winder J, O’Kane MJ, McKinstry S, Johnston CF, Dolan OM, Hawkins SA, Buchanan KD, *Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction*. Eur J Clin Invest 1991; 21 (5): p. 497–500.

- 
- <sup>144</sup> Anand N, Stead LG, *Neuron-Specific Enolase as a Marker for. Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review*. *Cerebrovasc Dis* 2005 (20): p. 213–219.
- <sup>145</sup> Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL, *Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care*. *Neuroepidemiology* 2001; 20 (2): p. 65–76
- <sup>146</sup> Kwan J, Sandercock P, *In-hospital care pathways for stroke*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (2): CD002924
- <sup>147</sup> Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rand R, Haheim LL, *Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit: Which aspects are most important?*, *Stroke* 1999 (30): p. 917–923.
- <sup>148</sup> Pollack MR, Disler PB, *Rehabilitation of patients after stroke*, *Med J Aust* 2002 (177): p. 452–456.
- <sup>149</sup> Upadya A, Thorevska N, *Predictors and consequences of pneumonia in critically ill patients with stroke*. *Journal of critical care*. 2004 Mar;19 (1): p. 16-22
- <sup>150</sup> Lekker RR, Ben-Hur T, *Prognostic factors in artificially ventilated stroke patients*. *Journal of the Neurological Sciences*. 2000 15;176 (2): p. 83-7
- <sup>151</sup> Gujjar AR, Deibert E, Manno EM, Duff S, Diringer MN, *Mechanical ventilation for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: indications, timing, and outcome*. *Neurology*. 1998; 51 (2): p. 447-51