

**FRÜHE ENTZÜNDUNGSZEICHEN BEI
SCHLAGANFALL:
MARKER FÜR INFEKTION ODER
GEWEBSNEKROSE?**

MARIA MICHAELA ROTT

**AUS DER NEUROLOGISCHEN ABTEILUNG DES STÄDTISCHEN
KRANKENHAUSES MÜNCHEN HARLACHING
CHEFARZT: PROFESSOR DR. MED. R.L. HABERL**

**FRÜHE ENTZÜNDUNGSZEICHEN BEI
SCHLAGANFALL:
MARKER FÜR INFEKTION ODER
GEWEBSNEKROSE?**

**DISSERTATION
ZUM ERWERB DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN
AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN**

**VORGELEGT VON
MARIA MICHAELA ALAMASI ROTT
AUS MÜNCHEN**

2003

**MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN**

BERICHTERSTATTER:

PROF. DR. MED. R. L. HABERL

MITBERICHTERSTATTER:

**PROF. DR. D. HÖLZEL
PROF. DR. J. BOGNER**

**MITBETREUUNG DURCH DEN
PROMOVIERTEN MITARBEITER:**

DR. MED. A. AUDEBERT

DEKAN:

PROF. DR. MED. H. C. K. PETER

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG:

13.11.2003

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

| Inhaltsverzeichnis | Seite |
|--|-------|
| 1. Einleitung | 4 |
| 2. Grundlagen | 5 |
| 2.1. Definition des Schlaganfalls | 5 |
| 2.2. Bildgebung | 5 |
| 2.3. Pathophysiologie | 5 |
| 2.4. Entzündung nach Schlaganfall | 7 |
| 2.5. Therapie | 8 |
| 2.5.1. Basismaßnahmen | 9 |
| 2.5.2. Spezifische Therapie | 9 |
| 2.5.2.1. Thrombolyse | 9 |
| 2.5.2.2. Neuroprotektion | 10 |
| 3. Fragestellung und Ziele der Arbeit | 12 |
| 4. Methode und Patienten | 13 |
| 4.1. Patientenkollektiv | 13 |
| 4.2. Ein- und Ausschlusskriterien | 13 |
| 4.3. Datenerhebung | 14 |
| 4.4. Bildgebung | 14 |
| 4.5. Vermessung und Berechnung des Läsionsvolumens bei Schlaganfall und Blutung | 14 |
| 4.6. Diagnostik | 15 |
| 4.7. Therapie des Schlaganfalls im Krankenhaus Harlaching | 16 |
| 4.8. Statistische Methoden | 16 |
| 5. Ergebnisse | 17 |
| 5.1. Deskriptive Statistik | 17 |
| 5.1.1. Beobachtungseinheiten | 17 |
| 5.1.2. Ziel- und Einflußgrößen, Stichproben | 17 |
| 5.1.3. Beschreibung der Stichprobe | 18 |
| 5.1.3.1. Alter der Patienten, Geschlechtsverteilung | 18 |
| 5.1.3.2. Läsionsart, Lyse | 18 |
| 5.1.3.3. Läsionsvolumen, interrater reliability bei der Vermessung | 19 |
| 5.1.3.4. Stationäre Aufnahme Stunde nach Onset | 20 |
| 5.1.3.5. Infektion, Antibiose, Antipyretika | 20 |
| 5.2. Analytische Statistik | 23 |
| 5.2.1. Zusammenhang zwischen Entzündungswerten und Läsionsgröße | 23 |
| 5.2.1.1. Zusammenfassung der Ergebnisse | 23 |

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| 5.2.1.2. Volumen und Temperatur | 24 |
| 5.2.1.2.1. Streudiagramme | 24 |
| 5.2.1.2.2. Korrelationsanalyse | 25 |
| 5.2.1.2.3. Mann-Whithney Test | 26 |
| 5.2.1.3. Volumen und CRP | 29 |
| 5.2.1.3.1. Streudiagramme | 29 |
| 5.2.1.3.2. Korrelationsanalyse | 31 |
| 5.2.1.4. Volumen und Leukozytose | 32 |
| 5.2.1.4.1. Streudiagramme | 32 |
| 5.2.1.4.2. Korrelationsanalyse | 33 |
| 5.2.1.5. Antipyretika und Läsionsgröße | 33 |
| 5.2.1.5.1. Streudiagramm | 33 |
| 5.2.1.5.2. Korrelationsanalyse | 34 |
| 5.2.2. Zusammenhang zwischen Entzündungswerten und klinischer Besserung nach Lyse | 34 |
| 5.2.2.1. Zusammenfassung der Ergebnisse | 36 |
| 5.2.2.2. Temperatur und Antipyrese | 36 |
| 5.2.2.2.1. Verlaufsdiagramm | 36 |
| 5.2.2.2.2. Mann-Whithney-Test | 37 |
| 5.2.2.3. CRP | 38 |
| 5.2.2.3.1. Verlaufsdiagramm | 38 |
| 5.2.2.3.2. Mann-Whithney-Test | 38 |
| 5.2.2.4. Leukozytose | 39 |
| 5.2.2.4.1. Verlaufsdiagramm | 39 |
| 5.2.2.4.2. Mann-Whithney-Test | 39 |
| 6. Diskussion | 41 |
| 6.1. Hypothese 1: Frühe Entzündungszeichen beim Schlaganfall sind Zeichen einer Entzündung im Rahmen der cerebralen Nekrose und korrelieren mit der Ausdehnung der Läsion | 41 |
| 6.1.1. Ischämie | 41 |
| 6.1.1.1. Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und Temperatur sowie Anzahl der Antipyretika | 42 |
| 6.1.1.2. Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und CRP | 43 |
| 6.1.1.3. Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und Leukozytose | 43 |
| 6.1.2. Hypothese 2: Blutungen zeigen eine (mindestens) äquivalente Entzündungsreaktion | 44 |

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| 6.1.2.1. Zusammenhang zwischen Blutungsvolumen und Temperatur sowie Anzahl der Antipyretika | 45 |
| 6.1.2.2. Zusammenhang zwischen Blutungsvolumen und CRP | 45 |
| 6.1.2.3. Zusammenhang zwischen Blutungsvolumen und Leukozytose | 46 |
| 6.1.3. Bei fehlendem Nachweis einer Infektion kann eine Erhöhung der Entzündungsparameter als Zeichen einer Entzündung im Rahmen der cerebralen Nekrose aufgefasst werden | 46 |
| 6.2. Hypothese 3: Der Verlauf der Entzündungsparameter unterscheidet sich bei Patienten mit erfolgreicher systemischer Lysetherapie im Vergleich zu Patienten ohne klinische Besserung innerhalb der ersten 24 Stunden nach Lyse | 47 |
| 6.3. Konsequenzen für die Therapie von Schlaganfallpatienten: Strenge Indikationsstellung für die antibiotische Behandlung | 47 |
| 7. Zusammenfassung | 49 |
| 8. Anhang | 51 |
| 8.1. Literaturverzeichnis | 51 |
| 8.2. National Institute of Health Stroke Scale | 55 |
| 8.3. Danksagung | 56 |
| 8.4. Lebenslauf | 56 |

1. Einleitung

In den vergangenen Jahren hat sich die Forschung zunehmend den molekularbiologischen Vorgängen im Gehirn nach zerebralen Infarkten und Parenchymblutungen gewidmet. Als ein wichtiges Ergebnis konnte gesichert werden, dass der Zelluntergang mit einer Entzündungsreaktion einhergeht, die durch humorale und zelluläre Faktoren für das die Nekrose umgebende Gewebe negative Folgen haben kann. Auch die sich daraus ergebenden Konsequenzen für Therapie und Prognose werden untersucht.

Nachdem sich gezeigt hatte, dass eine erhöhte Körpertemperatur mit der endgültig resultierenden Läsionsgröße und dem funktionellen Outcome korreliert, wurde die antibiotische Behandlung von Infektionen bzw. die konsequente antipyretische Therapie bei erhöhter Körpertemperatur nach Schlaganfall als eine wesentliche Säule der Akuttherapie etabliert. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob betroffene Patienten von einer entzündungshemmenden Behandlung oder Hypothermie-Therapie profitieren können.

Bisher ist wenig über den Verlauf der meisten Entzündungsparameter in der Akutphase eines Schlaganfalls bekannt. Die vorliegenden Ergebnisse sind außerdem teilweise sehr widersprüchlich. Daten über den Verlauf der Entzündungsparameter bei Patienten mit systemischer Thrombolyse nach Schlaganfall liegen in der Literatur nicht vor.

Um die Ursache der systemischen Entzündungsreaktion nach dem Schlaganfall weiter zwischen Infektion und autochthoner Entzündung in der Gewebnekrose zu differenzieren, soll in dieser Untersuchung anhand einer retrospektiven Erhebung der Daten von 500 Patienten mit ischämischen Schlaganfall oder Parenchymblutung der Verlauf von Körperkerntemperatur, Leukozytose und CRP-Erhöpfung in Abhängigkeit vom Läsionsvolumen betrachtet werden. Außerdem sollte untersucht werden, ob Patienten mit erfolgreicher Lyse einen rascheren Abfall der Entzündungsparameter aufweisen als Patienten ohne klinische Besserung innerhalb von 24 h nach Lyse.

2. Grundlagen

2.1. Definition des Schlaganfalls

Die Bezeichnung „Schlaganfall“ ist ein Sammelbegriff für cerebrale Ischämien, intracerebrale Blutungen und Subarachnoidalblutungen, die sich in ihrer klinischen Symptomatik und Ausprägung stark unterscheiden können. Die Weltgesundheitsorganisation definiert den Schlaganfall als „rasch sich entwickelnde klinische Zeichen einer fokalen oder globalen cerebralen Funktionsstörung, die mehr als 24 Stunden bestehen oder zum Tode führen und für deren Ursprung keine anderen als vaskuläre Ursachen gefunden werden können“ (Thorvaldsen, Asplund et al. 1995). In der derzeit gültigen 10. Revision der International Classification of Diseases (ICD 10) wird zwischen cerebralen Ischämien und cerebralen Blutungen differenziert.

2.2. Bildgebung

In der craniellen Bildgebung können in einzelnen Fällen bereits ab der ersten Stunde nach Infarktbeginn Frühzeichen einer Ischämie als Verlust der Differenzierung von grauer und weißer Substanz (Aufhebung der Mark-Rinden-Grenze = Effacement), als verstrichener Nucleus lentiformis, als Verlust des Inselbandes sowie als „hyperdenses Mediazeichen“ oder als hyperdense A. carotis interna erkennbar sein. Nach etwa 6-12 h zeigt sich das Infarktareal als Hypodensität im CCT, diese Demarkierung wird im Verlauf der folgenden Tage deutlicher. 2-3 Wochen nach Ereignis zeigt sich der Defekt isodens, allerdings noch mit Schrankenstörung (Nachweis mit Kontrastmittel).

Kleinere oder lakunäre Infarkte, sowie Kleinhirnininfarkte kommen häufig erst im Verlauf von ein bis zwei Tagen im CCT eindeutig zur Darstellung, ergänzend kann eine cranielle Kernspintomographie notwendig sein.

Blut zeigt sich im CCT hyperdens mit hypodensem perifokalem Ödem.

2.3. Pathophysiologie

Das Gehirn benötigt unter physiologischen Bedingungen 20% des Herzzeitvolumens zur Deckung seines Sauerstoff- und Energieverbrauchs.

Eine fokale oder globale cerebrale Ischämie führt zu einer Minderperfusion mit konsekutivem Sauerstoff- und Substratmangel im betroffenen Versorgungsareal. Dabei kommt es zu einem zentralen Infarktgebiet, das umgeben ist von Zonen unterschiedlicher Restdurchblutung,

abhängig von der Kompensation durch Kollateralisierung. In experimentellen Studien konnten zwei Schwellenwerte reduzierter Hirndurchblutung wie folgt definiert werden: Ab einem CBF(Cerebral Blood Flow)-Abfall auf 40% des Ausgangswertes kommt es zu einem elektrisch funktionellen Ausfall von Nervenzellen und bei einem CBF-Abfall auf ca. 20% zum Zusammenbruch des Membranpotentials. Unterhalb dieser Schwelle kommt es innerhalb kurzer Zeit (1 h) zu einer irreversiblen Zellschädigung mit Untergang aller zellulären Elemente. Für die Zone mit CBF-Werten zwischen den beiden Schwellenwerten führten Astrup et al. den Begriff der Penumbra (ischämischer Halbschatten) ein (Astrup, Siesjo et al. 1981). Die Penumbra ist charakterisiert durch einen erloschenen Funktionsstoffwechsel, jedoch ohne strukturelle Schädigung, sodass dieses Gewebe potentiell wiederbelebbar ist – auch *tissue at risk* genannt. In neueren Studien konnte mit Positronen Emissionstomographie (PET) erstmals quantitativ der reduzierte CBF in dieser Region mit Werten zwischen 7 und 17 ml/100 g/min bestimmt werden. Es zeigte sich, dass die Penumbra ein dynamisches Konzept ist, abhängig von der Zeit ab dem ischämischen Ereignis und individuellen Faktoren wie Kollateralisation, Temperatur und metabolischen Veränderungen. Fisher und Baron konnten mit PET 24 Stunden nach Infarkt noch restperfundiertes Gewebe im Infarktgebiet nachweisen, das noch potentiell wiederbelebbar war (Fisher 1997; Baron 1999). Andere Autoren gehen von einer Revitalisierung der Penumbra nur innerhalb einer begrenzten Zeit (<6 h) nach Ischämie aus (Ginsberg and Pulsinelli 1994; Hamann 1997). Dieses dynamische Konzept definiert die beiden Prinzipien der Schlaganfallstherapie:

1. Frühest möglicher Therapiebeginn.
2. Nach dieser Frühphase gilt es, eine Ausweitung der Penumbra und den sekundären Zellschaden zu vermeiden.

Als Folge der Minderperfusion und damit Unterbrechung der Substrat- und Sauerstoffzufuhr kommt es zu einer ATP-Abnahme, die aufgrund minimaler zellulärer Reserven bereits nach 15 sec zu einem Energiedefizit führt. Diesem Energiemangel folgt über ein Netzwerk sich gegenseitig beeinflussender funktioneller (Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren, insbesondere Glutamat, Kalziumüberladung der Zelle, Bildung freier Radikale) und struktureller Veränderungen (Proteinsynthesestörung, Proteaseaktivierung, DNA-Schädigung und Genexpression, Membranstörung, Schädigung der Blut-Hirnschranke, inflammatorische Prozesse) eine Nekrose sämtlicher Gewebestrukturen (Nerven- und Gliazellen, Nervenfasern und Blutgefäße) (Hamann 1997).

Die Pathogenese des postischämischen Hirnödems gliedert sich in zwei Phasen, die sich überlappen. Die zytotoxische Phase entwickelt sich innerhalb der ersten Minuten bis Stunden nach Unterbrechung der Blutversorgung und entsteht durch Versagen der zellmembranständigen ATP-abhängigen Ionenpumpen. Entlang des Konzentrations-

gradienten diffundieren Na-Ionen, gefolgt von Wasser in die Zelle. Es kommt zu einer Flüssigkeitsverlagerung von extra- nach intrazellulär, die nicht zwangsläufig von einer intrakraniellen Druckerhöhung begleitet sein muss. Allerdings führt eine Kaskade von Mechanismen wie anaerobe Glykolyse, Akkumulation von Laktat, Destruktion von Makromolekülen zu einer Zunahme der Osmolarität mit Wassereinstrom aus dem vaskulären Kompartiment und konsekutiv erhöhtem intrakraniellm Druck. Die zweite Phase, das vasogene Hirnödem, kann im Tierversuch ebenfalls bereits nach 20 min nachgewiesen werden (Krieger, Demchuk et al. 1999). Es ist gekennzeichnet durch eine Schädigung der Blut-Hirnschranke, mutmaßlich verursacht durch freie Radikale und Arachnoidonsäuremetaboliten. Dadurch kommt es zu einer Lockerung der endothelialen tight-junctions mit Einstrom von Plasma und Makromolekülen in das Interstitium, was wiederum zu einer Volumenzunahme und intrakraniellen Druckerhöhung führt (Furlan, Marchal et al. 1996; Hamann 1997).

2.4. Entzündung nach Schlaganfall

An der Entzündung als Reaktion des Körpers auf einen Schlaganfall sind verschiedene zelluläre und humorale Mechanismen beteiligt. Von besonderer Relevanz für diese Studie sind die Leukozyteninfiltration, die Akute-Phase-Parameter und die Temperaturerhöhung.

Als eine der frühesten Reaktionen nach einem Schlaganfall kommt es in den ersten Stunden zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. In einigen Studien wurde eine Assoziation zwischen erhöhten Spiegeln von z.B. Tumornekrosefaktor (TNF) alpha, Interleukin 1 und 6 mit dem Outcome bei Infarkten und Blutungen nachgewiesen (Vila, Filella et al. 1999; Vila, Castillo et al. 2000; Castillo, Davalos et al. 2002).

Ausgelöst durch die Zytokine kommt es zur Leukozytenaktivierung mit einer im peripheren Blut messbaren Leukozytose und einer Infiltration der Nekrose. Der Reihenfolge nach kommt es zu einer Migration von Granulozyten, Makrophagen und schließlich Lympho- bzw. Monozyten. Dabei steigt die Anzahl der Leukozyten im Gewebe während der ersten 6 bis 24 h, bleibt 6 bis 9 Tage erhöht und sinkt dann wieder, kann aber bis zu 5 Wochen nach dem Ereignis noch nachgewiesen werden. Die Reaktion bei Ischämien und Blutungen ist vergleichbar, wenngleich es Hinweise gibt, dass sie bei Blutungen stärker ausfällt (Hallenbeck, Dutka et al. 1986; Kochanek and Hallenbeck 1992; Akopov, Simonian et al. 1996; Elneihoum, Falke et al. 1996; Xue and Del Bigio 2000; Xue and Del Bigio 2000; Audebert, Pellkofer et al. 2001; Kazmierski, Guzik et al. 2001; Montaner, Alvarez-Sabin et al. 2001; Castillo, Silva et al. 2002) (Pozzilli, Lenzi et al. 1985; Wang, Kao et al. 1993).

Weitere frühe Parameter für die Entzündung stellen das C-reaktive Protein (CRP) und Fibrinogen als Akut-Phase-Protein dar. Beide sind bereits am Tag des Schlaganfallereignisses erhöht messbar und korrelieren mit einer schlechteren Prognose bzw. Progredienz des Schlaganfalls (Davalos, Castillo et al. 1997; Canova, Courtin et al. 1999; Muir, Weir et al. 1999; Vila, Filella et al. 1999; Audebert, Pellkofer et al. 2001; Di Napoli, Papa et al. 2001; Montaner, Alvarez-Sabin et al. 2001; Castillo, Silva et al. 2002).

Verschiedene Autoren berichteten bereits über den Zusammenhang von erhöhter Körpertemperatur in der Akutphase des Schlaganfalls und neurologischem Defizit, klinischer Progression, schlechtem Outcome und dem endgültig resultierenden Läsionsvolumen (Azzimondi, Bassein et al. 1995; Reith, Jorgensen et al. 1996; Davalos, Castillo et al. 1997; Castillo, Davalos et al. 1998; Castillo, Davalos et al. 1999; Fukuda, Kitani et al. 1999; Georgilis, Plomaritoglou et al. 1999; Grau, Buggle et al. 1999; Jorgensen, Reith et al. 1999; Hajat, Hajat et al. 2000; Schwarz, Hafner et al. 2000; Wang, Lim et al. 2000; Boysen and Christensen 2001). Als wesentliche Ursache der erhöhten Körpertemperatur wurden meist infektiöse Komplikationen verantwortlich gemacht. Im Kontrast dazu wurde bei Boysen et al. in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit der frühe Anstieg der Körpertemperatur als im wesentlichen durch die zerebrale Nekrose verursacht angesehen. Bekannt ist außerdem, dass die intracerebrale Temperatur nach Hirninfarkt die Körperkerntemperatur übersteigt (Schwab, Spranger et al. 1997; Schwab, Schwarz et al. 1998).

Im Randbereich der Nekrose kommt es durch die Aktivierung all dieser Mechanismen zu einer Steigerung des Metabolismus. Da die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung in diesem Bereich allerdings aufgrund der ischämiebedingten Mangel durchblutung herabgesetzt ist, wird der neuronale Zelluntergang hierdurch beschleunigt, insbesondere da die Neurone eine ausgesprochen niedrigere Ischämietoleranz aufweisen. Verstärkt wird dies noch durch die Ausbildung eines ebenfalls durch die Entzündung geförderten perifokalen Ödems.

2.5. Therapie

Die Therapie von Schlaganfällen beinhaltet folgende Ziele:

1. Aufrechterhaltung/Verbesserung des cerebralen Blutflusses
2. Cytoprotektion und Ischämieschutz der Neurone
3. Verhinderung von Sekundärschäden
4. Frühe Förderung der neuroregenerativen Funktionen durch Mobilisation und gezielte Stimulation

Entsprechend den Empfehlungen der WHO, der American Heart Association und der Europäischen Ad Hoc Konsensusgruppe wird die konservative Therapie des Schlaganfalls

eingeteilt in Basismaßnahmen und spezifische Therapie (Adams, Brott et al. 1996; Hacke 1998).

2.5.1. Basismaßnahmen

Die optimale präklinische Notfallversorgung von Schlaganfallpatienten sollte eine Stabilisierung der Vitalfunktionen und den schnellstmöglichen Transport in eine Krankenhaus mit einer Schlaganfallspezialstation (Stroke Unit) beinhalten. Stroke Units sind Spezialstationen, die von einem multidisziplinären Team (24-Stunden Anwesenheit schlaganfallererfahrener Ärzte, geschultes Pflegepersonal, Physio- und Ergotherapeuten sowie Logopäden) geführt werden. Das Konzept sieht vor, die Patienten möglichst innerhalb 24 Stunden nach einem Schlaganfall aufzunehmen, optimalerweise eine spezifische Therapie und frührehabilitative Maßnahmen einzuleiten (Haberl, Wimmer et al. 1998). Die Basistherapie nach Eintreffen in der Klinik richtet sich nach folgenden Prinzipien (Einhäupl, Diener et al. 1999; Hamann 1999): Überwachung der Vitalparameter, Aufrechterhaltung eines hochnormalen Blutdrucks, ausreichende Oxygenierung mit einer Sauerstoffsättigung zwischen 95-100% und Normalisierung des Blutzuckers. Einen wesentlichen Therapieansatz bildet die Antipyrese mit physikalischer oder medikamentöser Temperatursenkung (ab 37,5°C) bzw. die antiinfektiöse Behandlung, da nach Davalos eine erhöhte Temperatur mit einer schlechteren Prognose korreliert (Davalos, Castillo et al. 1997). Unklar ist aber, ob damit ein sekundärer pathogenetischer Faktor oder ein Epiphänomen des Schlaganfalls behandelt wird. Desweiteren sind die antibiotische Therapie ursächlicher Erkrankungen, Prävention von Beinvenenthrombosen und schnellstmögliche Mobilisierung einschließlich Physio- und Ergotherapie und Logopädie Bestandteile der Basistherapie.

2.5.2. Spezifische Therapie

Die spezifische Therapie wird eingeteilt in eine revaskularisierende Therapie, Neuroprotektiva und Therapie der Komplikationen.

2.5.2.1. Thrombolyse

Die systemische Fibrinolyse mit rekombinantem Plasminogen Activator (Alteplase) ist eine Methode zur frühen Revaskularisation.

Drei kontrollierte Studien sind seit 1995 mit diesem Medikament veröffentlicht worden. Die amerikanische NINDS-Studie (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 1995), bei der ausgewählte Patienten mit 0,9 mg/kg Körpergewicht rt-PA in einem Zeitfenster von 3 Stunden behandelt wurden, zeigte nach 3 Monaten eine signifikante Verringerung des Behinderungsgrades in der Behandlungsgruppe.

Die ECASS I Studie (European Cooperative Acute Stroke Study, 1995), bei der in einem Zeitfenster von 6 Stunden 1,1 mg/kg Körpergewicht rt-PA gegeben wurden, lieferte erst nach Ausschluss fälschlicherweise in die Studie aufgenommenener Patienten (17,4% mit bereits deutlichen Ischämiezeichen im CCT) ein ähnliches Ergebnis wie die NINDS-Studie.

Die 1998 veröffentlichte ECASS II-Studie erbrachte für den primären Endpunkt Rankin-Scale 0-1 keine Signifikanz, dagegen war der Effekt für eine alternative Dichotomisierung (Rankin 0-2) in einer Post-hoc-Analyse statistisch signifikant mit einem besseren Outcome der rt-PA-Gruppe. Ein Unterschied in der Mortalität (10,5%) beider Gruppen war nicht festzustellen (Hacke, Kaste et al. 1998). Die systemische intravenöse Thrombolyse mit rt-PA stellt für ein ausgewähltes Patientengut (Zeitfenster 3 Stunden, mittelgradige neurologische Ausfälle, Ausschluss einer Blutung im CCT) ein erfolgversprechendes Therapieverfahren dar (Einhäupl, Diener et al. 1999).

2.5.2.2. Neuroprotektion

Aus den oben dargestellten pathophysiologischen Überlegungen heraus wurden eine Reihe von Neuroprotektiva entwickelt, die zwar im Tierversuch eine Reduktion des Infarktareals nach einer fokalen Ischämie zeigen konnten, mit denen der Nachweis einer klinischen Wirksamkeit aber bisher nicht gelungen ist (Chiu and Grotta 1997; Hamann 1997; Einhäupl, Diener et al. 1999).

Einen nicht medikamentösen Ansatz der Neuroprotektion stellt die milde bis moderate Hypothermie dar. Tierexperimentelle Studien konnten zeigen, dass eine moderate Hypothermie (bis ca. 34°C) sich günstig auf den Verlauf des intrakraniellen Druckes (ICP) und das Ausmaß der Infarktgröße bei fokaler und globaler Ischämie auswirkt. Als Wirkmechanismen der Hypothermie werden diskutiert: Eine Abnahme des cerebralen Metabolismus, eine Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke, eine verringerte Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter (Glutamat, Aspartat, Glycin), die Aufrechterhaltung der Ionenhomöostase und eine Reduzierung der Bildung freier Radikale (Schwab, Horn et al. 1994; Spiss and Illievich 1997). Die Gehirntemperatur bei ausgedehnten Hirninfarkten liegt um bis zu 1,5°C über der Körperkerntemperatur, wobei in der Initialphase nach einer

2. GRUNDLAGEN

Ischämie die Temperatur in der betroffenen Hemisphäre noch höher ist als in der nicht infarzierten.

Eine Problematik dieses Therapiekonzeptes besteht in der Wiedererwärmungsphase. Zum einen kann eine plötzliche Vasodilatation zu einem Wiedererwärmungsschock mit sekundärem ICP-Anstieg führen, zum anderen kann der cerebrale Metabolismus die Sauerstoffversorgung bei unterschiedlichen Temperaturen übertreffen, sodass es zu einer zusätzlichen Hirnschädigung kommen kann. Eine bedeutende Nebenwirkung stellt die hohe Anzahl (40%) von Pneumonien dar.

3. Fragestellung und Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe statistischer Methoden die Beziehung zwischen der Höhe der Entzündungsparameter Temperatur, CRP und Leukozytose und dem primären Läsionsvolumen zu bestimmen und daraus Aussagen über die Pathogenese dieser Akut-Phase-Reaktion abzuleiten.

Als Hypothesen wurden definiert:

1. Frühe Entzündungszeichen sind Zeichen einer Entzündung im Rahmen der cerebralen Nekrose und korrelieren mit der Ausdehnung der Läsion (im CCT).
2. Blutungen zeigen eine (mindestens) äquivalente Entzündungsreaktion.
3. Der Verlauf der Entzündungsreaktion unterscheidet sich bei erfolgreich lysierten Patienten im Vergleich zu Patienten ohne klinische Besserung innerhalb der ersten 24 Stunden nach Lyse insofern, als dass die systemischen Entzündungszeichen insgesamt weniger stark ansteigen und einen früheren Peak zeigen.

4. Methode und Patienten

4.1. Patientenkollektiv

Anhand der alphabetisch nach Jahren abgelegten Arztbriefe aus dem Zeitraum 1997 bis 2000 wurden ca. 1500 konsekutive Patienten ermittelt und bei komplettem Vorliegen der Krankenakte und einer cerebralen Bildgebung (CT oder MRT Bilder) vorläufig (998 Patienten) und bei ausreichender Datenlage (insbesondere messbares Läsionsvolumen) und fehlenden Ausschlusskriterien endgültig (500 Patienten) in die Studie aufgenommen.

4.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- stationäre Aufnahme innerhalb von 24 Stunden nach Onset der Symptomatik mit frischen Infarkten und/oder Blutungen im Krankenhaus München-Harlaching
- ausreichende Dokumentation der relevanten Parameter in der Krankenakte und Vorliegen einer bzgl. der Volumenmessung aussagefähigen cerebralen Bildgebung

Ausschlusskriterien:

- Aufgrund möglicher interferierender Veränderungen der Entzündungsparameter das Vorliegen einer vorbestehenden Infektion, einer chronisch entzündlichen bzw. floriden malignen Erkrankung oder eines traumatischen bzw. vaskulären Ereignisses innerhalb von 4 Wochen vor Aufnahme
- gesicherte oder wahrscheinliche entzündliche Genese des Schlaganfalles
- Patienten mit Infarkten im Hirnstamm einschließlich Mesencephalon aufgrund der schwierigen Messbarkeit (insb. im CCT) und häufiger schwerer Schluckstörungen mit der Gefahr von bzgl. der Entzündungsparameter interferierenden Aspirationen in die oberen Atemwege
- Antiinflammatorische Behandlung (z.B. Cortison, NSAR außer ASS) bis 7 Tage vor dem Ereignis

4.3. Datenerhebung

Aus den Patientenakten und Arztbriefen wurden retrospektiv Daten zur Person, dem klinischen Verlauf und der Krankheitsursache, der Diagnostik und der Therapie erhoben. Die Datenerhebung erfolgte durch die Verfasserin.

4.4. Bildgebung

Bei Aufnahme in unsere Klinik erhielt jeder Patient eine Computertomographie. Eine Kontrollbildgebung im Verlauf erfolgte bei klinischer Verschlechterung, nach Lyse routinemäßig innerhalb von 24 Stunden und bei initial nicht eindeutig nachgewiesener Läsion. Bei einem Teil der Patienten wurde im Verlauf zusätzlich eine Kernspintomographie durchgeführt. Die CT-Aufnahmen wurden größtenteils in unserer Klinik mit dem Somatom DR der Firma Siemens nicht kontrastangehoben, mit einer Schichtdicke 4-8 mm (Hirnstamm-Hemisphäre) gefahren. Die MRT-Bilder erfolgten in radiologischen Praxen in München auf den Geräten Signa 1,5 T der Firma General Electrics und ACS NT 15 der Firma Phillips mit jeweils 1,5 Tesla.

4.5. Vermessung und Berechnung des Läsionsvolumens bei Schlaganfall und Blutung

Zur Vermessung des Volumens bei Schlaganfällen oder Blutungen wurde die Formel $(A[\text{mm}] \times B[\text{mm}] \times C[\text{mm}]) / 2 = \text{Vol} [\text{ml}]$ verwendet. Dabei ist A der größte Längsdurchmesser und B der größte im rechten Winkel dazu stehende Querdurchmesser. C ist der Höhendurchmesser (Anzahl der Schichten auf denen die Läsion sichtbar ist multipliziert mit der Schichtdicke).

Multiple akute Infarkte wurden einzeln ausgemessen und die Volumina addiert. Bei eingebluteten Infarkten wurde bei der Vermessung nicht zwischen Infarkt und Blutung unterschieden sondern beides gemeinsam ausgemessen. Intraventrikuläre Blutungsanteile wurden nicht in die Messung miteinbezogen. Die Einblutung bei Infarkten sowie das Vorhandensein einer Ventrikeleinbruchsblutung wurden für die weitere Auswertung dokumentiert.

Das so gemessene Volumen ergibt für Blutungen oder annähernd runde Läsionen eine hervorragende Annäherung an das durch computergestützte Planimetrie ermittelte Volumen (Kothari, Brott et al. 1996).

Die Vermessung erfolgte anhand der im Röntgenarchiv unserer Klinik abgelegten CCT- und gelegentlich MRT-Aufnahmen. Sie wurde von einem Radiologen und einem Neurologen aus dem Hause durchgeführt, so dass Datenerhebung anhand der Patientenakten und Volumenvermessung anhand der CCT's von getrennten Personen verblindet durchgeführt wurde. Bei Vorliegen mehrerer Aufnahmen wurde diejenige gewählt, auf der die Läsion am schärfsten demarkiert war und der Meßfehler durch das umliegende Ödem möglichst gering gehalten werden konnte.

4.6. Diagnostik

Die Laborwerte für Leukozytose im peripheren Blut, CRP, Urinstatus und mikrobiologische Diagnostik wurden sämtlich im Labor für Klinische Chemie und Mikrobiologie im Städtischen Krankenhaus München-Harlaching bestimmt und den Patientenakten entnommen.

Als Normalwerte gelten hierbei: CRP bis 0,5 mg/dl, Leukozyten $4-10 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Leukozytenzahl und CRP wurden bereits notfallmäßig in der Notaufnahme oder bei Aufnahme auf die Station bestimmt, diese Werte und der Urinstatus wurden in der Regel nochmals im Rahmen des Aufnahme-Routinelabors am nächsten Arbeitstag bestimmt. Weitere Kontrollen erfolgten in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf.

Die Temperatur wurde in der Notaufnahme oder auf Station in der Regel durch rektale Messung ermittelt.

Zur statistischen Auswertung wurde für Tag 1 der frühestmögliche Wert verwendet, für die Tage 2 bis 5 die jeweils durchgeführten Kontrollen. Bei der Temperatur wurde der höchste innerhalb von jeweils 24 Stunden gemessene Wert herangezogen.

Die Beurteilung des Röntgen-Thorax erfolgte anhand der in der Akte abgehefteten radiologischen Befunde. Zur Beurteilung der Lungenauskultation, der Progression, der Durchführung einer Lyse und des Erfolges einer Lyse (Erfolg definiert als eine Besserung des NHISS um mindestens 4 Punkte innerhalb von 24 h nach Onset), Beginn und Erfolg einer Antibiose und Anzahl der antipyretischen Medikamente wurde die Krankenblattdokumentation ausgewertet.

Der Onset der Symptomatik und die Verzögerung bis zur stationären Aufnahme wurden anhand der von den Aufnahme-Ärzten einschließlich des in der Aufnahme tätigen Neurologen dokumentierten Anamnese sowie des Notarzteinsatzprotokolls (so vorhanden) ermittelt.

4.7. Therapie des Schlaganfalls im Krankenhaus Harlaching

Die Therapie entspricht den bereits erwähnten Basis- und spezifischen Maßnahmen. Antipyretische Medikation mit jeweils 1 g Metamizol oder Paracetamol erfolgt bei einer Körpertemperatur über 37,5°C. Die Lyse-Therapie wird nach den NINDS-Kriterien durchgeführt. Die Indikation zur Antibiose richtete sich nach der klinischen Einschätzung durch die behandelnden Ärzte und wurde regelhaft bei nachgewiesenen Infektionen (insb. Atem- und Harnwegsinfektionen) und z.T. auch bei erhöhten Entzündungswerten in der Annahme einer bakteriellen Infektion gestellt.

4.8. Statistische Methoden

Als statistische Programme wurden Excel und SPSS benutzt. Zur Berechnung der Korrelationen wurden der Spearman- und z.T. der Pearson-Korrelations-Koeffizient bestimmt und z.T. mit dem Mann-Whitney-U-Test gerechnet. Die graphische Darstellung erfolgte anhand der Punkte-Wolke oder eines Strichdiagramms. Statistische Signifikanz wurde ab einem $p < 0,05$ angenommen.

5. Ergebnisse

5.1. Deskriptive Statistik

5.1.1. Erfasste Parameter

Folgende Merkmale wurden gesammelt und in eine Excel-Datenbank aufgenommen: Geburtsdatum, Geburtsjahr, Name, Vorname, Geschlecht, Ereignisdatum, CT/MRT Datum, CT-Datum max. 2 Tage nach Ereignis, Lokalisation, Schlaganfall/Blutung, Nachblutung, Ventrikeleinbruch, Läsionsvolumen (ml), Röntgen-Thorax, Auskultation, Progression innerhalb der ersten 48 h, Lyse, Erfolg, Aufnahme (h nach Onset), Temperatur Tag 1, 2 und 3 (°C), Beginn der antipyretischen Therapie (h nach Onset), Anzahl der Antipyretika innerhalb der ersten 48 h nach Onset, CRP Tag 1, 2, 3, 4 und 5 (mg/dl), Leukozyten Tag 1, 2 und 3 (/ μ l), Urinstatus, Nachweis pathogener Keime im Sputum, Hinweis auf sonstige Infekte.

5.1.2. Ziel- und Einflußgrößen, Stichproben

Als Zielgrößen werden die Entzündungsparameter (EP) getrennt nach Art (Temperatur/Leukozytose/CRP) und nach Zeitpunkt (Tag 1-3 bzw. 1-5 nach Onset) sowie die Anzahl der innerhalb von 48h verabreichten Antipyretika definiert.

Einflußgrößen sind die Art des Ereignisses (Ischämie oder primäre Hirnblutung), das Läsionsvolumen, frühe oder ausbleibende Remission nach Lyse, der Nachweis eines Infektes und der Zeitpunkt nach Onset.

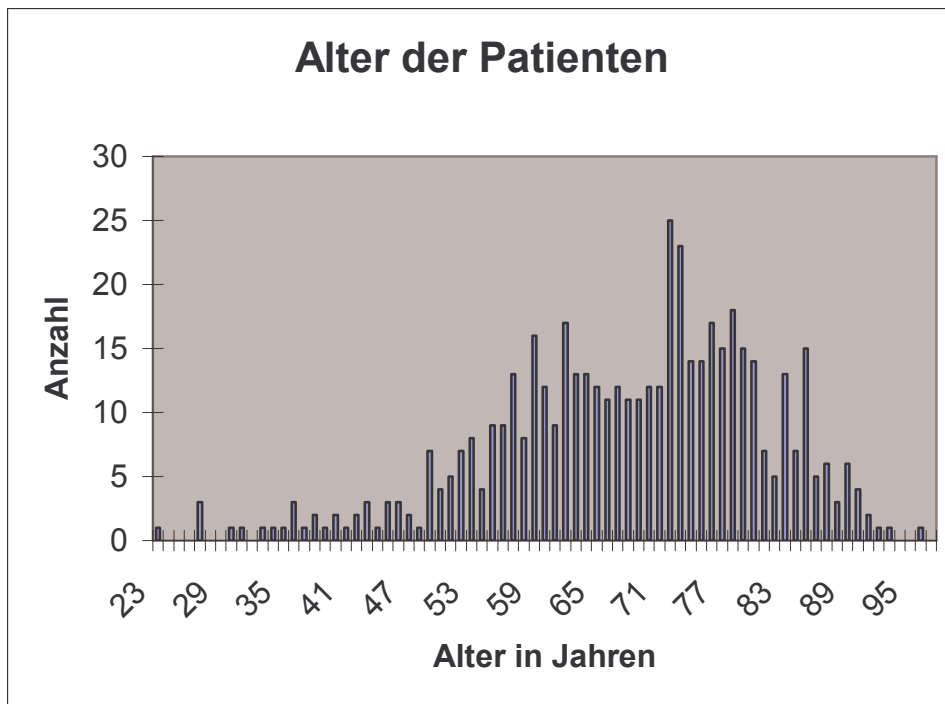
Je nach Fragestellung werden folgende unverbundene Stichproben betrachtet: Patienten mit Ischämie und Patienten mit primärer Hirnblutung bzw. Patienten mit Besserung innerhalb von 24 h nach Lyse und Patienten ohne klinische Besserung innerhalb von 24 h nach Lyse.

5.1.3. Beschreibung der Stichprobe

5.1.3.1. Alter der Patienten, Geschlechtsverteilung

Von 500 Patienten waren 274 männlich und 226 weiblich. Der älteste Patient war 96 und der jüngste 23 Jahre alt (Mittelwert: 68 Jahre).

Altersverteilung der Patienten



5.1.3.2. Läsionsart, Lyse

422 Patienten wurden mit einer Ischämie aufgenommen, 69 hatten eine primäre Blutung (davon 15 mit Ventrikelriss) und 4 hatten initial beides. 52 Patienten wurden lysiert.

Anzahl und Prozentsatz der Schlaganfallsarten

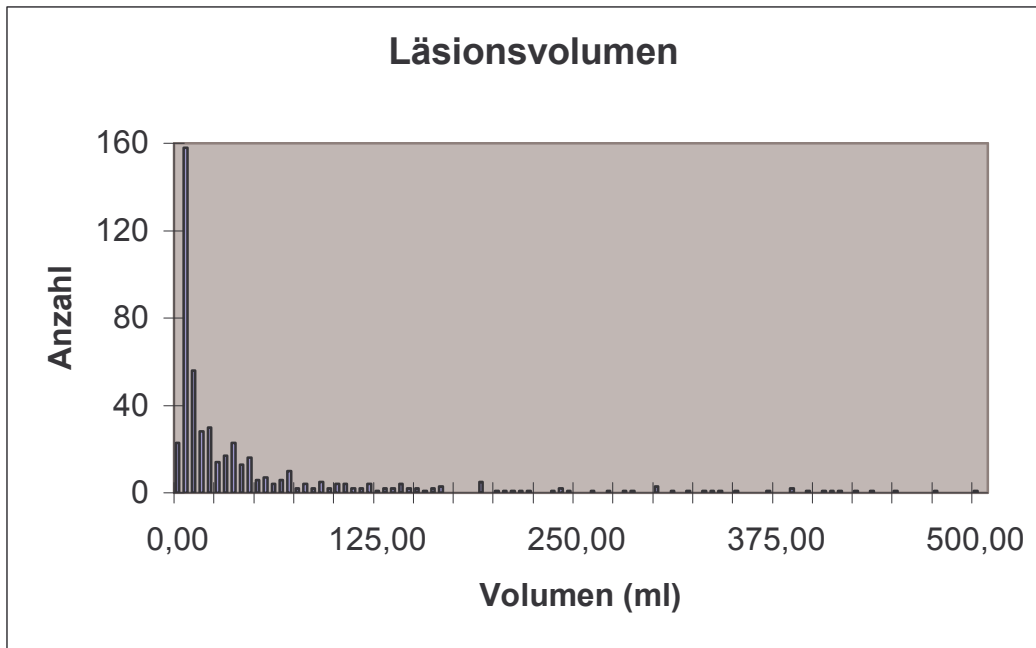
Schlaganfallsart

| | | Häufigkeit | Prozent |
|--------|---------------------------------|------------|---------|
| Gültig | Ischämie | 422 | 84,4 |
| | Primäre Blutung | 69 | 13,8 |
| | Primär eingeblyteter Infarkt | 9 | 1,8 |
| | Gesamt | 500 | 100,0 |

5.1.3.3. Läsionsvolumen, interrater reliability bei der Vermessung

Das Volumen betrug mindestens 0 (bei fehlendem Nachweis einer ischämischen Demarkierung trotz eindeutiger klinischer Symptomatik) und höchstens 499 ml bei einem Mittelwert von 47,6 und einem Median von 12,4 ml. Die Standardabweichung betrug 86,4 ml.

Verteilung des Läsionsvolumens



Statistiken

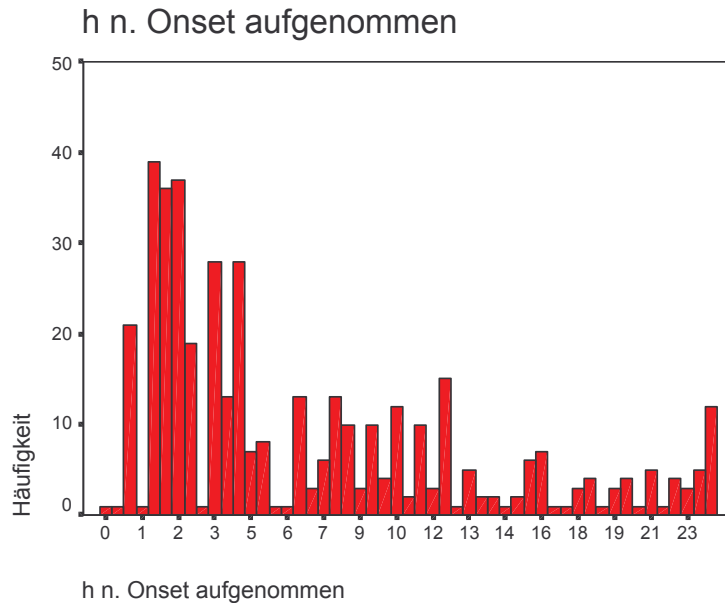
| Volumen | | |
|--------------------|---------|-------|
| N | Gültig | 500 |
| | Fehlend | 0 |
| Mittelwert | | 47,60 |
| Median | | 12,35 |
| Standardabweichung | | 86,42 |
| Minimum | | 0 |
| Maximum | | 499 |

Als Maß für die Reliabilität der Volumenvermessung durch zwei verschiedene Personen (interrater reliability) wurden die CT's von 23 Patienten von beiden vermessen und der Korrelationskoeffizient in Klassen (ICC) bestimmt. Dieser ergab ein hohes Maß an Übereinstimmung mit einem ICC=0,9504 bei einem Konfidenzintervall von 98 %.

5.1.3.4. Stationäre Aufnahme Stunden nach Onset

Aufgenommen wurden die Patienten im Mittel 6,9 Stunden nach Onset der Symptome (Median: 4) bei einem Minimum von 0 (bei Onset im Krankenhaus) und einem Maximum von 24 Stunden.

Verteilung der Zeitdauer zwischen Onset der Symptome und stationärer Aufnahme



Statistiken

h n. Onset aufgenommen

| | |
|--------------------|------|
| Mittelwert | 6,87 |
| Median | 4,00 |
| Standardabweichung | 6,57 |
| Minimum | 0 |
| Maximum | 24 |

5.1.3.5. Infektion, Antibiose, Antipyretika

Von den 500 Patienten wurde bei 407 kein ausreichender Hinweis auf eine Infektion gefunden. Bei den übrigen 93 konnten Zeichen eines Harnwegsinfektes (Urinstatus und Urinkultur), eines Atemwegsinfektes (Infiltrat im Röntgen-Thorax, Sputumkultur, Auskultation) oder eines sonstigen Infektes (Blutkultur, Wundabstrich, darmpathogene Keime...) nachgewiesen werden. Zum Nachweis eines Harnwegsinfektes wurde mindestens ein eindeutig entzündlich-pathologischer Urinstatus oder eine Kombination aus pathologischem Urinstatus

5. ERGEBNISSE

und Urinkultur gefordert, zum Nachweis eines Atemwegsinfektes mindestens ein im Röntgen Thorax sichtbares Infiltrat oder eine Kombination aus pathologischer Sputumkultur und feuchten Rasselgeräuschen in der Auskultation oder beides.

Anzahl und Prozentsatz von Atemwegs- und Harnwegsinfekten

Art des Infektes

| | | Häufigkeit | Prozent |
|--------|--------------------------------------|------------|---------|
| Gültig | Harnwegsinfekt oder sonstiger Infekt | 65 | 13,0 |
| | Atemwegsinfekt | 19 | 3,8 |
| | Harnwegsinfekt und Atemwegsinfekt | 9 | 1,8 |
| | Gesamt | 93 | 18,6 |
| | Kein Infekt | 407 | 81,4 |
| Gesamt | | 500 | 100,0 |

Von 121 Patienten bei denen eine antibiotische Behandlung durchgeführt wurde, konnte bei 63 Patienten eine Infektion nachgewiesen werden, während in 58 Fällen ohne Infektnachweis behandelt wurde. 30 Patienten wurden trotz Infektionszeichen nicht antibiotisch behandelt. Die übrigen 349 Patienten hatten keinen Infekt und wurden nicht antibiotisch behandelt.

214 von 435 dahingehend auswertbaren Patienten wurden innerhalb von 48 h (frühestens innerhalb der ersten Stunde, Mittelwert 20,1 Stunden +/- Standardabweichung 11,2 Stunden) nach Onset mit Paracetamol oder Novalgin antipyretisch behandelt.

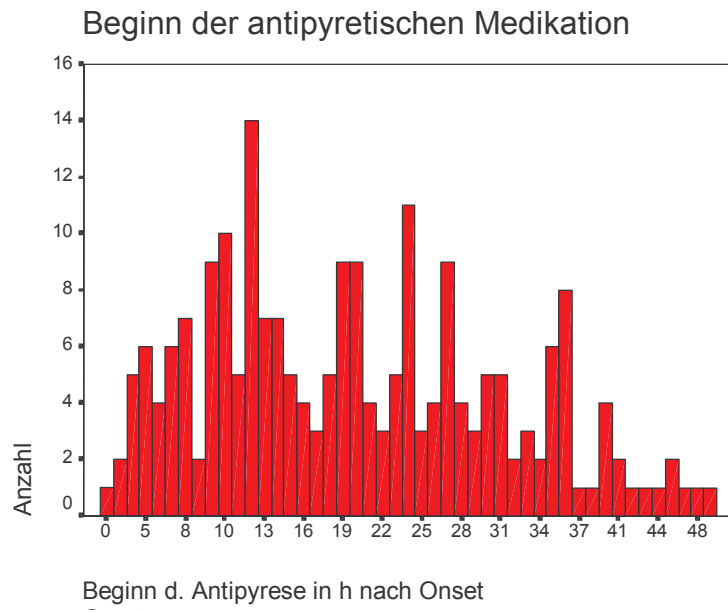
Anzahl der Antipyretika innerhalb der ersten 48 h nach Onset

Statistiken

Anzahl Antipyretika

| | |
|--------------------|------|
| N | 435 |
| Mittelwert | 1,21 |
| Standardabweichung | 1,64 |
| Minimum | 0 |
| Maximum | 11 |

5. ERGEBNISSE



5.2. Analytische Statistik

5.2.1. Zusammenhang zwischen Entzündungswerten und Läsionsgröße

Da sowohl die Entzündungsparameter als auch das Läsionsvolumen metrisch skalierte, stetige Merkmale darstellen, für die aufgrund der Punkteverteilung im Streudiagramm meist kein linearer Zusammenhang angenommen werden kann, wurde der Spearman Korrelationskoeffizient zur Quantifizierung des monotonen Zusammenhangs bei Temperatur, CRP, Leukozytose und der Anzahl der Antipyretika innerhalb der ersten 48 h nach Onset gewählt.

Zur Quantifizierung des linearen Zusammenhangs bei CRP an Tag 5 wurde der Pearson Korrelationskoeffizient bestimmt.

Für die Temperatur wurde zur Bestätigung ein Mann-Whithney Test mit Aufteilung der Stichproben nach normaler und erhöhter Temperatur ($< 37,5^{\circ}\text{C}$; $\geq 37^{\circ}\text{C}$) durchgeführt.

Für diese analytische Statistik wurden Patienten mit Infektionszeichen ausgeschlossen. Getestet wurden Patienten mit Ischämie oder primärer Blutung und ohne Ventrikelrinnenblutung (n=346 bei Ischämie, n=56 bei Blutung).

5.2.1.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Temperatur und Volumen:

- Bei Patienten mit Ischämie ergab die Korrelationsanalyse ebenso wie die Streudiagramme einen Hinweis auf einen gleichsinnigen monotonen Zusammenhang zwischen Temperatur und Volumen für Tag 2 und 3 ($p < 0,001$) und aufgrund des U-Wertes im Mann-Whithney Test kann für Patienten mit erhöhter Temperatur ($> 37,5^{\circ}\text{C}$) an den Tagen 2 und 3 ($p < 0,001$) ein erhöhtes Volumen angenommen werden.
- Für Patienten mit einer primären Blutung ergab sich ebenfalls für Tag 2 ($p < 0,01$) und 3 ($p < 0,05$) in der Korrelationsanalyse ein signifikanter Zusammenhang.

CRP und Volumen:

- Bei Ischämie lässt sich für den Zusammenhang zwischen Volumen und CRP an den Tagen 1-5 durch den Korrelationskoeffizienten nach Spearman ein monotoner Zusammenhang annehmen (Tag 1: $p < 0,05$, Tag 2-5: $p < 0,001$), für Tag 5 weisen das Streudiagramm und der Korrelationskoeffizient nach Pearson auf einen linearen Zusammenhang hin ($p < 0,05$).

5. ERGEBNISSE

- Für Patienten mit Blutung konnte lediglich für Tag 2 ein signifikanter monotoner Zusammenhang ($p < 0,05$) nachgewiesen werden.

Leukozytose und Volumen:

- Der bei Ischämie anhand der Streudiagramme vermutete monotone Zusammenhang an den Tagen 1 bis 3 läßt sich durch den Korrelationskoeffizienten nach Spearman belegen (Tag 1: $p < 0,01$, Tag 2 und 3: $p < 0,001$).
- Bei Blutungen ließ sich keine signifikante Korrelation nachweisen.

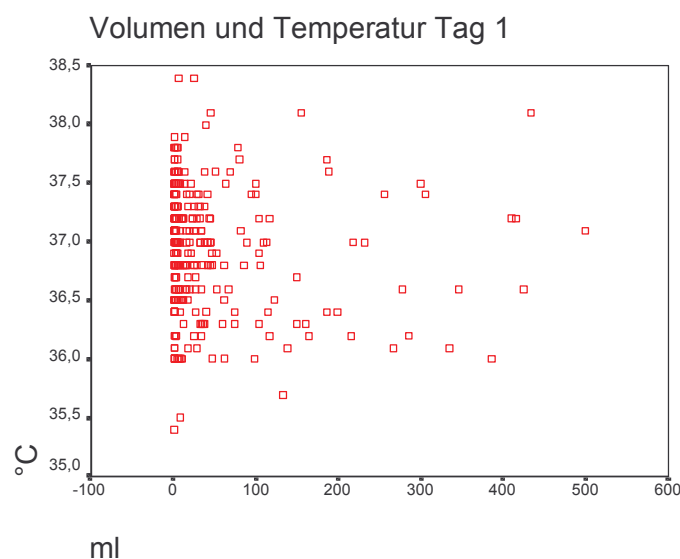
Anzahl der Antipyretika und Volumen:

- Der monotone Zusammenhang zwischen Volumen und der Anzahl der Antipyretika innerhalb der ersten 48 h nach Onset der Symptomen, auf den das Streudiagramm hinweist, lässt sich durch den Korrelationskoeffizienten nach Spearman belegen. Für Ischämien ergab sich dabei auch hier ein hohes Signifikanzniveau ($p < 0,001$).
- Für Blutungen ist die Korrelation ebenfalls signifikant ($p < 0,05$).

5.2.1.2. Volumen und Temperatur

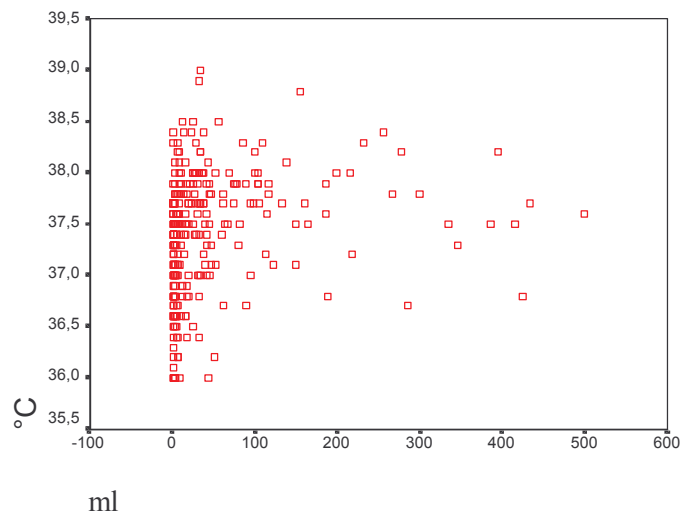
5.2.1.2.1. Streudiagramme

Streudiagramme Volumen (in ml) und Temperatur (in °C) Tag 1-3 bei Ischämie:

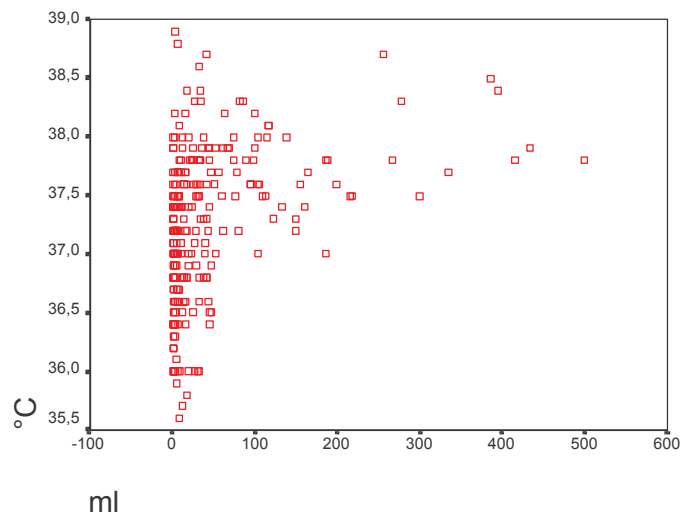


5. ERGEBNISSE

Volumen und Temperatur Tag 2



Volumen und Temperatur Tag 3



5.2.1.2.2. Korrelationsanalyse

Aufgrund des Streudiagrammes lässt sich bei Patienten mit Ischämie für die Tage 2 und 3 ein monotoner Zusammenhang vermuten, der durch den Spearman Korrelationskoeffizienten belegt wird, bei Patienten mit Blutung ebenfalls für Tag 2 und 3. Für Tag 1 konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

5. ERGEBNISSE

Ischämie

| | | Temperatur Tag 1 | Temperatur Tag 2 | Temperatur Tag3 |
|---------|---|---------------------|---------------------|--------------------|
| Volumen | Korrelationskoeffizient Spearman-Rho | -,077 | ,421** | ,472** |
| | Sig. (1-seitig) | ,095 | ,000 | ,000 |
| | N | 290 | 292 | 264 |

** . Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (1-seitig).

Blutung

| | | Temperatur Tag 1 | Temperatur Tag 2 | Temperatur Tag3 |
|---------|---|---------------------|---------------------|--------------------|
| Volumen | Korrelationskoeffizient Spearman-Rho | ,217 | ,395** | ,371* |
| | Sig. (1-seitig) | ,090 | ,009 | ,017 |
| | N | 40 | 35 | 33 |

** . Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (1-seitig).

* . Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (1-seitig).

5.2.1.2.3. Mann-Whithney Test

Für Tag 1 ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

Ränge

| | | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|---------|------------------------|-----|----------------|-----------|
| Volumen | Temperatur bis 37,5°C | 230 | 128,60 | 29577,00 |
| | Temperatur über 37,5°C | 27 | 132,44 | 3576,00 |
| | Gesamt | 257 | | |

Mann-Whithney-Test^a

| | Volumen |
|---|-----------|
| Mann-Whitney-U | 3012,000 |
| Wilcoxon-W | 29577,000 |
| Z | -,255 |
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | ,799 |
| Exakte Signifikanz (2-seitig) | ,801 |
| Exakte Signifikanz (1-seitig) | ,400 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | ,001 |

a. Gruppenvariable: Temperatur Tag 1 bis/über 37,5°C

5. ERGEBNISSE

Für Tag 2 und 3 ergeben sich hoch signifikante Unterschiede.

Ränge

| Temperatur Tag 2 | | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|------------------|------------------------|-----|----------------|-----------|
| Volumen | Temperatur bis 37,5°C | 163 | 107,02 | 17443,50 |
| | Temperatur über 37,5°C | 95 | 168,08 | 15967,50 |
| | Gesamt | 258 | | |

Mann-Whitney-Test^a

| | Volumen |
|--------------------------------------|-----------|
| Mann-Whitney-U | 4077,500 |
| Wilcoxon-W | 17443,500 |
| Z | -6,340 |
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | ,000 |

a. Gruppenvariable: Temperatur Tag 2 bis/über 37,5°C

Ränge

| Temperatur Tag 3 | | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|------------------|------------------------|-----|----------------|-----------|
| Volumen | Temperatur bis 37,5°C | 156 | 96,70 | 15085,50 |
| | Temperatur über 37,5°C | 76 | 157,14 | 11942,50 |
| | Gesamt | 232 | | |

Mann-Whitney-Test^a

| | Volumen |
|--------------------------------------|-----------|
| Mann-Whitney-U | 2839,500 |
| Wilcoxon-W | 15085,500 |
| Z | -6,437 |
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | ,000 |
| Exakte Signifikanz (2-seitig) | ,000 |
| Exakte Signifikanz (1-seitig) | ,000 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | ,000 |

a. Gruppenvariable: Temperatur Tag 3 bis/über 37,5°C

5. ERGEBNISSE

Für Tag 2 und 3 ergeben sich hoch signifikante Unterschiede.

Ränge

| Temperatur Tag 2 | | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|------------------|------------------------|-----|----------------|-----------|
| Volumen | Temperatur bis 37,5°C | 163 | 107,02 | 17443,50 |
| | Temperatur über 37,5°C | 95 | 168,08 | 15967,50 |
| | Gesamt | 258 | | |

Mann-Whitney-Test^a

| | Volumen |
|--------------------------------------|-----------|
| Mann-Whitney-U | 4077,500 |
| Wilcoxon-W | 17443,500 |
| Z | -6,340 |
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | ,000 |

a. Gruppenvariable: Temperatur Tag 2 bis/über 37,5°C

Ränge

| Temperatur Tag 3 | | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|------------------|------------------------|-----|----------------|-----------|
| Volumen | Temperatur bis 37,5°C | 156 | 96,70 | 15085,50 |
| | Temperatur über 37,5°C | 76 | 157,14 | 11942,50 |
| | Gesamt | 232 | | |

Mann-Whitney-Test^a

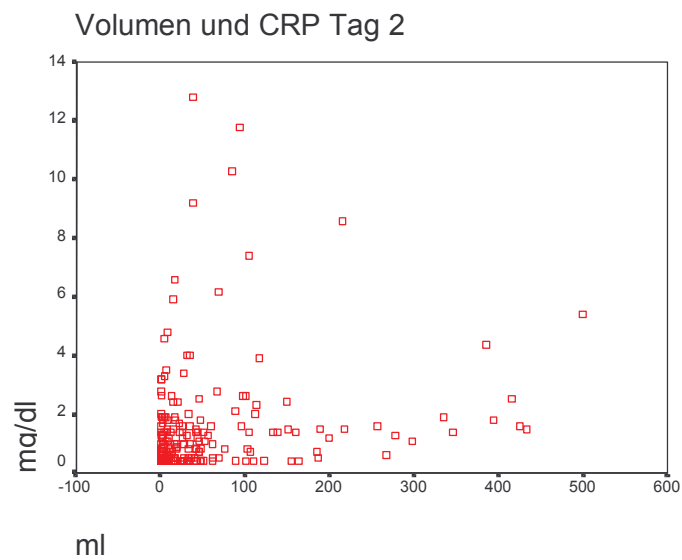
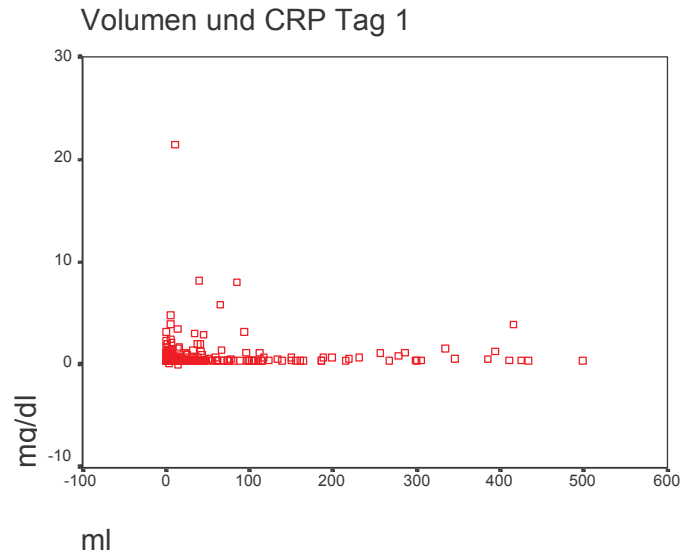
| | Volumen |
|--------------------------------------|-----------|
| Mann-Whitney-U | 2839,500 |
| Wilcoxon-W | 15085,500 |
| Z | -6,437 |
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | ,000 |
| Exakte Signifikanz (2-seitig) | ,000 |
| Exakte Signifikanz (1-seitig) | ,000 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | ,000 |

a. Gruppenvariable: Temperatur Tag 3 bis/über 37,5°C

5.2.1.3. Volumen und CRP

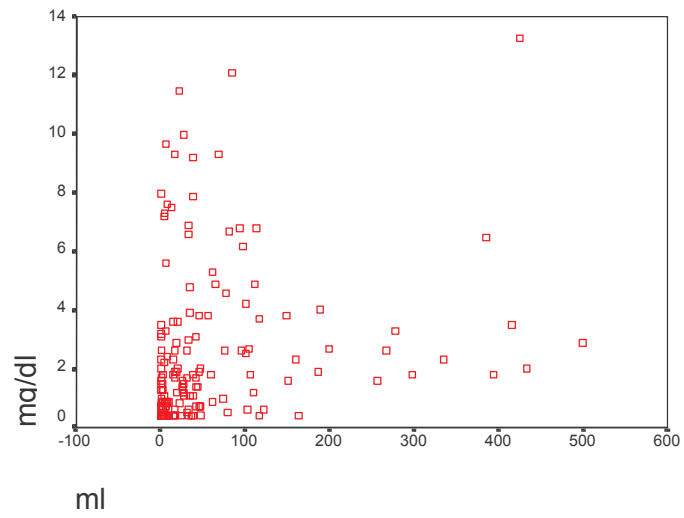
5.2.1.3.1. Streudiagramme

Streudiagramme Volumen (in ml) und CRP (in mg/dl) bei Ischämie:



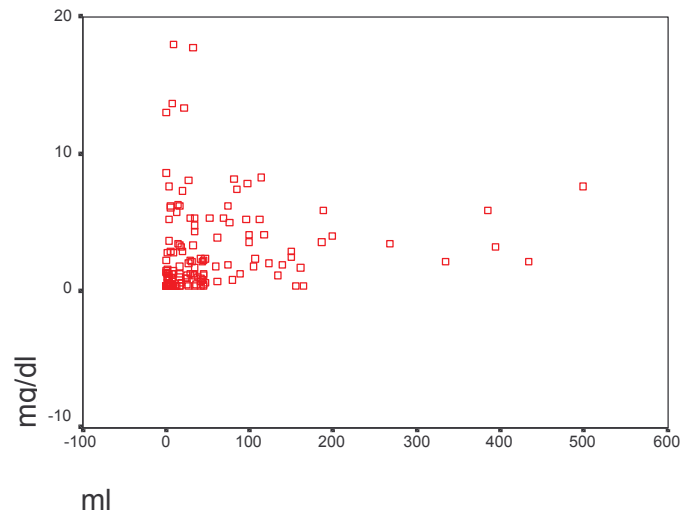
5. ERGEBNISSE

Volumen und CRP Tag 3



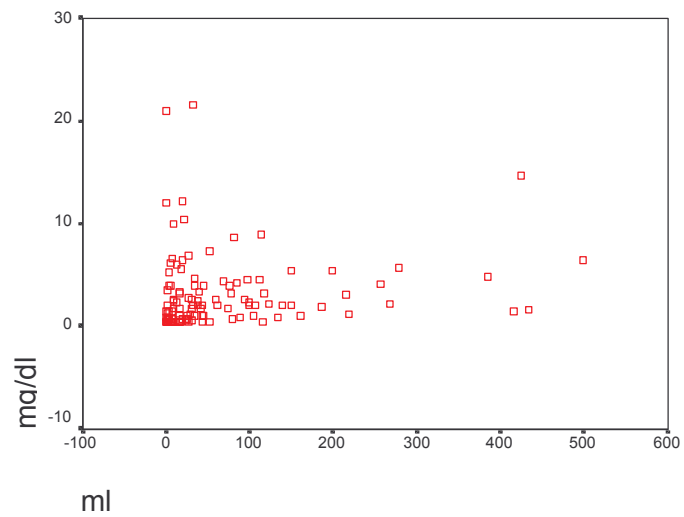
ml

Volumen und CRP Tag 4



ml

Volumen und CRP Tag 5



ml

5. ERGEBNISSE

5.2.1.3.2. Korrelationsanalyse

Für den Zusammenhang zwischen Volumen und CRP bei Patienten mit Ischämie an den Tagen 1-5 lässt sich durch den Korrelationskoeffizienten nach Spearman ein monotoner Zusammenhang annehmen, für Tag 5 weisen das Streudiagramm und der Korrelationskoeffizient nach Pearson zusätzlich auf einen linearen Zusammenhang hin. Bei Patienten mit Blutung besteht nur an Tag 2 eine signifikante Korrelation nach Spearman als Hinweis auf einen monotonen Zusammenhang.

Ischämie

| | | CRP Tag 1 | CRP Tag 2 | CRP Tag 3 | CRP Tag 4 | CRP Tag 5 |
|---------|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Volumen | Korrelationskoeffizient Spearman-Rho | ,122* | ,334** | ,417** | ,366** | ,390** |
| | Sig. (1-seitig) | ,016 | ,000 | ,000 | ,000 | ,000 |
| | N | 308 | 253 | 176 | 146 | 127 |

*. Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (1-seitig).

**. Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (1-seitig).

Korrelation nach Pearson

| | | CRP Tag 5 |
|---------|--------------------------|-----------|
| Volumen | Korrelation nach Pearson | ,173* |
| | Signifikanz (1-seitig) | ,026 |
| | N | 127 |

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (1-seitig) signifikant.

Blutung

| | | CRP Tag 1 | CRP Tag 2 | CRP Tag 3 | CRP Tag 4 | CRP Tag 5 |
|---------|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Volumen | Korrelationskoeffizient Spearman-Rho | -,182 | ,339* | ,033 | ,121 | ,126 |
| | Sig. (1-seitig) | ,124 | ,029 | ,445 | ,323 | ,315 |
| | N | 42 | 32 | 20 | 17 | 17 |

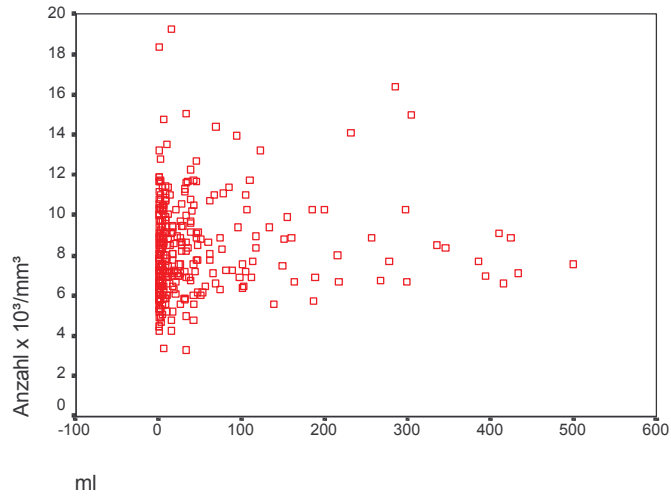
*. Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (1-seitig).

5.2.1.4. Volumen und Leukozytose

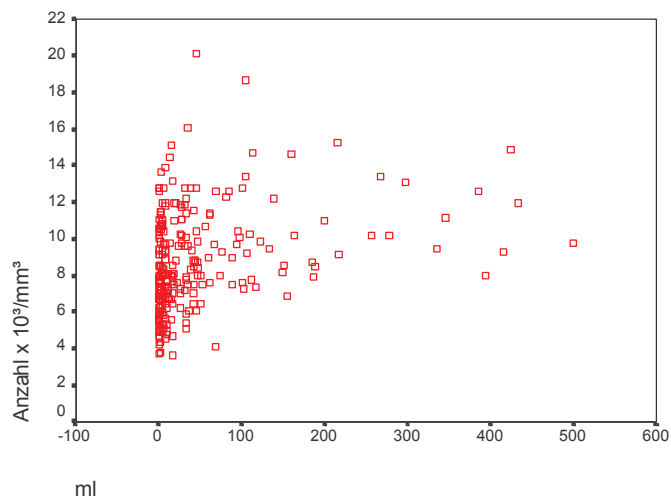
5.2.1.4.1. Streudiagramme

Streudiagramme für Volumen (in ml) und Leukozytose (in Anzahl $\times 10^3/\text{mm}^3$) bei Ischämie:

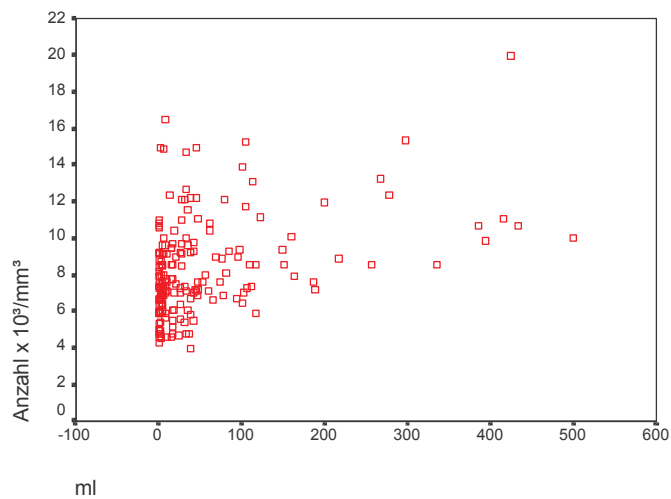
Volumen und Leukozyten Tag 1



Volumen und Leukozyten Tag 2



Volumen und Leukozyten Tag 3



5.2.1.4.2. Korrelationsanalyse

Der für Patienten mit Ischämie anhand der Streudiagramme vermutete monotone Zusammenhang zwischen Volumen und Leukozytose an den Tagen 1-3 läßt sich durch den Korrelationskoeffizienten nach Spearman belegen. Für Patienten mit Blutung besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Ischämie

| | | Leukozytose Tag 1 | Leukozytose Tag 2 | Leukozytose Tag 3 |
|---------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Volumen | Korrelationskoeffizient Spearman-Rho | ,154** | ,396** | ,371** |
| | Sig. (1-seitig) | ,003 | ,000 | ,000 |
| | N | 318 | 264 | 184 |

** . Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (1-seitig).

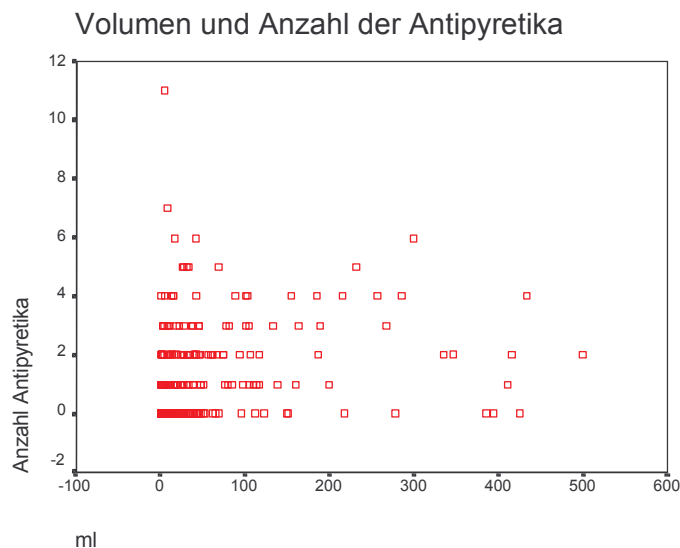
Blutung

| | | Leukozytose Tag 1 | Leukozytose Tag 2 | Leukozytose Tag 3 |
|---------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Volumen | Korrelationskoeffizient Spearman-Rho | ,065 | ,155 | ,143 |
| | Sig. (1-seitig) | ,339 | ,191 | ,274 |
| | N | 43 | 34 | 20 |

5.2.1.5. Antipyretika und Läsionsgröße

5.2.1.5.1. Streudiagramm

Streudiagramm Volumen (in ml) und Anzahl der Antipyretika innerhalb der ersten 48 Stunden bei Ischämie:



5.2.1.5.2. Korrelationsanalyse

Der monotone Zusammenhang zwischen Volumen und der Anzahl der Antipyretika innerhalb der ersten 48 h nach Onset der Symptomen, auf den das Streudiagramm hinweist, lässt sich durch den Korrelationskoeffizienten nach Spearman sowohl bei Ischämien als auch bei Blutungen belegen.

Ischämie

| | | | Anzahl Antipyretika |
|--------------|---------|-------------------------|---------------------|
| Spearman-Rho | Volumen | Korrelationskoeffizient | ,444** |
| | | Sig. (1-seitig) | ,000 |
| | | N | 301 |

** . Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (1-seitig).

Blutung

| | | | Anzahl Antipyretika |
|--------------|---------|-------------------------|---------------------|
| Spearman-Rho | Volumen | Korrelationskoeffizient | ,269* |
| | | Sig. (1-seitig) | ,043 |
| | | N | 42 |

*. Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (1-seitig).

5.2.2. Zusammenhang zwischen Entzündungswerten und klinischer Besserung nach Lyse

Untersucht wurde die Hypothese, dass bei Patienten mit Ischämie, die innerhalb von 3 Stunden systemisch lysiert wurden und innerhalb von 24 Stunden eine klinische Besserung um mindestens 4 NIHSS-Punkte zeigten (N=23), die Entzündungsparameter rascher absinken als bei Patienten ohne eindeutige Besserung (N=20).

Die Analyse erfolgte mit dem Mann-Whitney Test. Neun Patienten wurden aufgrund erkennbarer Infektionszeichen ausgeschlossen.

Zur graphischen Darstellung wurden Verlaufsdiagramme gewählt, dargestellt wurde der zeitliche Verlauf des Medians (mit Standardabweichung) der Entzündungsparameter getrennt nach Lyse ohne Besserung und Lyse mit klinischer Besserung innerhalb von 24 h.

Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen fanden sich sowohl beim Aufnahme-NIHSS (NIHSS-0) als auch beim NIHSS nach 24 h (NIHSS-24). Bei erfolgreich lysierten Patienten lag der erste Wert bei im Mittel 10,7 und nach 24 h bei 3,4. Patienten ohne Besserung oder

5. ERGEBNISSE

mit Verschlechterung zeigten bereits bei Aufnahme mit 15,5 im Mittel und nach 24 h mit 18,1 im Mittel höhere NIHSS-Werte.

Bezüglich des im Verlauf gemessenen Nekrosevolumens ergab sich eine erhebliche Differenz. Patienten mit Besserung zeigten mit einem Mittelwert von 36,2 ml (Median 14,4 ml) deutlich kleinere Läsionen als die Vergleichsgruppe mit 140,8 ml (Median 89,2 ml).

Vergleich des Läsionsvolumens zwischen Patienten mit bzw. ohne eindeutige klinische Besserung in den ersten 24 h

Statistiken

| VOLUMEN | | |
|---|--------------------|---------|
| keine eindeutige klinische Besserung in den ersten 24 h | N | 20 |
| | Mittelwert | 140,764 |
| | Median | 89,150 |
| | Standardabweichung | 137,016 |
| | Minimum | 3,1 |
| | Maximum | 424,3 |
| Besserung der klinischen Symptomatik in den ersten 24 h | N | 23 |
| | Mittelwert | 36,198 |
| | Median | 14,400 |
| | Standardabweichung | 45,772 |
| | Minimum | ,0 |
| | Maximum | 160,4 |

Vergleich des NIHSS-bei stationärer Aufnahme und nach 24 h zwischen Patienten mit bzw. ohne eindeutige klinische Besserung in den ersten 24 h

Statistiken

| ERFOLG | | NHISS-0 | NHISS-24 |
|---|--------------------|---------|----------|
| keine eindeutige klinische Besserung in den ersten 24 h | N | 20 | 20 |
| | Mittelwert | 15,45 | 18,05 |
| | Median | 15,00 | 16,50 |
| | Standardabweichung | 4,63 | 9,33 |
| | Minimum | 6 | 4 |
| | Maximum | 23 | 35 |
| Besserung der klinischen Symptomatik in den ersten 24 h | N | 23 | 23 |
| | Mittelwert | 10,74 | 3,35 |
| | Median | 10,00 | 2,00 |
| | Standardabweichung | 3,37 | 2,72 |
| | Minimum | 6 | 0 |
| | Maximum | 19 | 10 |

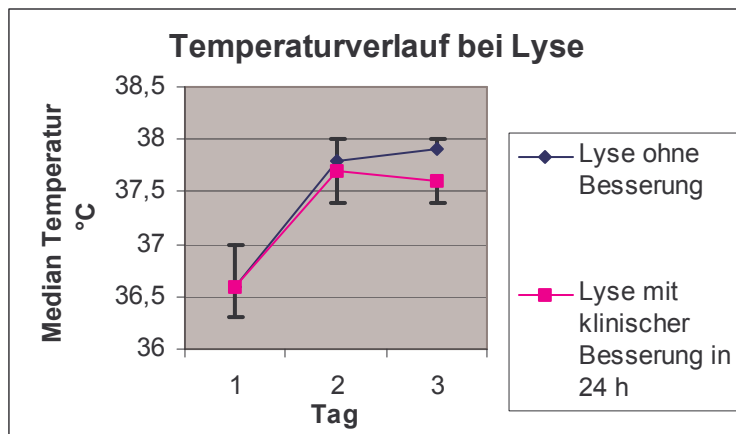
5.2.2.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

- Die Verlaufsdiagramme zeigen bei Lyse mit Besserung einen rascheren Abfall der Mediane in den Tagen 1 bis 3 für Temperatur und Leukozytose bzw. in den Tagen 1 bis 5 für CRP als bei Lyse ohne Besserung.
- Der Mann-Whitney-Test ergab für die Temperatur an Tag 3 ($p=0,011$), CRP an den Tagen 3-5 ($p=0,014$, $p=0,033$ und $p=0,015$) und die Leukozytose an den Tagen 2 und 3 ($p=0,002$ und $p=0,013$) signifikante Unterschiede.
- Für alle anderen Tage sowie die Anzahl der Antipyretika ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

5.2.2.2. Temperatur und Antipyrese

5.2.2.2.1. Verlaufsdiagramm

Verlaufsdiagramm Temperatur bei Lyse (Mediane und drittes Quartil bei Lyse ohne Besserung bzw. erstes Quartil bei Lyse mit Besserung):



5. ERGEBNISSE

5.2.2.2. Mann-Whitney-Test

Der Mann-Whitney-Test ergab für die Temperatur an Tag 3 einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit klinischer Besserung und Patienten ohne Besserung nach Lyse.

Vergleich des Temperaturverlaufs und der Anzahl der innerhalb der ersten 48 h
verabreichten Antipyretika zwischen Patienten mit bzw. ohne eindeutige klinische Besserung
in den ersten 24 h

Statistiken

| ERFOLG | | | Temperatur Tag 1 | Temperatur Tag 2 | Temperatur Tag 3 | Anzahl Antipyretika innerhalb der ersten 48 h |
|--|--------------------|---------|---------------------|---------------------|---------------------|--|
| keine eindeutige klinische Besserung in den ersten 24 h | N | Gültig | 19 | 19 | 17 | 19 |
| | | Fehlend | 1 | 1 | 3 | 1 |
| | Mittelwert | | 36,674 | 37,711 | 37,871 | 1,63 |
| | Median | | 36,600 | 37,800 | 37,900 | 2,00 |
| | Standardabweichung | | ,512 | ,373 | ,364 | 1,30 |
| | Minimum | | 36,0 | 36,8 | 37,3 | 0 |
| | Maximum | | 37,9 | 38,4 | 38,5 | 4 |
| Besserung der klinischen Symptomatik in den ersten 24 h | N | Gültig | 22 | 20 | 18 | 23 |
| | | Fehlend | 1 | 3 | 5 | 0 |
| | Mittelwert | | 36,686 | 37,725 | 37,483 | 1,43 |
| | Median | | 36,600 | 37,700 | 37,600 | 1,00 |
| | Standardabweichung | | ,581 | ,431 | ,494 | 1,53 |
| | Minimum | | 35,5 | 37,1 | 36,0 | 0 |
| | Maximum | | 37,6 | 38,5 | 38,0 | 4 |

Mann-Whitney-Test^b

| | Temperatur Tag 1 | Temperatur Tag 2 | Temperatur Tag 3 | Anzahl Antipyretika innerhalb der ersten 48 h |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--|
| Mann-Whitney-U | 201,000 | 189,500 | 84,500 | 195,500 |
| Exakte Signifikanz (1-seitig) | ,420 | ,497 | ,011 | ,277 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | ,005 | ,006 | ,000 | ,003 |

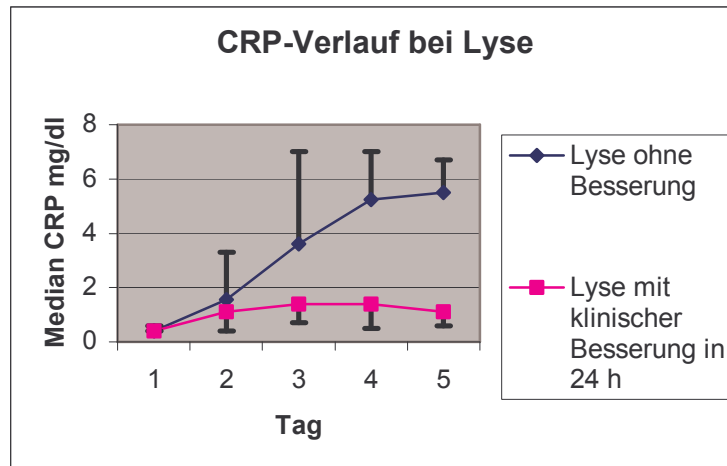
b. Gruppenvariable: ERFOLG

5. ERGEBNISSE

5.2.2.3. CRP

5.2.2.3.1. Verlaufsdiagramm

Verlaufsdiagramm CRP bei Lyse (Mediane und drittes Quartil bei Lyse ohne Besserung bzw. erstes Quartil bei Lyse mit Besserung):



5.2.2.3.2. Mann-Whithney-Test

Auch für das CRP fand sich anhand des Mann-Whithney-Tests ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen an den Tagen 3 bis 5.

Vergleich des CRP-Verlaufs zwischen Patienten mit bzw. ohne eindeutige klinische Besserung in den ersten 24 h

Statistiken

| ERFOLG | | | CRP Tag 1 | CRP Tag 2 | CRP Tag 3 | CRP Tag 4 | CRP Tag 5 |
|---|--------------------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| keine eindeutige klinische Besserung in den ersten 24 h | N | Gültig | 19 | 18 | 15 | 14 | 15 |
| | | Fehlend | 1 | 2 | 5 | 6 | 5 |
| | Mittelwert | | ,584 | 2,528 | 4,947 | 4,993 | 5,460 |
| | Median | | ,400 | 1,550 | 3,600 | 5,250 | 5,500 |
| | Standardabweichung | | ,342 | 2,029 | 3,878 | 2,453 | 3,374 |
| | Minimum | | ,4 | ,4 | ,4 | ,4 | 1,0 |
| | Maximum | | 1,6 | 7,4 | 13,3 | 8,2 | 14,7 |
| Besserung der klinischen Symptomatik in den ersten 24 h | N | Gültig | 23 | 18 | 16 | 12 | 10 |
| | | Fehlend | 0 | 5 | 7 | 11 | 13 |
| | Mittelwert | | ,791 | 2,211 | 2,188 | 3,133 | 4,190 |
| | Median | | ,400 | 1,100 | 1,400 | 1,400 | 1,100 |
| | Standardabweichung | | ,874 | 2,885 | 2,274 | 4,043 | 6,862 |
| | Minimum | | ,4 | ,4 | ,4 | ,4 | ,4 |
| | Maximum | | 3,6 | 11,8 | 8,0 | 13,0 | 21,0 |

5. ERGEBNISSE

Mann-Whitney-Test^b

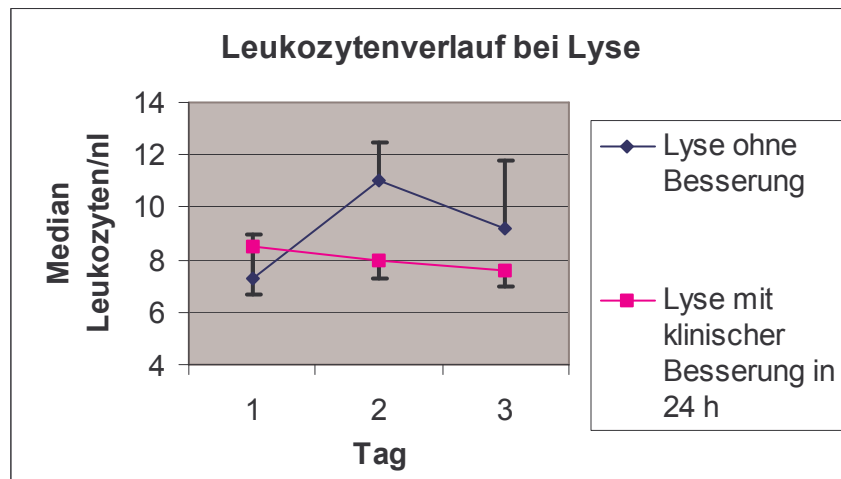
| | CRP Tag 1 | CRP Tag 2 | CRP Tag 3 | CRP Tag 4 | CRP Tag 5 |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Mann-Whitney-U | 211,500 | 115,000 | 64,500 | 48,000 | 36,000 |
| Exakte Signifikanz (1-seitig) | ,427 | ,070 | ,014 | ,033 | ,015 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | ,006 | ,002 | ,001 | ,002 | ,001 |

b. Gruppenvariable: ERFOLG

5.2.2.4. Leukozytose

5.2.2.4.1. Verlaufsdiagramm

Verlaufsdiagramm Leukozytose bei Lyse (Mediane und drittes Quartil bei Lyse ohne Besserung bzw. erstes Quartil bei Lyse mit Besserung):



5.2.2.4.2. Mann-Whitney-Test

Für die Tage 2 und 3 ergab der Mann-Whitney-Test signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Besserung nach Lyse und Patienten ohne Besserung. Patienten mit Besserung nach Lyse zeigen somit einen rascheren Abfall der Leukozytenzahlen in den Tagen 2 und 3 nach Lyse als Patienten ohne klinische Besserung.

5. ERGEBNISSE

Vergleich des Leukozytose-Verlaufs zwischen Patienten mit bzw. ohne eindeutige klinische
Besserung in den ersten 24 h

Statistiken

| ERFOLG | | | Leukozytose Tag 1 | Leukozytose Tag 2 | Leukozytose Tag 3 |
|--|--------------------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|
| keine | N | Gültig | 20 | 19 | 18 |
| eindeutige | | Fehlend | 0 | 1 | 2 |
| klinische Besserung in den ersten 24 h | Mittelwert | | 7,845 | 11,037 | 10,378 |
| | Median | | 7,250 | 11,000 | 9,200 |
| | Standardabweichung | | 1,771 | 2,773 | 3,753 |
| | Minimum | | 3,3 | 7,5 | 4,8 |
| | Maximum | | 11,0 | 18,7 | 20,0 |
| Besserung der klinischen Symptomatik in den ersten 24 h | N | Gültig | 23 | 21 | 17 |
| | | Fehlend | 0 | 2 | 6 |
| | Mittelwert | | 8,300 | 8,733 | 7,935 |
| | Median | | 8,500 | 8,000 | 7,600 |
| | Standardabweichung | | 2,332 | 2,051 | 2,034 |
| | Minimum | | 4,7 | 6,1 | 4,5 |
| | | Maximum | 14,0 | 14,6 | 11,1 |

Mann-Whitney-Test^b

| | Leukozytose Tag 1 | Leukozytose Tag 2 | Leukozytose Tag 3 |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Mann-Whitney-U | 214,500 | 95,000 | 86,000 |
| Exakte Signifikanz (1-seitig) | ,356 | ,002 | ,013 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | ,004 | ,000 | ,001 |

b. Gruppenvariable: ERFOLG

6. Diskussion

6.1. Hypothese 1: Frühe Entzündungszeichen beim Schlaganfall sind Zeichen einer Entzündung im Rahmen der cerebralen Nekrose und korrelieren mit der Ausdehnung der Läsion

Erhöhte Entzündungsparameter in der Akutphase eines Schlaganfalls sind ein bekanntes Phänomen. Als Ursache dafür kommen infektiologische Komplikationen sowie die autochthone Entzündungsreaktion im geschädigten Hirngewebe in Frage.

Sowohl cerebrale Ischämien als auch Hirnblutungen gehen mit einer Gewebsnekrose einher. Nekrotisches Gewebe wird vom Körper im Rahmen einer Entzündungsreaktion mit zellulären, humoralen und metabolischen Mechanismen zunächst organisiert und dann abgeräumt (Kogure, Yamasaki et al. 1996). Frühere Studien haben bereits Hinweise ergeben, dass die Höhe der systemischen Entzündungsparameter, insbesondere der Temperatur mit dem klinischen Ausmaß des Schlaganfalls und dem Outcome korreliert. Bezüglich der Temperatur konnte ein Zusammenhang mit dem resultierenden Volumen der ischämischen Läsion nachgewiesen werden (Castillo, Davalos et al. 1998).

Dabei scheint der Anstieg der Entzündungszeichen durch Infektionen im zeitlichen Verlauf später einzusetzen, während der mit dem Outcome oder dem Defizit korrelierende Anstieg innerhalb der ersten 24 h nach Onset einsetzt (Davalos, Castillo et al. 1997; Castillo, Davalos et al. 1998; Castillo, Davalos et al. 1999; Boysen and Christensen 2001).

Ziel dieser Arbeit war es, anhand statistischer Methoden Hinweise auf eine Korrelation zwischen der Höhe dieser Entzündungsparameter und der Ausdehnung der Läsion zu finden (Audebert, Rott et al. 2002). Dazu wurden die Daten von 500 Patienten ausgewertet, die innerhalb von 24 h wegen eines Schlaganfalls im Krankenhaus Harlaching aufgenommen wurden.

6.1.1. Ischämie

Für Patienten mit cerebraler Ischämie und ohne Nachweis eines Infektes ergab die Korrelationsanalyse nach Spearman signifikante Werte für den Zusammenhang zwischen Volumen und Temperatur an Tag 2 und 3 sowie der Anzahl der innerhalb von 48 h verabreichten Antipyretika, zwischen Volumen und CRP an den Tagen 1 bis 5 und zwischen Volumen und Leukozytose an den Tagen 1 bis 3 nach Onset der Symptomatik.

Damit scheinen CRP und Leukozytose sehr frühe Parameter für die Ausdehnung der Nekrose zu sein, insbesondere da für die Auswertung an Tag 1 den Patientenakten der jeweils erste, meist in der Notaufnahme gemessene Wert entnommen wurde.

Ab Tag 2 zeigen alle untersuchten Entzündungsparameter einen hoch signifikanten Wert ($p < 0,001$) in der Korrelationsanalyse mit dem Infarktvolumen. Der Mann-Whithney-Test mit Aufteilung der Stichprobe nach normaler und erhöhter Temperatur deutete ebenfalls darauf hin, dass für Patienten mit erhöhter Körpertemperatur an den Tagen 2 und 3 ein höheres Läsionsvolumen angenommen werden kann.

6.1.1.1. Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und Temperatur sowie Anzahl der Antipyretika

Verschiedene Autoren berichteten bereits über den Zusammenhang von erhöhter Körpertemperatur in der Akutphase des Schlaganfalls und neurologischem Defizit, klinischer Progression, schlechtem Outcome und Läsionsvolumen (Azzimondi, Bassein et al. 1995; Reith, Jorgensen et al. 1996; Davalos, Castillo et al. 1997; Castillo, Davalos et al. 1998; Castillo, Davalos et al. 1999; Fukuda, Kitani et al. 1999; Georgilis, Plomaritoglou et al. 1999; Grau, Buggle et al. 1999; Jorgensen, Reith et al. 1999; Hajat, Hajat et al. 2000; Schwarz, Hafner et al. 2000; Wang, Lim et al. 2000; Boysen and Christensen 2001). Entscheidend war dabei der frühe Anstieg der Körpertemperatur. Bekannt ist außerdem, dass die intracerebrale Temperatur die Körperkerntemperatur übersteigen kann (Schwab, Spranger et al. 1997; Schwab, Schwarz et al. 1998).

Als Behandlungsansatz wurde die gemäßigte Hypothermie entwickelt, wobei hier allerdings gehäuft infektiologische Komplikationen auftauchen (Schwab, Horn et al. 1994; Schwab, Spranger et al. 1997; Maier, Ahern et al. 1998; Schwab, Schwarz et al. 1998).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern einen weiteren Hinweis auf die Korrelation zwischen Läsionsvolumen und Körpertemperatur in den ersten 3 Tagen, der insbesondere durch die höchst signifikante Korrelation zwischen Läsionsvolumen und Anzahl der innerhalb der ersten 48 h verabreichten Antipyretika gestützt wird.

Dass für die ersten 24 h nach Onset kein signifikanter Zusammenhang zwischen Volumen und Temperatur gefunden wurde, liegt wahrscheinlich daran, dass der jeweils zuerst gemessene Wert unmittelbar nach Aufnahme (im Mittel innerhalb von 6,87 h nach Onset, Median 4 h) zur statistischen Auswertung für Tag 1 verwendet wurde. Boysen und Christensen berichten in einer Arbeit über den Zusammenhang zwischen der Schwere des Schlaganfalls und der Körpertemperatur bei akuten Schlaganfällen, dass die Temperatur 4 bis 6 h nach Onset zu steigen beginnt. Eine signifikante Korrelation mit einem schlechten

Outcome konnte für die Temperatur nach 10 bis 12 h gefunden werden (Boysen and Christensen 2001).

6.1.1.2. Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und CRP

Über den Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und erhöhtem CRP in der akuten Phase des Schlaganfalls gibt es in der Literatur bisher keine Berichte. Die vorhandenen Studien beschränken sich auf die Untersuchung des prognostischen Werts des CRP (Muir, Weir et al. 1999; Audebert, Pellkofer et al. 2001; Di Napoli, Papa et al. 2001) bezüglich Progression und Outcome.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine signifikante Korrelation zwischen dem Läsionsvolumen und dem CRP an den Tagen 1 bis 5 nach Onset besteht. Am eindrucksvollsten erscheint dies für Tag 5, an dem der Pearson Korrelationskoeffizient auf einen linearen Zusammenhang hinweist. Aufgrund seiner früh erkennbaren signifikanten Korrelation ist das CRP als sehr früher Parameter für die Ausdehnung der Nekrose zu werten.

Interessant erscheint in diesem Zusammenhang, dass Canova et al. zu dem Schluß kamen, CRP bei Aufnahme wäre nicht zur Prognose des Outcomes geeignet (n=138). Vila et al. dagegen fanden einen Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP innerhalb der ersten 48 h und schlechterem Outcome (n=41) (Canova, Courtin et al. 1999; Vila, Filella et al. 1999)).

6.1.1.3. Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und Leukozytose

Zum Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und Leukozytose liegen bereits einige Studien vor. Mittels Untersuchungen mit radioaktiv markierten Leukozyten und Gamma Kamera oder SPECT ist sowohl in Tierversuchen als auch am Menschen belegt, dass es nach einem Schlaganfall zur Migration und Ansammlung von Leukozyten im betroffenen Gewebe kommt (Pozzilli, Lenzi et al. 1985; Hallenbeck, Dutka et al. 1986; Wang, Kao et al. 1993; Akopov, Simonian et al. 1996). Dabei steigt die Anzahl der Leukozyten während der ersten 6 bis 24 h nach onset, bleibt 6 bis 9 Tage erhöht und sinkt dann wieder, kann aber bis zu 5 Wochen nach dem Ereignis noch nachgewiesen werden (Pozzilli, Lenzi et al. 1985; Akopov, Simonian et al. 1996).

Die Leukozytenaktivierung geht mit einer messbaren Erhöhung der Leukozytenzahlen im peripheren Blut einher (Hallenbeck, Dutka et al. 1986; Kochanek and Hallenbeck 1992; Akopov, Simonian et al. 1996; Elneihoum, Falke et al. 1996; Audebert, Pellkofer et al. 2001;

Kazmierski, Guzik et al. 2001). Diese Leukozytose wurde bereits auf ihren prognostischen Wert bezüglich Outcome sowie den Zusammenhang mit der klinischen Schwere des Schlaganfalls untersucht (Galante, Silvestrini et al. 1992; Akopov, Simonian et al. 1996; Czlonkowska, Ryglewicz et al. 1997; Silvestrini, Pietroiusti et al. 1998; Vila, Filella et al. 1999; Kazmierski, Guzik et al. 2001). Auch Hinweise auf den Zusammenhang zwischen der im Gehirn messbaren Leukozytenaktivierung und dem endgültig resultierenden Läsionsvolumen wurden gefunden, sowohl durch SPECT-Analyse als auch bei Untersuchung des peripheren Blutes (Akopov, Simonian et al. 1996; Silvestrini, Pietroiusti et al. 1998). In der Arbeit von Silvestrini et al. waren bei einer kleinen Patientenzahl sowohl Leukozytenzahl als auch –aggregation in peripheren Blut bei Schlaganfallpatienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe und die Leukozytenaggregation, jedoch nicht die Leukozytenzahl, im peripheren Blut an den Tagen 2 und 4 bei Patienten mit großem Schlaganfall signifikant höher als bei Patienten mit kleinem Schlaganfall (n=36).

In der Auswertung unserer Daten fand sich eine hoch signifikante Korrelation zwischen dem Läsionsvolumen und der Höhe der Leukozytose im peripheren Blut für die Tage 1 bis 3. Dieses Ergebnis passt gut zum zeitlichen Verlauf der Leukozytenakkumulation im betroffenen Gewebe, wie sie anhand der bildgebenden Verfahren beschrieben wurde (Pozzilli, Lenzi et al. 1985; Silvestrini, Pietroiusti et al. 1998).

6.1.2. Hypothese 2: Blutungen zeigen eine (mindestens) äquivalente Entzündungsreaktion

Für Patienten mit primärer Blutung und ohne Nachweis eines Infekts ergab die Korrelationsanalyse ebenso wie für Patienten mit Ischämie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Volumen und Temperatur sowie der Anzahl verabreichter Antipyretika an Tag 2 und 3. Der Zusammenhang zwischen Volumen und CRP ließ sich lediglich für Tag 2 belegen, ein Zusammenhang zwischen Volumen und Leukozytose konnte nicht nachgewiesen werden.

Dieser Unterschied in den Ergebnissen der statistischen Analyse zwischen Ischämie und primärer Blutung bei CRP und Leukozytose ist möglicherweise auf die viel geringere Zahl von Patienten mit Blutung zurückzuführen, insbesondere da nur Patienten ohne Infektnachweis und ohne Ventrikeleinbruch berücksichtigt wurden. Auch Unterschiede in der Entzündungsreaktion können verantwortlich sein.

Bisher wurden zum Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und Entzündungsparametern bei Hirnblutung deutlich weniger Daten veröffentlicht als bei Ischämie. Die meisten Studien untersuchen den Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen oder Entzündungsparametern

und Prognose (Lahoz, Mateos et al. 1994; Mase, Zorzon et al. 1995; Mitra, Das et al. 1995; Suzuki, Kelley et al. 1995; Bestue-Cardiel, Martin-Martinez et al. 1999; Schwarz, Hafner et al. 2000).

In Tiermodellen wurde die zelluläre Reaktion von Leukozyten und Gliazellen auf intracerebrale Blutinjektionen untersucht (Canova, Courtin et al. 1999; Xue and Del Bigio 2000; Xue and Del Bigio 2000).

6.1.2.1. Zusammenhang zwischen Blutungsvolumen und Temperatur sowie Anzahl der Antipyretika

Die Inzidenz von Fieber bei Patienten mit cerebraler Blutung ist hoch und Dauer bzw. Höhe weisen einen Zusammenhang mit der Prognose auf. In der Literatur fand sich nur ein Bericht von Suzuki et al., in dem eine Korrelation zwischen erhöhter Temperatur bei Aufnahme und dem Blutungsvolumen beschrieben ist, ohne jedoch signifikant zu sein (n=82) (Suzuki, Kelley et al. 1995; Schwarz, Hafner et al. 2000).

Die Korrelationsanalyse unserer Daten ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen Volumen und Temperatur an den Tagen 2 und 3. Einen weiteren Hinweis auf diese Korrelation liefert der signifikante Zusammenhang zwischen Volumen und Anzahl der innerhalb der ersten 48 h verabreichten Antipyretika.

Dass das oben erwähnte Ergebnis bezüglich der Korrelation von Aufnahmetemperatur und Volumen nicht bestätigt werden konnte, liegt möglicherweise an der niedrigeren Zahl untersuchter Patienten. Hier ist eine Auswertung mit größerem Kollektiv notwendig.

6.1.2.2. Zusammenhang zwischen Blutungsvolumen und CRP

In der Literatur finden sich nur Studien über den Verlauf des CRP bei Hirnblutung ohne den Zusammenhang mit dem Volumen zu untersuchen (Montaner, Alvarez-Sabin et al. 2001; Castillo, Silva et al. 2002).

Eine Korrelation von erhöhtem CRP und Blutungsvolumen ließ sich nur für Tag 2 belegen. Dies könnte möglicherweise durch die sehr niedrige Anzahl verwertbarer Daten bedingt sein (17 bis 42 pro Tag) und kann daher nicht abschließend bewertet werden.

6.1.2.3. Zusammenhang zwischen Blutungsvolumen und Leukozytose

In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass intracerebrales Blut eine Reaktion gemischter Entzündungszellen mit einem Maximum nach 48 bis 72 h verursacht. Diese ist mit dem Untergang von Hirnzellen über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen assoziiert (Xue and Del Bigio 2000; Xue and Del Bigio 2000). Auch die Gliazellen werden aktiviert (Koeppen, Dickson et al. 1995). In einer Arbeit von Mathew et al. (Mathew, Graham et al. 1994) wurde im Tiermodell eine Leukozyten-Infiltration des betroffenen Cortex nach mechanischer Läsion nachgewiesen.

In zwei größeren Studien mit 186 und 82 Patienten fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der Leukozytose im peripheren Blut innerhalb von 24 h nach Onset bzw. bei Aufnahme innerhalb von 72 h und dem Blutungsvolumen (Suzuki, Kelley et al. 1995; Bestue-Cardiel, Martin-Martinez et al. 1999).

Bei der statistischen Untersuchung zwischen dem Blutungsvolumen und der Leukozytose an den Tagen 1 bis 3 (n = 20 bis 43) wurden diese Ergebnisse in unserem Patientenkollektiv nicht bestätigt, es fand sich keine signifikante Korrelation.

6.1.3. Bei fehlendem Nachweis einer Infektion kann eine Erhöhung der Entzündungsparameter als Zeichen einer Entzündung im Rahmen der cerebralen Nekrose aufgefasst werden

Der Zusammenhang zwischen Läsionsgröße und Höhe der Entzündungsparameter würde gut erklären weshalb in anderen Arbeiten bereits Hinweise gefunden wurden, dass erhöhte Entzündungsparameter bei Schlaganfällen einen prädiktiven Wert bezüglich des funktionellen Outcomes haben können.

Fieber, CRP und Leukozytose stellen peripher messbare Entzündungszeichen der im Gehirn stattfindenden Reaktion auf die Gewebnekrose dar. Dabei werden im Gehirn nach Aktivierung zellulärer, humoraler und metabolischer Mechanismen ausgeprägte Entzündungsprozesse in Gang gesetzt, die in der Penumbra bei bereits herabgesetzter Ischämietoleranz zu einer Ausweitung der Nekrose führen können. Neben den negativen Auswirkungen der lokalen Entzündungsreaktion werden auch neuroprotektive Mechanismen diskutiert (Block and Schwarz 1999; Carlson, Wieggl et al. 1999; Vila, Castillo et al. 2000; Becker 2001; Castillo and Leira 2001; del Zoppo, Becker et al. 2001; Montaner, Alvarez-Sabin et al. 2001; Whitaker 2001; Castellanos, Castillo et al. 2002).

6.2. Hypothese 3: Der Verlauf der Entzündungsparameter unterscheidet sich bei Patienten mit erfolgreicher systemischer Lysetherapie im Vergleich zu Patienten ohne klinische Besserung innerhalb der ersten 24 Stunden nach Lyse

Obwohl in der Literatur vereinzelt Berichte über den Einfluß der Körpertemperatur oder Leukozytenaktivierung auf die Wirksamkeit der Thrombolyse beim Schlaganfall zu finden sind (Rijken, Seifried et al. 1990; Meden, Overgaard et al. 1994; Bowes, Rothlein et al. 1995; Yenari, Palmer et al. 1995), gibt es bislang keine Untersuchung zum Verlauf der Entzündungsparameter bei lysierten Patienten.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit erfolgreicher Lyse, das heißt einer Besserung von mindestens 4 NIHSS-Punkten innerhalb von 24 h in den ersten 3 Tagen einen rascheren Abfall der Mediane von Temperatur, CRP und Leukozytose zeigen als Patienten ohne klinische Besserung.

Der Mann-Whitney-Test ergab für die Temperatur an Tag 3, das CRP an den Tagen 3 bis 5 und die Leukozytose an den Tagen 2 und 3 signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Patientengruppen. Patienten mit erfolgreicher Lyse zeigen in diesem Zeitraum eine niedrigere Temperatur, ein niedrigeres CRP bzw. eine niedrigere Leukozytenzahl als Patienten ohne klinische Besserung nach Lyse.

Da auch das Läsionsvolumen bei erfolgreich lysierten Patienten deutlich niedriger war als bei Patienten ohne klinische Besserung nach Lyse, ist das geringere resultierende Läsionsvolumen für die niedrigeren Entzündungsparameter wahrscheinlich verantwortlich. Dieser Effekt wird frühestens an Tag 2 deutlich. Die vor Einleitung der Lysetherapie erhobenen Werte zeigen entsprechend keine richtungsweisende Differenz.

6.3. Ausblick auf mögliche Konsequenzen für die Therapie von Schlaganfallpatienten: Strenge Indikationsstellung für die antibiotische Behandlung

Wenn erhöhte Entzündungsparameter mit der primären Ausdehnung eines Schlaganfalls korrelieren, so hat das Konsequenzen für die Diagnose und Therapie entzündlicher Komplikationen.

Zeigen Patienten mit einer kleinen Läsion stark erhöhte Entzündungszeichen, sollte dies immer Anlaß zur Suche einer Infektquelle sein. Bei Patienten hingegen, die eine große Läsion mit nur mäßig erhöhten Entzündungszeichen aufweisen, sollte bei fehlenden Hinweisen auf ein infektiöses Geschehen die Indikation zur Antibiose streng gestellt werden. Dieses Vorgehen ist insbesondere unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen der

Antibiose (Senkung der Krampfschwelle, allergische Reaktionen, Störung der Darmflora) zu sehen.

Auch nach Beginn einer antibiotischen Behandlung muß vor allem bei Patienten mit größeren Läsionen bedacht werden, dass ein nur langsamer Rückgang der Entzündungsparameter möglicherweise durch die cerebrale Nekrose und nicht durch eine mangelnde Wirksamkeit der Antibiotika verursacht sein kann.

7. Zusammenfassung

In der klinischen Schlaganfallsforschung besteht bisher Unklarheit darüber, ob erhöhte Entzündungswerte in der frühen Behandlungsphase im wesentlichen auf Infekte oder eine autochthone Entzündungsreaktion der cerebralen Läsion zurückzuführen sind. Es fehlen darüber hinaus Untersuchungen über den zeitlichen Verlauf der Entzündungsparameter nach systemischer Lyse-Therapie eines Schlaganfalls.

In dieser Arbeit sollte mit statistischen Methoden die Korrelation zwischen der Höhe von Temperatur, Anzahl der innerhalb der ersten 48 h verabreichten Antipyretika, CRP oder Leukozytose und der Ausdehnung von ischämischen Schlaganfällen oder Hirnblutungen geprüft werden. Außerdem wurde der zeitliche Verlauf dieser Parameter bei Patienten mit klinischer Besserung innerhalb von 24 h nach Lyse (Mittelwert: 6,6 h, Median: 4 h) mit dem Verlauf bei Patienten ohne Besserung nach Lyse verglichen.

Dazu wurden die Daten von 998 konsekutiven Patienten retrospektiv gescreent und von 500 Patienten ausgewertet, die innerhalb von 24 h wegen eines Schlaganfalls im Krankenhaus Harlaching aufgenommen wurden. Davon konnte in der Bildgebung bei 422 Patienten eine Ischämie und bei 69 Patienten eine primäre Blutung nachgewiesen werden, 4 Patienten hatten bereits bei Aufnahme einen eingebluteten Infarkt. 52 Patienten wurden lysiert.

Das Läsionsvolumen wurde anhand der CCT- und z.T. auch der MRT-Bilder gemessen.

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen Läsionsvolumen und Temperatur, Anzahl der innerhalb der ersten 48 h verabreichten Antipyretika, CRP oder Leukozytose wurden die Daten von Patienten getrennt nach Ischämie und primärer Hirnblutung untersucht. Patienten mit Nachblutung oder Ventrikeleinbruch sowie mit Hinweisen auf einen Infekt (n=93) wurden nicht berücksichtigt.

Die Analyse zeigt

- bei Patienten mit Ischämie ergaben sich signifikante Werte für die Korrelation von Volumen und Temperatur an den Tagen 2 und 3 sowie der Anzahl der Antipyretika, Volumen und CRP an den Tagen 1 bis 5 und Volumen und Leukozytose an den Tagen 1 bis 3.
- bei Patienten mit primärer Blutung bei deutlich niedrigeren Fallzahlen einen signifikanten Zusammenhang von Volumen und Temperatur an den Tagen 2 und 3 sowie der Anzahl der Antipyretika und Volumen und CRP an Tag 2. Ein Zusammenhang zwischen Volumen und Leukozytose kann nicht nachgewiesen werden.
- im Vergleich von Patienten mit Besserung innerhalb von 24 h nach Lyse und Patienten ohne Besserung nach Lyse einen unterschiedlichen zeitlichen Verlauf der

7. ZUSAMMENFASSUNG

Entzündungsparameter. Ein signifikanter Unterschied findet sich für die Temperatur an Tag 3, die Leukozytose an den Tagen 2 und 3 und das CRP an den Tagen 3 bis 5. Die Verlaufsdiagramme zeigen für Temperatur und Leukozytose an den Tagen 2 und 3 und für CRP an den Tagen 2 bis 5 einen rascheren Abfall bei erfolgreich lysierten Patienten.

Insgesamt beweisen die vorliegenden Ergebnisse einen Zusammenhang zwischen dem Läsionsvolumen und der Höhe der Entzündungsparameter, wobei dieser Effekt bei Patienten mit Ischämie wesentlich deutlicher nachzuweisen ist als bei Patienten mit primärer Hirnblutung. Dies ist möglicherweise auf die wesentlich höhere Anzahl der ischämischen Schlaganfälle in dieser Serie zurückzuführen, könnte aber auch mit einer unterschiedlichen Entzündungsreaktion bei Hirnblutungen zusammenhängen. Zur Klärung dieser Frage sind weitere Untersuchungen notwendig.

Aus dem Zusammenhang von Läsionsvolumen und Höhe der Entzündungsparameter ergeben sich mögliche Konsequenzen für die Therapie von Schlaganfallpatienten:

Patienten mit nur mäßig erhöhten Entzündungszeichen sollte bei vermutetem grossen Läsionsvolumen nicht unbedingt antibiotisch behandelt werden. Eine Indikation besteht nur bei zusätzlichem Nachweis einer infektiösen Genese. Auch nach Beginn einer antibiotischen Behandlung muß bedacht werden, dass ein langsamer Rückgang der Entzündungsparameter durch die zerebrale Nekrose und nicht durch eine mangelnde Wirksamkeit der Antibiotika verursacht sein kann. Dies ist besonders unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen von Antibiotika zu sehen.

8. Anhang

8.1. Literaturverzeichnis

1. Adams, H.P., Jr., et al., *Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association.* Circulation, 1996. **94**(5): p. 1167-74.
2. Akopov, S.E., N.A. Simonian, and G.S. Grigorian, *Dynamics of polymorphonuclear leukocyte accumulation in acute cerebral infarction and their correlation with brain tissue damage.* Stroke, 1996. **27**(10): p. 1739-43.
3. Astrup, J., B.K. Siesjo, and L. Symon, *Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra.* Stroke, 1981. **12**(6): p. 723-5.
4. Audebert, H., T. Pellkofer, and R. Haberl, *Predictors of Progression in Lacunar Stroke.* Stroke, 2001. **32**(1).
5. Audebert, H., M.M. Rott, and Haberl. R.L., *Post-Stroke Inflammation depends on Stroke Volume.* Stroke, 2002. **33**(1): p. 413.
6. Azzimondi, G., et al., *Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study.* Stroke, 1995. **26**(11): p. 2040-3.
7. Baron, J., *Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment.* Cerebrovasc Dis, 1999. **9**(4): p. 193-201.
8. Becker, K.J., *Targeting the central nervous system inflammatory response in ischemic stroke.* Curr Opin Neurol, 2001. **14**(3): p. 349-53.
9. Bestue-Cardiel, M., et al., *[Leukocytes and primary intracerebral hemorrhage].* Rev Neurol, 1999. **29**(10): p. 968-71.
10. Block, F. and M. Schwarz, *[Neuroprotection in stroke. A critical overview].* Nervenarzt, 1999. **70**(2): p. 101-10.
11. Bowes, M.P., et al., *Monoclonal antibodies preventing leukocyte activation reduce experimental neurologic injury and enhance efficacy of thrombolytic therapy.* Neurology, 1995. **45**(4): p. 815-9.
12. Boysen, G. and H. Christensen, *Stroke severity determines body temperature in acute stroke.* Stroke, 2001. **32**(2): p. 413-7.
13. Canova, C.R., C. Courtin, and W.H. Reinhart, *C-reactive protein (CRP) in cerebrovascular events.* Atherosclerosis, 1999. **147**(1): p. 49-53.
14. Carlson, N.G., et al., *Inflammatory cytokines IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, and TNF-alpha impart neuroprotection to an excitotoxin through distinct pathways.* J Immunol, 1999. **163**(7): p. 3963-8.
15. Castellanos, M., et al., *Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target.* Stroke, 2002. **33**(4): p. 982-7.
16. Castillo, J., et al., *Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage.* Neurology, 2002. **58**(4): p. 624-9.
17. Castillo, J., et al., *Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke.* Stroke, 1998. **29**(12): p. 2455-60.
18. Castillo, J., A. Davalos, and M. Noya, *Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism.* Cerebrovasc Dis, 1999. **9**(1): p. 22-7.
19. Castillo, J. and R. Leira, *Predictors of deteriorating cerebral infarct: role of inflammatory mechanisms. Would its early treatment be useful?* Cerebrovasc Dis, 2001. **11**(Suppl 1): p. 40-8.
20. Castillo, J., et al., *Early and Late Deterioration in Intracerebral Hemorrhage.* Stroke, 2002. **33**: p. 380-?
21. Chiu, D. and J. Grotta, *Current status of neuroprotection.* In Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjo BK, Weir B: *Primer on cerebrovascular diseases.* Academic Press, 1997: p. 731-737.

22. Coimbra, C., et al., *Long-lasting neuroprotective effect of postischemic hypothermia and treatment with an anti-inflammatory/antipyretic drug. Evidence for chronic encephalopathic processes following ischemia.* Stroke, 1996. **27**(9): p. 1578-85.
23. Czlonkowska, A., D. Ryglewicz, and W. Lechowicz, *Basic analytical parameters as the predictive factors for 30-day case fatality rate in stroke.* Acta Neurol Scand, 1997. **95**(2): p. 121-4.
24. Davalos, A., et al., *Body Temperature and Fibrinogen are Related to Early Neurological Deterioration in Acute Ischemic Stroke.* Cerebrovasc Dis, 1997. **7**: p. 64-9.
25. del Zoppo, G.J., K.J. Becker, and J.M. Hallenbeck, *Inflammation after stroke: is it harmful?* Arch Neurol, 2001. **58**(4): p. 669-72.
26. Di Napoli, M., F. Papa, and V. Bocola, *C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor.* Stroke, 2001. **32**(4): p. 917-24.
27. Domoki, F., et al., *Cyclooxygenase-2 inhibitor NS398 preserves neuronal function after hypoxia/ischemia in piglets.* Neuroreport, 2001. **12**(18): p. 4065-8.
28. Einhäupl, K.M., et al., *Behandlung des ischämischen Insults.* Deutsches Ärzteblatt, 1999. **17**: p. 1123-1130.
29. Elneihoum, A.M., et al., *Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases.* Stroke, 1996. **27**(10): p. 1734-8.
30. Fisher, M., *Characterizing the target of acute stroke therapy.* Stroke, 1997. **28**(4): p. 866-72.
31. Fukuda, H., M. Kitani, and K. Takahashi, *Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction.* Acta Neurol Scand, 1999. **100**(6): p. 385-90.
32. Furlan, M., et al., *Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra.* Ann Neurol, 1996. **40**(2): p. 216-26.
33. Galante, A., et al., *Leucocyte aggregation in acute cerebrovascular disease.* Acta Neurol Scand, 1992. **86**(5): p. 446-9.
34. Georgilis, K., et al., *Aetiology of fever in patients with acute stroke.* J Intern Med, 1999. **246**: p. 203-9.
35. Gidday, J., et al., *Mechanisms of Cyclooxygenase-2 Induced Brain Injury Following Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion.* Stroke, 2002. **33**: p. 401-6.
36. Ginsberg, M.D. and W.A. Pulsinelli, *The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke.* Ann Neurol, 1994. **36**(4): p. 553-4.
37. Grau, A.J., et al., *Fever and infection early after ischemic stroke.* J Neurol Sci, 1999. **171**(2): p. 115-20.
38. Haberl, R., M. Wimmer, and T. Knoll, *Internationale Untersuchung zur Effizienz von Stroke Units.* Nervenheilkunde, 1998. **17**: p. S1-S3.
39. Hacke, W., et al., *Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II).* Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet, 1998. **352**(9136): p. 1245-51.
40. Hacke, W.f.d.E.A.H.K., *Notfall- und Intensivbehandlung nach Schlaganfall.* Nervenarzt, 1998. **69**: p. 530-539.
41. Hajat, C., S. Hajat, and P. Sharma, *Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients.* Stroke, 2000. **31**(2): p. 410-4.
42. Hallenbeck, J.M., et al., *Polymorphonuclear leukocyte accumulation in brain regions with low blood flow during the early postischemic period.* Stroke, 1986. **17**(2): p. 246-53.
43. Hamann, G.F., *[Acute cerebral infarct: physiopathology and modern therapeutic concepts].* Radiologe, 1997. **37**(11): p. 843-52.
44. Hamann, G.F., *[Acute therapy of stroke].* Z Arztl Fortbild Qualitatssich, 1999. **93**(3): p. 197-202.
45. Iadecola, C. and M. Alexander, *Cerebral ischemia and inflammation.* Curr Opin Neurol, 2001. **14**(1): p. 89-94.

46. Jorgensen, H.S., et al., *What determines good recovery in patients with the most severe strokes? The Copenhagen Stroke Study*. Stroke, 1999. **30**(10): p. 2008-12.
47. Kazmierski, R., et al., [*Leukocytosis in the first day of acute ischemic stroke as a prognostic factor of disease progression*]. Wiad Lek, 2001. **54**(3-4): p. 143-51.
48. Kochanek, P.M. and J.M. Hallenbeck, *Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke*. Stroke, 1992. **23**(9): p. 1367-79.
49. Koepfen, A.H., A.C. Dickson, and J.A. McEvoy, *The cellular reactions to experimental intracerebral hemorrhage*. J Neurol Sci, 1995. **134** Suppl: p. 102-112.
50. Kogure, K., et al., *Inflammation of the brain after ischemia*. Acta Neurochir Suppl, 1996. **66**: p. 40-3.
51. Kothari, R.U., et al., *The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes*. Stroke, 1996. **27**(8): p. 1304-5.
52. Krieger, D.W., et al., *Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke*. Stroke, 1999. **30**: p. 287-292.
53. Lahoz, C.H., et al., [*Prognosis of supratentorial parenchymal hemorrhages*]. Neurologia, 1994. **9**(7): p. 269-76.
54. Maier, C.M., et al., *Optimal depth and duration of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: effects on neurologic outcome, infarct size, apoptosis, and inflammation*. Stroke, 1998. **29**(10): p. 2171-80.
55. Mase, G., et al., *Immediate prognosis of primary intracerebral hemorrhage using an easy model for the prediction of survival*. Acta Neurol Scand, 1995. **91**(4): p. 306-9.
56. Mathew, P., et al., *Focal brain injury: histological evidence of delayed inflammatory response in a new rodent model of focal cortical injury*. Acta Neurochir Suppl, 1994. **60**: p. 428-30.
57. Meden, P., et al., *The influence of body temperature on infarct volume and thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model*. Brain Res, 1994. **647**(1): p. 131-8.
58. Mitra, D., et al., *Prognostic factors in intracerebral haemorrhage*. J Assoc Physicians India, 1995. **43**(9): p. 602-4.
59. Montaner, et al., [*Acute phase response after stroke: differences between ischemic stroke and intracerebral hemorrhage*]. Med Clin (Barc), 2001. **116**(2): p. 54-5.
60. Muir, K.W., et al., *C-reactive protein and outcome after ischemic stroke*. Stroke, 1999. **30**(5): p. 981-5.
61. Nagayama, M., et al., *The cyclooxygenase-2 inhibitor NS-398 ameliorates ischemic brain injury in wild-type mice but not in mice with deletion of the inducible nitric oxide synthase gene*. J Cereb Blood Flow Metab, 1999. **19**(11): p. 1213-9.
62. Pozzilli, C., et al., *Imaging of leukocytic infiltration in human cerebral infarcts*. Stroke, 1985. **16**(2): p. 251-5.
63. Reith, J., et al., *Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome*. Lancet, 1996. **347**(8999): p. 422-5.
64. Rijken, D.C., et al., *Plasminogen activation at low temperatures in plasma samples containing therapeutic concentrations of tissue-type plasminogen activator or other thrombolytic agents*. Thromb Haemost, 1990. **64**(1): p. 47-52.
65. Schwab, S., et al., [*Therapeutic hypothermia after cerebral ischemia. Theoretical principles and possible clinical applications*]. Nervenarzt, 1994. **65**(12): p. 828-35.
66. Schwab, S., et al., *Moderate hypothermia and brain temperature in patients with severe middle cerebral artery infarction*. Acta Neurochir Suppl, 1998. **71**: p. 131-4.
67. Schwab, S., et al., *Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction*. Stroke, 1998. **29**(12): p. 2461-6.
68. Schwab, S., et al., *Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction*. Neurology, 1997. **48**(3): p. 762-7.
69. Schwarz, S., et al., *Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage*. Neurology, 2000. **54**(2): p. 354-61.
70. Silvestrini, M., et al., *Leukocyte count and aggregation during the evolution of cerebral ischemic injury*. Cerebrovasc Dis, 1998. **8**(6): p. 305-9.

71. Spiss, C.K. and U.M. Illievich, [*Hypothermia in increased intracranial pressure--what is reliable?*]. Zentralbl Neurochir, 1997. **58**(3): p. 133-8.
72. Suzuki, S., et al., *Acute leukocyte and temperature response in hypertensive intracerebral hemorrhage*. Stroke, 1995. **26**(6): p. 1020-3.
73. Thorvaldsen, P., et al., *Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*. Stroke, 1995. **26**(3): p. 361-7.
74. Vila, N., et al., *Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke*. Stroke, 2000. **31**(10): p. 2325-9.
75. Vila, N., et al., *Cytokine-induced inflammation and long-term stroke functional outcome*. J Neurol Sci, 1999. **162**(2): p. 185-8.
76. Wang, P.Y., et al., *Leukocyte infiltration in acute hemispheric ischemic stroke*. Stroke, 1993. **24**(2): p. 236-40.
77. Wang, Y., et al., *Influence of admission body temperature on stroke mortality*. Stroke, 2000. **31**(2): p. 404-9.
78. Whitaker, J.N., *The potential for harm or benefit from inflammatory processes in stroke*. Arch Neurol, 2001. **58**(4): p. 674.
79. Xue, M. and M.R. Del Bigio, *Intracerebral injection of autologous whole blood in rats: time course of inflammation and cell death*. Neurosci Lett, 2000. **283**(3): p. 230-2.
80. Xue, M. and M.R. Del Bigio, *Intracortical hemorrhage injury in rats : relationship between blood fractions and brain cell death*. Stroke, 2000. **31**(7): p. 1721-7.
81. Yenari, M.A., et al., *Thrombolysis with tissue plasminogen activator (tPA) is temperature dependent*. Thromb Res, 1995. **77**(5): p. 475-81.

8.2. National Institute of Health Stroke Scale

| | |
|----------------------------|--|
| Level of consciousness | 0 = Alert, 1 = Drowsy but arousable by minor stimulation, 2 = Stuporous, lethargic or obtunded, 3 = Coma |
| LOC-Questions | 0 = Two correct answers, 1 = One correct answer, 2 = No correct answer |
| LOC-Commands | 0 = Obeys both correctly, 1 = Obeys one correctly, 2 = Incorrect |
| Best gaze | 0 = Normal, 1 = Partial gaze palsy, 2 = Forced deviation (total gaze paresis) |
| Best visual | 0 = No visual loss, 1 = Partial hemianopia, 2 = Complete hemianopia, 3 = blind |
| Facial palsy | 0 = Normal, 1 = Minor, asymmetry on smiling, nasolabial fold, 2 = Partial, paralysis of lower face, 3 = complete |
| Best motor – left arm | 0 = No drift in 10 seconds, 1 = Drift within 10 seconds, 2 = Falls down to bed, but some effort made, 3 = No effort against gravity, 4 = No movement |
| Best motor – right arm | 0 = No drift in 10 seconds, 1 = Drift within 10 seconds, 2 = Falls down to bed, but some effort made, 3 = No effort against gravity, 4 = No movement |
| Best motor – left leg | 0 = No drift in 10 seconds, 1 = Drift within 5 seconds, 2 = Falls down to bed, but some effort made, 3 = No effort against gravity, 4 = No movement |
| Best motor – right leg | 0 = No drift in 10 seconds, 1 = Drift within 5 seconds, 2 = Falls down to bed, but some effort made, 3 = No effort against gravity, 4 = No movement |
| Limb ataxia | 0 = Absent, 1 = Present in one limb, 2 = Present in both limbs affected limb: <input type="checkbox"/> left arm <input type="checkbox"/> right arm <input type="checkbox"/> left leg <input type="checkbox"/> right leg |
| Sensory | 0 = Normal, 1 = Partial loss, subjectively different but still felt, 2 = Dense loss, unaware of being touched |
| Best language | 0 = No aphasia, 1 = Mild to moderate aphasia, naming errors, paraphrases, etc., 2 = Sever aphasia, fragmentary expression, 3 = Mute, global aphasia |
| Dysarthria | 0 = Normal articulation, 1 = Slurring some words, 2 = Near unintelligible, 9 = physical barrier, intubated |
| Extinction/ Inattention | 0 = No neglect, 1 = Partial neglect: visual, tactile, auditory, spatial or personal, 2 = Complete neglect affecting more than one modality |

8.3. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Dr. med. H. Audebert für die interessante Fragestellung, sein geduldiges Drängen und die umfassende Hilfe, für die er jederzeit zur Verfügung stand, sehr herzlich bedanken.

Mein weiterer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. R. L. Haberl für sein Interesse an dieser Arbeit und seine wissenschaftliche Unterstützung.

Schließlich danke ich neben Herrn Dr. Wagenpfeil für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung auch meinen Kollegen des Städtischen Krankenhauses München Harlaching, insbesondere Herr Dr. med. T. Eck für die Auswertung der CCT's und MRT's, sowie Herrn Dr. med. P. Müller-Barna, Frau Dr. med. A. Pingsten, Frau Dr. med. B. Eisenburg und Herrn Dr. med. T. Heveling für tatkräftige Unterstützung, Geduld und Verständnis.

8.4. Lebenslauf

Maria Michaela Alaması Rott
geboren am 11.03.72
in Mwađui, Tansania
ledig

SCHULE

| | |
|-----------|----------------------------------|
| 1978-1982 | Grundschule St. Wolfgang |
| 1982-1991 | Gymnasium Dorfen, Abiturnote 1,3 |

STUDIUM

| | |
|-------------|---|
| 11/91-04/92 | Hochschule für Philosophie, S.J., München |
| 01/94-11/00 | Medizin an der Universität Heidelberg und der LMU München |

BERUFLICHE TÄTIGKEITEN

| | |
|-------------|--|
| 05/92-12/93 | Köchin und Service in den Restaurants Goldachquelle und Hardthaus |
| 02/01-07/02 | Ärztin im Praktikum bei Prof. Haberl in der Abteilung für Neurologie des Krankenhauses Harlaching (1Jahr Frührehabilitation, ½ Jahr Stroke Unit) |
| seit 09/02 | Investigator bei MDS Pharma Services Höhenkirchen-Siegersbrunn |