

Evaluierung von Risikofaktoren unter besonderer Berücksichtigung des ProC-
Globaltests an einem Kollektiv von Schlaganfallpatienten in einem Haus der
Regelversorgung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Martin Andreas Hessz
aus Graz

Gießen 2007

Aus der Medizinischen Klinik I
des Städtischen Klinikums Gütersloh
Leitung: Prof. Dr. med. H. Ditter

Gutachter: Prof. Dr. med. H. Ditter

Gutachter: Prof. Dr. med. M. Kaps

Tag der Disputation: 2.12.2008

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung	1
1.1.	Cerebrale Ischämie	1
1.1.1.	Inzidenz	1
1.1.2.	Mortalität und Kosten	1
1.1.3.	Geschichte der wissenschaftlichen Erforschung	1
1.1.4.	Pathogenese cerebraler Ischämien	2
1.2.	Risikofaktoren einer cerebralen Ischämie	3
1.2.1.	Carotisstenose	3
1.2.1.1.	Inzidenz	3
1.2.1.2.	Morphologie	3
1.2.1.3.	Medikamentöse und chirurgische Therapie der Carotisstenose	4
1.2.2.	Aortale und cardiale Embolien	6
1.2.2.1	Vorhofflimmern	6
1.2.2.1.1.	Epidemiologie des Vorhofflimmerns	6
1.2.2.1.2.	Vorhofflimmern als Ursache einer Thrombembolie	7
1.2.2.2.	Ventrikulaneurysma	7
1.2.2.3.	Persistierendes Foramen Ovale (PFO) als Ursache einer Thrombembolie	8
1.2.2.4.	Prophylaxe aortaler und cardialer Embolien	8
1.2.3.	Arterieller Hypertonus	9
1.2.3.1.	arterielle Hypertonie und Schlaganfall	9
1.2.3.2.	Pathogenese der Risikoerhöhung durch arterielle Hypertonie	10
1.2.3.3.	Behandlung des arteriellen Hypertonus und Beeinflussung des Risikos einer cerebralen Ischämie	10
1.2.4.	Fettstoffwechselstörungen und Schlaganfall	11
1.2.4.1.	Epidemiologie der Hypercholesterinämie bei Schlaganfall	11
1.2.4.2.	Bedeutung der Hypertriglyceridämie bei Schlaganfall	11
1.2.4.3.	Behandlung der Fettstoffwechselstörung bei Schlaganfall	11
1.2.5.	Diabetes mellitus und Schlaganfall	12
1.2.5.1.	Risiko einer cerebralen Ischämie durch Diabetes mellitus und der Einfluss erhöhter Blutzuckerwerte	12

1.2.5.2.	Risikominderung einer cerebralen Ischämie durch die Behandlung	13
1.2.6.	Übergewicht und Schlaganfall	13
1.2.7.	Rauchen und Schlaganfall	14
1.2.8.	Familiäre Vorbelastung und Risiko einer cerebralen Ischämie	14
1.2.9.	Gerinnungssystem und Schlaganfall	15
1.2.9.1.	Protein C-System	15
1.2.9.1.1.	Inzidenz einer APC-Resistenz bei thromboembolischen Erkrankungen und in der Normalbevölkerung	15
1.2.9.1.2.	Pathogenese von Faktor V- Mutation Leiden	15
1.2.9.2.	Diagnostik von Störungen des Protein C-Systems	16
2.	Fragestellung	17
3.	Methodik	17
3.1.	Beschreibung des Krankenhauses	17
3.2.	Rekrutierung der Patienten	18
3.3.	Anamnese und Auswertung der Patientenakten	19
3.4.	Bestimmung des zeitlichen Abstandes zwischen Auftreten der Symptome und Krankenhausaufnahme	20
3.5.	Erhebung der biometrischen Daten	20
3.5.1.	Body-Mass-Index	20
3.5.2.	Arterieller Hypertonus	20
3.5.2.1.	Bestimmung des Blutdrucks (RR) bei Aufnahme	20
3.5.3.	Diabetes mellitus	21
3.5.4.	Blutfette	21
3.5.5.	Nikotinabusus	21
3.5.6.	Cerebrale oder peripher arterielle ischämische Ereignisse	22
3.5.7.	Koronare Herzkrankheit	22
3.5.8.	Vorhofflimmern	22
3.6.	Krankheitsspezifische Untersuchungen	23
3.6.1.	Symptome der cerebral ischämischen Ereignisse	23
3.6.2.	Duplexuntersuchung der Carotiden	23

3.6.3.	Angiographie	24
3.6.4.	Computertomographische Darstellung des Gehirns	24
3.6.5.	Transthorakale Echokardiographie	24
3.6.6.	Transösophageale Echokardiographie	25
3.7.	Gerinnungsdiagnostik	26
3.7.1.	TPZ	26
3.7.2.	APTT	26
3.7.3.	Antithrombin III	26
3.7.4.	ProC-Global-Test	27
3.7.5.	Diagnostik der Faktor V- Mutation Leiden	27
3.8.	Statistische Auswertung	29
4.	Ergebnisse	29
4.1.	Gruppencharakterisierung	29
4.1.1.	Alter	31
4.2.	Symptome	31
4.2.1.	Zeitspanne von Auftritt der Symptome bis zur Aufnahme der Ischämiepatienten	31
4.2.2.	Symptome der Patienten mit cerebraler Ischämie	32
4.3.	Bildgebende Untersuchungen	33
4.3.1.	Computertomographische Befunde	33
4.3.2.	Transösophageale Echokardiographiebefunde der Ischämiepatienten bei Vorhofflimmern	34
4.4.	Aufnahmegrund der Kontrollpatienten	35
4.5.	Vergleichende Merkmale	35
4.5.1.	Cerebrale Vorerkrankung	35
4.5.2.	KHK	35
4.5.3.	Vorhofflimmern	36
4.5.4.	Peripher arterielle ischämische Ereignisse	38
4.5.5.	Aneurysmata des linken Ventrikels	38
4.5.6.	Body-Mass-Index	38
4.5.7.	Arterielle Hypertonie	38
4.5.7.1.	Behandlung	39
4.5.7.2.	Blutdruckwerte	39
4.5.8.	Diabetes mellitus	40

4.5.8.1.	Behandlung	40
4.5.8.2.	Blutzuckerwerte	41
4.5.9.	Nikotinabusus	41
4.5.10.	Doppler- und Duplexbefunde	42
4.5.11.	Vorhofgröße bei Vorhofflimmern	43
4.5.12.	Entlassung	43
4.5.13.	Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation	44
4.5.14.	Triglyceride und Cholesterin	46
4.5.15.	Gerinnung	46
4.5.15.1.	APTT	46
4.5.15.2.	AT III	47
4.5.15.3.	Thrombinplastinzeit	47
4.5.15.4.	ProC-Globaltest	48
4.5.15.5.	APC-Resistenz	50
4.5.15.6.	Faktor V-Mutation	51
5.	Diskussion	51
5.1.	Darstellung der Kontrollgruppe	51
5.1.1.	BMI	52
5.1.2.	Arterielle Hypertonie	52
5.1.3.	Diabetes mellitus	52
5.1.4.	KHK	53
5.1.5.	Vorhofflimmern	53
5.1.6.	Cholesterin	53
5.1.7.	Carotisstenose	53
5.1.8.	Faktor V-Mutation	54
5.1.9.	Zusammenfassung	54
5.2.	Darstellung der Ischämiegruppe	54
5.2.1.	BMI	54
5.2.2.	Arterielle Hypertonie	54
5.2.3.	Diabetes mellitus	55
5.2.4.	KHK	55
5.2.5.	Vorhofflimmern	55
5.2.6.	Symptomatik	56

5.2.7.	Klinisches Ausmaß und Auswirkung der cerebralen Ischämie	56
5.2.8.	Cholesterin	56
5.2.9.	Carotisstenose	56
5.2.10.	Vorhofthromben	57
5.2.11.	Zusammenfassung	57
5.3.	Vergleich der Ischämiegruppe mit der Kontrollgruppe	57
5.3.1.	BMI	57
5.3.2.	Arterielle Hypertonie	57
5.3.3.	Diabetes mellitus	58
5.3.4.	Vorhofflimmern	58
5.3.5.	pAVK und KHK	58
5.3.6.	Cerebralischämische Vorereignisse	58
5.3.7.	Doppler- und Duplexbefunde	59
5.3.8.	Behandlung mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern	59
5.3.9.	Blutfette	59
5.3.10.	Gerinnung	59
5.3.10.1.	APC-Resistenz	59
5.3.10.2.	Faktor V-Mutation	60
5.3.10.3.	ProC-Globaltest	60
6.	Zusammenfassung	62
	Summary	63
7.	Literatur	65
8.	Danksagung	91

1. Einführung

1.1. Cerebrale Ischämie

Der cerebrale ischämische Insult und reversible Ischämien des Gehirns sind eine bis heute in Pathogenese und Therapie noch nicht vollständig erforschte Erkrankung des Gefäßsystems und des Gehirns.

1.1.1. Inzidenz

Gehäuft tritt diese Erkrankung in den westlichen Ländern auf. In den Vereinigten Staaten ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache.¹ In einer deutschen Studie fand sich eine jährliche Inzidenz von 1,74 unter 1000 Personen, 1,47 für Männer, 2,01 unter Frauen.² Es besteht eine strenge Altersabhängigkeit mit Anstieg der Inzidenz mit steigendem Alter. In einer ausgesuchten Population von über 12000 männlichen Arbeitern im Alter von 30-65 Jahren fand sich eine Inzidenz von 42,4 in 100000 Personenjahren.³ Eine weitere Untersuchung zeigte für Patienten im Alter von 65-74 Jahren eine Häufung von 1005 Erkrankungen bei Männern und 799 bei Frauen je 100000 Personen pro Jahr, im Gegensatz 9 bzw. 11 Ereignisse bei 25-34 Jährigen.⁴

1.1.2 Mortalität und Kosten

Die Mortalität des Schlaganfalls wurde in einer niederländischen Untersuchung 2001 bis 2002 mit nahezu 1000 Patienten ermittelt. Es fand sich eine 1-Jahres Gesamtsterblichkeit von 15 % bei einer 30-Tagesmortalität von 10 %.⁵

Die durch einen Schlaganfall verursachten Kosten für das Gesundheitssystem sind erheblich. In einer Zusammenfassung mehrerer Untersuchungen konnte Holloway et al. zeigen, dass 3-4 % der gesamten jährlichen Gesundheitsausgaben eines Landes auf die Behandlung und die Folgen eines Schlaganfalles fallen. Weiter schätzt man die Kosten im Verlauf des weiteren Lebens nach einem erstmals erlittenen Schlaganfall in den Vereinigten Staaten von Amerika 1990 auf 103576 \$.⁶ Diese Zahlen erklären die zahlreichen Anstrengungen einer weiteren differenzierten Untersuchung dieser Erkrankung.

1.1.3. Geschichte der wissenschaftlichen Erforschung

Im Vordergrund der wissenschaftlichen Erforschung steht zunächst die Aufklärung der unmittelbar das Ereignis auslösenden Veränderungen. Dies erfolgt nicht nur täglich am Krankenbett, auch die Untersuchung der Pathogenese

erforderte große Anstrengungen im Verlauf der letzten Jahrhunderte. Die Blutversorgung des Gehirns gelangte zunehmend in den Mittelpunkt der Betrachtung. Die anatomischen Grundlagen hierfür wurden unter anderem von Sir Thomas Willis durch die Veröffentlichung der Schrift *Anatomy of the Brain and Nerves* im 18. Jahrhundert gelegt. 1964 wurde diese Arbeit zusammengefasst und 1983 neu aufgelegt.⁷ Doch die Verbindung zwischen Störungen der Durchblutung und daraus resultierender cerebraler Ischämie wurde erst 1911 durch Hunt geknüpft.⁸ Er untersuchte die Carotiden von Patienten mit cerebralen Infarkten, die keine Verschlüsse intracerebraler Arterien aufwiesen mit dem Schluss, dass hier eine Ursache zu liegen scheint. Erst 1951 wurde durch Fisher mehrere Fälle gezielt untersucht und ein konkreter Zusammenhang von Veränderungen der Carotiden und cerebralen Ischämien dargestellt.⁹

Durch die Entwicklung der cerebralen Angiographien wurde die Grundlage für eine gezielte chirurgische Therapie ermöglicht.¹⁰ In zunehmender Zahl wurden Thrombendarteriektomien der extracraniellen Carotiden durchgeführt.^{11 12} Im gleichen Zeitraum wurde eine nicht invasive Methode der Carotisdarstellung entwickelt. Die Dopplersonographie erlebte eine weite Verbreitung und umfassende technologische Verbesserung.^{13 14} Diese Methode wurde im Laufe der Jahre mehrfach evaluiert und mit dem Goldstandard der Angiographie verglichen. Sie weist eine gute Reproduzierbarkeit mit guter Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der Angiographie auf.¹⁵ Dieses Verfahren eröffnete nun neue Möglichkeiten der Diagnostik großer Patienten - und Risikogruppen. Die Doppler- und die Duplexsonographie in Verbindung mit der konventionellen B-Bilddarstellung dient aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit als Screeningmethode und zur differenzierten Diagnostik der pathologischen Veränderungen der Carotiden.^{16 17}

Es zeigte sich durch Untersuchung großer Patientengruppen, dass eine differenzierte Therapie in Abhängigkeit vom Ausmaß der extracraniellen Stenosen und der vorliegenden Symptomatik positive Auswirkungen auf die Prognose der Patienten hat.^{18 19}

1.1.4. Pathogenese cerebraler Ischämien

Die Ursachen und Ausprägungen der ischämischen Ereignisse sind unterschiedlich. Selbst durch intensive Diagnostik kann im Einzelfall die Ursache nicht zu klären sein. In einer breit angelegten Studie 1985- 1989 in Rochester

konnte bei 36% der Patienten die Ursache nicht ermittelt werden. Es wurden Patienten mit atherosklerotischen Veränderungen der großen cervikalen und intracraniellen Gefäße mit 16% ermittelt. Patienten mit lakunären Infarkten fanden sich bei ebenfalls 16%. Eine cardioembolische Genese wurde bei 29% der Patienten gefunden.²⁰

1.2. Risikofaktoren einer cerebralen Ischämie

1.2.1. Carotisstenose

1.2.1.1. Inzidenz

Das Auftreten einer Carotisstenose bei asymptomatischen Personen im Alter von 65 – 94 Jahren wurde von Pujia et al. untersucht. Er ermittelte eine Häufung von 7,7 % von Stenosen > 60 % oder Carotisverschlüssen.¹⁷ Hennerici et al. fand in einer Hochrisikogruppe bei 20 % der untersuchten Personen eine relevante 60 % ige extracranielle Stenose der Art. carotis interna.²¹ Die Inzidenz eines Schlaganfalles oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) bei zuvor asymptomatischen Stenosen zwischen 0-50 % Einengung lag bei 0,23 %/Jahr, bei Stenosen von 50-75% bei 2,48%. 75-99 % ige Stenosen wiesen eine Inzidenz von 1,71 %/Jahr auf.²²

Bei einer Erhebung an 5017 deutschen Patienten in der German Stroke Data Bank untersuchte man die Häufigkeit von Stenosen der großen hirnversorgenden Arterien bei bereits stattgehabtem Schlaganfall. Hier wurde eine Häufung von 20,9 % ermittelt, wobei Stenosen mit einer Einengung von mindestens 50 % berücksichtigt wurden.²³

1.2.1.2. Morphologie

Doch nicht nur das Ausmaß einer Stenose erscheint prädisponierend für ein cerebral ischämisches Ereignis zu sein, die Morphologie der Plaques weist wesentliche Unterschiede auf und beeinflusst das Risiko einer Ischämie.^{24 25}

So werden sonographische Kriterien mit Nachweis von Ulcerationen und echoarmen Strukturen mit besonderer Emboliegefahr ausgemacht. Stenosegrad, Plaquedicke und Plaquemorphologie korrelieren mit akuten ischämischen Ereignissen.²⁴ Im Rahmen molekularbiologischer Untersuchungen konnten die intraoperativ gefundenen Veränderungen weiter differenziert werden. Hier zeigten sich in den auffälligen Carotisläsionen von Schlaganfallpatienten vermehrt exprimierte intrazelluläre Adhäsionsmoleküle (ICAM).²⁶ An der endothelialen Oberfläche spielen offenbar bei Carotisstenosen auch auf zellulärer Ebene

Entzündungsprozesse in der Entwicklung einer cerebralen Ischämie eine Rolle.²⁷ Doch auch im weiter distalen Verlauf der cerebralen Arterien liegen häufig ischämieverursachende Läsionen. Neben arterioarteriellen Embolien ist eine Lipohyalinosis der kleinen Gefäße ein möglicher Mechanismus eines Ereignisses.^{28 29}

Häufig ist eine Kombination verschiedener vaskulärer Veränderungen für das Risiko und die Schwere einer Ischämie verantwortlich.³⁰ Zudem spielen Veränderungen der intracraniellen Gefäße und deren anatomischen Verhältnisse mit Ausbildung von Kollateralkreisläufen eine Rolle.³¹

1.2.1.3. Medikamentöse und chirurgische Therapie der Carotisstenose

In der primären und sekundären Prävention eines Schlaganfalls gibt es verschiedene therapeutische Ansätze. Insbesondere bei atherosklerotischer Genese eines apoplektischen Insultes wird die Hemmung der Thrombozytenaggregation zur Prophylaxe genutzt.

Im Einsatz der Acetylsalicylsäure zur Primärprophylaxe zeigt sich ein unterschiedlicher Erfolg. In der breit angelegten Physicians Health Study mit einem Beobachtungszeitraum von 60 Monaten an über 22000 Teilnehmern konnte kein positiver Effekt bezüglich der Endpunkte Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärer Tod in der Primärprophylaxe mit 325 mg ASS täglich ermittelt werden. Schränkt man die Auswahl der Primärprophylaxe des Schlaganfalls auf eine spezielle Risikogruppe mit zuvor stattgehabtem Myokardinfarkt ein, findet sich eine Risikoreduktion von 22 %. In der Zusammenfassung weiterer Risikopatienten mit Diabetes mellitus oder pAVK ergibt sich eine Risikoverminderung von 27 %.³² In der Metaanalyse von Low-risk-Patienten konnte kein Vorteil der ASS-Therapie gefunden werden.³³

Die Sekundärprophylaxe mit ASS ist häufiger untersucht worden. Nach stattgehabter cerebraler Ischämie bei Vorliegen einer Carotisstenose wurde die weitere Prophylaxe durch die Erkenntnisse in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit (KHK) primär mit Aspirin durchgeführt.³⁴ Hier konnte mit 75 mg ASS eine Risikoreduktion einen erneuten Schlaganfall zu erleiden um 17% erreicht werden. Setzt man ASS bereits früh nach einem Schlaganfall ein, konnte ein Behandlungsvorteil nach 6 Monaten an einer großen Patientengruppe nachgewiesen werden.³³ Die Ereignisrate für ein erneutes Auftreten eines Schlaganfalls variierte in den verschiedenen Untersuchungen. Der Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) fand mit 75 mg ASS eine Risikoreduktion um

18%.³⁴ Eine weitere Untersuchung konnte die Ereignisrate von 18 % auf 10,5 % durch die Gabe von 1g ASS täglich nach einer cerebralen Ischämie senken.³⁵

Die optimale Dosierung von ASS war ebenfalls Gegenstand vieler Arbeitsgruppen. Die Spanne der Dosis reicht von 30 mg bis zu 1000 mg in der AICLA-Untersuchung. Es fanden sich jedoch keine entscheidenden Vorteile für eine hohe Dosis. Eine vergleichende Gabe von 30 mg und 283 mg zeigte eine geringere Nebenwirkungsrate in der Niedrigdosisgruppe ohne eine Erhöhung der Rezidivhäufigkeit.³⁶

Die Aggregationshemmung kann auch durch selektive Blockierung der Bindung von Adenosinphosphat (ADP) an die Rezeptoren der Thrombozyten erreicht werden. Hierfür gibt es zwei Substanzen, wobei sich Clopidogrel gegen die Vorläufersubstanz Ticlopidin aufgrund des niedrigen Nebenwirkungsspektrums durchsetzen konnte.

In einer vergleichenden Untersuchung von 325 mg ASS mit 75 mg Clopidogrel zeigte sich eine Risikoreduktion um 8,7 % für den ADP-Rezeptorantagonisten. Zu berücksichtigen ist trotz der statistischen Signifikanz dieser Ergebnisse eine Ereignisrate von 5,83 % für ASS im Vergleich mit 5,32 % für Clopidogrel.³⁷ Eine kleinere Untersuchung zu Therapiemöglichkeiten mit Ticlopidin wies eine Risikoreduktion um 15 % aus.³⁸ In einer neueren Studie von Diener et al. fand sich 2004 keine Verbesserung der Wirkung in der Sekundärprophylaxe bei zusätzlicher Gabe von ASS (75 mg) zu Clopidogrel.³⁹

Auch die Kombination von ASS und Dipyridamol konnte in neueren Studien durch eine veränderte Galenik eine weitere Verbesserung der Wirkung erreichen.⁴⁰

Eine weitere Möglichkeit ein erneutes Ereignis zu verhindern ist die chirurgische Intervention einer Beseitigung einer extracraniellen Carotisstenose.

Die Angaben über die perioperativen und periangiographischen Komplikationen unterscheiden sich erheblich und verdeutlichen die Notwendigkeit der genauen Evaluierung einzelner Risikogruppen.^{41 42} Dies betrifft auch Patienten mit symptomatischen Stenosen, doch hier entwickelte sich in den letzten Jahren eine Konsensusmeinung, dass Patienten mit Stenosen über 70% von einer Operation profitieren.⁴³ In der ECST-Studie fand sich eine Inzidenz einer weiterer ischämischer Ereignisse von 26,5% in der Beobachtungszeit von 3 Jahren unter alleiniger medikamentöser Therapie nach dem Primäreignis. Das Risiko der Patienten mit chirurgischer Behandlung lag bei 14,6 %.¹⁸ In der amerikanischen NASCET- Untersuchung ergab sich ein Zweijahresrisiko von 26 % bzw. 9 %.

Voraussetzung für diese eindeutigen Ergebnisse war jedoch eine Auswahl der operierenden Zentren mit einem perioperativen Risiko von < 6 % in 30 Tagen.¹⁹

1.2.2. Aortale und cardiale Embolien

Emboliequellen sind im gesamten Verlauf des Blutstroms zu finden. Die Aorta ascendens ist als unabhängige Quelle für cerebrale Ischämien erkannt worden und ist durch die Technik der transösophagealen Echokardiographie in großem Maße der Untersuchung zugänglich geworden.^{44 45} Hier finden sich häufig atherosklerotische Veränderungen, sowie flottierende echoreiche und echoarme Plaques.

1.2.2.1. Vorhofflimmern

Wesentliche Quelle von Embolien ist der linke Vorhof, insbesondere auf dem Boden eines häufig nur intermittierend auftretenden Vorhofflimmerns.⁴⁶ Welche Faktoren die Emboliehäufigkeit beeinflussen ist nur teilweise geklärt, man fand unter anderem Zusammenhänge zwischen der Vorhofgröße und der Emboliehäufigkeit.

1.2.2.1.1. Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Die Inzidenz von Vorhofflimmern steigt im Alter an. So wurden in einer amerikanischen Kohorte eine Inzidenz von 3,1 auf 1000 Lebensjahre bei Männern und 1,9 bei Frauen im Alter von 55 - 64 Jahren ermittelt, dieses Risiko nahm in der Gruppe von 85-94 - jährigen auf 38 bzw. 31,4 Fälle deutlich zu.⁴⁷ Hier fand sich Vorhofflimmern als einziger unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Schlaganfalls.

Das absolute Risiko einen Schlaganfall im Rahmen eines Vorhofflimmerns zu erleiden war in der Framinghamstudie für ein Alter von 50-59 Jahren 1,5%. Dies stieg auf ein Risiko von 23,5 % bei Patienten im Alter von 80-89 Jahren an.⁴⁶ Hier zeigte sich, dass die Mortalität bei Auftreten von Vorhofflimmern erhöht wird durch eine Herzinsuffizienz oder einer koronaren Herzerkrankung. In der German Stroke Data Bank fanden sich in 25,6 % eine cardioembolische Ursache für einen Schlaganfall.²³

Eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion oder eine KHK führen auch unabhängig von einer absoluten Arrhythmie zu einem vermehrten Auftreten eines Schlaganfalls. Für eine Einschränkung der linksventrikulären Funktionen unterhalb einer Ejektionsfraktion von 28 % nach Herzinfarkt ist eine Erhöhung

des Schlaganfallrisikos mit der Häufung von 8,9 % in der untersuchten Gruppe beschrieben. Jeder Abfall der Ejektionsfraktion um 5 % steigerte das relative Risiko um 18 %.⁴⁸

1.2.2.1.2. Vorhofflimmern als Ursache einer Thrombembolie

Ein wesentlicher Faktor für die Entwicklung von Vorhoffthromben und damit eines Schlaganfallrisikos ist jedoch die Entstehung von Vorhofflimmern. Vorhofgröße und Vorhofflimmern scheinen sich gegenseitig zu bedingen. Die Vorhofgröße erscheint ebenfalls ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Vorhofflimmern zu sein.⁴⁹

Eine Vergrößerung des Durchmessers des linken Vorhofs von 10 mm bezogen auf die Körperoberfläche verdoppelte in einer Untersuchung von Di Tullio et al. das Schlaganfallrisiko. Angepasst an das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie oder von Vorhofflimmern bestand eine 1,5 -fache Risikoerhöhung.⁵⁰ Echokardiographische Studien im Rahmen der Framingham Heart Study erbrachten ähnliche Ergebnisse mit einer Steigerung des Schlaganfallrisikos bei Vergrößerung des Vorhofs um 10 mm um den Faktor 2,4 bei Männern und 1,4 bei Frauen nach Adjustierung hinsichtlich Linksherzinsuffizienz und Vorhofflimmern. Diese Faktoren waren wesentlich an einer Erhöhung des Risikos beteiligt. Ausgeschlossen wurden jedoch Patienten mit einer Mitralstenose oder einem Mitralklappenersatz.⁵¹

Transösophageale Studien des Vorhofs ließen schon lange vermuten, dass sich darstellender Spontankontrast und verminderte Flussgeschwindigkeiten Hinweise für ein erhöhtes Thrombembolierisiko sind.⁵² 2001 wurde bei Patienten unter 70 Jahren gezeigt, dass Flussgeschwindigkeiten unter 25 cm/s im Bereich des linken Vorhofohres ein unabhängiger Risikofaktor sind.⁵³

1.2.2.2. Ventrikulaneurysma

Eine Ausbildung eines Ventrikulaneurysmas nach einem Myokardinfarkt prädisponiert für eine Thrombusentstehung und damit für ein embolisches Ereignis. Nachgewiesen wurde dies für Aussackungen im Rahmen eines Vorderwandinfarktes. Bestimmend hierfür ist das Ausmaß der Dysfunktion des linken Ventrikels und des initialen Infarktes. Es wurde eine Emboliehäufigkeit von 1-2%/ Jahr ermittelt.⁵⁴

1.2.2.3 Persistierendes Foramen Ovale (PFO) als Ursache einer Thrombembolie

Nicht nur der arterielle Schenkel, sondern auch die venöse Seite der Zirkulation kann durch einen Rechts - Links - Shunt Ursache einer Thrombembolie und damit einer cerebralen Ischämie sein.

Es wird eine Inzidenz eines persistierenden Foramen ovale von ca. 25% in der Normalbevölkerung beschrieben.⁵⁵ Insbesondere in Patientengruppen ohne Nachweis weiterer Schlaganfallursachen ergab sich eine signifikante Häufung eines PFO-Nachweises mit 38%.⁵⁶ Es wurde gezeigt, dass nicht nur der Shunt das Ischämierisiko beeinflusst, sondern auch strukturelle Veränderungen des Vorhofseptums mit verstärkter Mobilität unabhängige Risikofaktoren waren.⁵⁷ Der genaue Pathomechanismus thrombembolischer Ereignisse im Rahmen solcher Aneurysmen ist nicht genau geklärt. Eine Kombination mit einem PFO scheint das Risiko jedoch deutlich zu erhöhen.⁵⁸ Morphologische Unterschiede der Aneurysmen bei Schlaganfallpatienten im Vergleich zu ereignisfreien Kontrollpersonen mit Aneurysmen ergaben sich nicht.⁵⁹

Eine mögliche Ursache einer gekreuzten Embolie kann sicherlich eine vorhandene Beinvenenthrombose sein, doch De Castro konnte auch unabhängig von Thrombosen eine Risikoerhöhung aufzeigen.⁶⁰ Diese Ergebnisse waren in jüngeren Patientengruppen statistisch nachvollziehbar, in älteren Schlaganfallgruppen wurde dies nicht beobachtet.

1.2.2.4. Prophylaxe aortaler und cardialer Embolien

Die Aufdeckung dieser primären Veränderungen, die zu einem Schlaganfall führen können, kann die Behandlung ermöglichen und die Prognose verbessern.

Für die Vermeidung erneuter cerebraler Ischämien sind auch für Vorhofflimmern und Embolien aus dem Bereich der Aorta medikamentöse Strategien entwickelt worden, die für Patienten mit Vorhofflimmern durch Einsatz oraler Antikoagulanzen eine Risikoreduktion um 68% erreichen konnten.⁶¹

Weitere Untersuchungen unterstützten bzw. beeinflussten die Therapieempfehlungen bei Auftreten einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern, Ventrikulaneurysmen und einer höhergradigen linksventrikulären Funktionsstörung. Dies führte zu einer deutlichen Risikoreduktion der betroffenen Patientengruppen durch die Gabe von Vitamin K Antagonisten.^{62 63} Man fand durch die Gabe von Phenprocoumon in einer vergleichenden Studie mit ASS an über 2000 Patienten einen ebenbürtigen Schutz vor einem Rezidiv bei Patienten, die keine offensichtliche cardioembolische

Genese hatten.⁶⁴ Liegt aber ein Vorhofflimmern vor, zeigt sich in vielen Untersuchungen ein deutlicher Vorteil der Vitamin K Antagonisten. 1989 zeigte eine dänische Studie eine Risikoreduktion durch Warfarin.⁶⁵ Die ASS-Therapie ergab keine Verbesserung im Vergleich zu Placebo. Es konnte in einer weiteren breit angelegten Studie eine Risikoreduktion bis 72% ermittelt werden.⁶² Ähnliche Ergebnisse fanden sich in diversen Untersuchungen mit Risikoreduktionen von 68 % bzw. einer absoluten Reduktion des jährlichen Schlaganfallrisikos von 4,5% auf 1,4 %.⁶¹

Konnte mit einer Antikoagulation mittels Vitamin K- Antagonisten eine deutliche Risikoreduktion für ein cerebral ischämisches Ereignis bei Vorhofflimmern erreicht werden, ereigneten sich unter dieser Therapie jedoch auch in begrenzter Anzahl schwerwiegende Blutungen.

In der EAFT- Studie fanden sich bei einer Therapie mit einem INR von 2-4 bei 2,5% der Patienten relevante Blutungen.⁶⁶ Untersucht man ein älteres Kollektiv zur Primärprophylaxe mit einem mittleren Alter von 77 Jahren zeigte sich in der AFASAK 2 Studie ein jährliches Blutungsrisiko unter Warfarin von 1,1 % bei einem Ziel INR von 2-3.⁶⁷

Die medikamentöse Prophylaxe bei Vorliegen eines PFO zeigte keinen signifikanten Unterschied beim Einsatz zwischen ASS und Warfarin.⁶⁸ Der Versuch das Rezidivrisiko durch einen Verschluss des PFO durch eine Katheterintervention zu senken ergab ermutigende Erfolge an einer Gruppe von 276 Patienten.⁶⁹

1.2.3 Arterieller Hypertonus

Es konnten für die koronare Herzkrankheit, aber auch für den Bereich der cerebrovaskulären Ischämien eine Korrelation zwischen erhöhtem Blutdruck und der Häufung an Ereignissen, sowie deren Beeinflussung durch eine effektive Therapie gezeigt werden. In Verbindung mit einer durch den arteriellen Hypertonus verursachten linksventrikulären Hypertrophie erhöht sich dadurch das Risiko eines Vorhofflimmerns und damit der Entstehung eines thromboembolischen Ereignisses.⁷⁰

1.2.3.1. Arterielle Hypertonie und Schlaganfall

Bei einer Häufung des arteriellen Hypertonus mit ca. 24% in der Bevölkerung erscheint hier ein breiter Ansatz zur Primärprophylaxe gegeben.⁷¹ In einer Gruppe mit 18682 gesund erscheinenden Männern konnte in einer Beobachtungszeit von

11,7 Jahren für den arteriellen Hypertonus ein relatives Risiko für einen Schlaganfall von 2,19 ermittelt werden, für einen isolierten systolischen Grenzhypertonus fand sich immer noch ein relatives Risiko von 1,42.⁷²

1.2.3.2. Pathogenese der Risikoerhöhung durch arterielle Hypertonie

Für die arteriellen Gefäße wurde der Einfluss von Scherkräften in der Entstehung vaskulärer Läsionen und Plaques umfangreich untersucht. Der arterielle Hypertonus scheint hier eine entscheidende Rolle zu spielen.⁷³

1.2.3.3. Behandlung des arteriellen Hypertonus und Beeinflussung des Risikos einer cerebralen Ischämie

In einer europäischen Studie konnte durch eine randomisierte placebokontrollierte Studie mit Nifedipin und Hydrochlorthiazid eine Senkung des systolischen Blutdrucks im Mittel von 23 mmHg erreicht werden. Dies führte zu einer totalen Senkung des Risikos für Schlaganfälle von 13,7 auf 7,9 von 1000 Patientenjahren.^{74 75}

Auch in einem Kollektiv mit einem weiteren Risikofaktor für cerebrale Ischämien konnte durch eine Behandlung des arteriellen Hypertonus eine günstige Beeinflussung der Ereignishäufung erzielt werden. Ältere Diabetiker profitierten von einer konsequenten Behandlung eines vorhandenen Hypertonus. In der UKPDS-Studie konnte für Typ 2 Diabetiker durch Senkung des Blutdrucks eine Risikominderung um 44% erreicht werden.^{76 77} Unabhängig von systolischen Blutdruckerhöhungen führt eine Senkung erhöhter diastolischer Werte zu einer Reduktion des Schlaganfallrisikos.⁷⁸

Doch auch in der Behandlung von Patienten mit bereits stattgehabter cerebraler Ischämie führt die Behandlung eines Hypertonus zur Senkung größerer vaskulärer Ereignisse unter Einschluss erneuter Schlaganfälle. Bei über 6000 Patienten wurde dieses Risiko von 5,5% der Placebogruppe auf 4,1% der Behandlungsgruppe gesenkt. Erreichte man eine Blutdrucksenkung um 12/5 mmHg verstärkte sich dieser Effekt mit einer Senkung des Risikos auf 3,5%.⁷⁹ Der arterielle Hypertonus bewirkt neben den Veränderungen der Gefäße zudem eine Vergrößerung des linken Vorhofs.⁵³

Bei einer notwendigen oralen Antikoagulation nach erlittenem cerebralen Insult erhöht ein vorliegender Hypertonus jedoch nicht die Wahrscheinlichkeit einer intracerebralen Blutung.⁸⁰

1.2.4. Fettstoffwechselstörungen und Schlaganfall

Ein Faktor in der Entstehung cerebraler Ischämien ist die Erhöhung des Cholesterins.

1.2.4.1. Epidemiologie der Hypercholesterinämie bei Schlaganfall

In der PROCAM-Studie wiesen 14,1% der 5961 Frauen und 19,5% der 13737 Männer Serumcholesterinwerte von > 250 mg/dl auf.⁸¹

In einer Untersuchung von 350977 überwiegend jüngerer Patienten im Alter von 35 - 57 Jahren ergab sich ein erhöhtes Risiko für einen tödlichen Schlaganfall bei erhöhten Serumcholesterinwerten.⁸²

In einer weiteren umfangreichen Untersuchung bestätigte sich der Zusammenhang zwischen Cholesterinwerten über 8 mmol/l und der Wahrscheinlichkeit einen cerebralen Insult zu erleiden. Bei 660 ausgewerteten Patienten aus einer Studienpopulation von 19698 Personen ergab sich für Männer und Frauen mit Cholesterinerhöhungen eine nicht lineare Korrelation im oberen Wertebereich.⁸³

Ein Hinweis auf die Wirkung erhöhter Cholesterinwerte auf die Gefäße bot eine Auswertung der Framinghamstudie, in der bei einer Gruppe von 1116 Patienten ein Zusammenhang zwischen Cholesterinerhöhung und atherosklerotischen Veränderungen der Carotiden nachgewiesen wurde.⁸⁴

1.2.4.2. Bedeutung der Hypertriglyceridämie bei Schlaganfall

Für eine Triglyceriderhöhung von 1 mmol/l erhöhte sich in der 1994 durchgeführten Copenhagen city heart study das relative Risiko eines nicht hämorrhagischen Schlaganfalls um 1,12.⁸³

Auch in weiteren Untersuchungen wurde eine Korrelation zwischen erhöhten Triglyceridkonzentrationen und dem Risiko einer cerebralen Ischämie oder eines "minor stroke" aufgezeigt.⁸⁵ Diese Ergebnisse sind jedoch nicht unumstritten. In einer 1995 veröffentlichten Studie konnte keine Risikoerhöhung durch eine Hyperlipidämie nachgewiesen werden.⁸⁶

1.2.4.3. Behandlung der Fettstoffwechselstörung bei Schlaganfall

Inwieweit eine Senkung der Blutfette eine Risikominderung erzielt, ist nicht eindeutig geklärt. Eine medikamentöse Behandlung vor Einsatz der Statine erbrachte keine Verbesserung der Prognose.⁸⁷ Unter Behandlung mit Statinen konnte in mehreren Studien eine deutliche Risikominderung nachgewiesen werden. In einer Metaanalyse von 16 Studien wurde eine relative Risikoreduktion

von 29% unter Einsatz von Statinen ermittelt. Ähnliche Ergebnisse ergab eine Metaanalyse, in der 13 Studien mit über 20000 Patienten zusammengefasst wurden.^{88 89}

Es ist nicht geklärt wie weit die Senkung der Blutfette durch die Statine die Verbesserung der Prognose bewirkt. Unabhängig von der blutfettsenkenden Wirkung wurde ein positiver Einfluss durch CSE-Hemmer auf die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls oder einer TIA mit einer Senkung des Risikos um 27% nachgewiesen.⁹⁰

Diskutiert wird die Wirkung von Statinen auf Entzündungsprozesse. Setzt man die Ergebnisse einer breiten Untersuchung über die Höhe von Entzündungsmarkern in Verbindung mit dem Nachweis der Senkung des C-Reaktiven Proteins (CRP) durch Statine, könnte dies eine Erklärung für die positive Wirkung dieser Substanzgruppe sein. Patienten mit erhöhten CRP-Werten wiesen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, darunter auch für einen Schlaganfall auf.⁹¹ Das C -Reaktive -Protein konnte auch als prognostischer Indikator nach bereits erlittenem Schlaganfall ausgemacht werden.⁹²

Es sind noch nicht alle Wirkmechanismen der CSE-Hemmer geklärt, sogenannte pleiotrope Wirkungen werden in den nächsten Jahren Gegenstand umfassender Untersuchungen sein.

1.2.5. Diabetes mellitus und Schlaganfall

Ein bedeutsamer Risikofaktor für cerebrale Ischämien ist ein vorhandener Diabetes mellitus. Es finden sich in diversen Untersuchungen ein Zusammenhang von Diabetes und Veränderungen der Gefäße. Eine Mikroangiopathie der zerebralen Gefäßareale wurde in einen Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus und eines Diabetes mellitus gebracht.⁹³

1.2.5.1. Risiko einer cerebralen Ischämien bei Diabetes mellitus und der Einfluss erhöhter Blutzuckerwerte

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und dem erstmaligen Ereignis eines cerebralen Insultes wurde in der PROCAM- Studie bei einer Verlaufsbeobachtung von über 12000 männlichen Arbeitern beobachtet. Es fand sich eine Steigerung des relativen Risikos um 2,21 für das Vorhandensein eines Diabetes mellitus.³

Eine weitere Kohortenstudie mit über 16000 Einwohnern der Stadt Stockholm zeigte eine strenge Korrelation zwischen erhöhten Blutzuckerspiegeln bei Diabetikern und dem Risiko eines Schlaganfalls.⁹⁴

Bereits erhöhte Blutglucosespiegel über 140 mg/dl bei Aufnahme im Rahmen einer akuten cerebralen Ischämie, erhöhten in einer Untersuchung von 323 Patienten die Mortalität mit einem relativen Risiko von 1,7. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs steigerte sich um das 1,2 fache bei weiterer Erhöhung des Blutglucosewertes um 50 mg/dl innerhalb der ersten 48 Stunden.⁹⁵ Dieses Ergebnis wurde in der TOAST- Studie untermauert. Stieg der Blutglucosespiegel über Werte von 150 mg/dl an, so konnte gezeigt werden, daß dies ein schlechteres Ergebnis nach 3 Monaten erbrachte.⁹⁶

Diese Erkenntnisse führten zur Aufnahme der Blutzuckerkontrolle bei akuten cerebralen Ischämien in die Guidelines der American Stroke Association (ASA).⁹⁷ In großen Studien konnte gezeigt werden, dass ein vorhandener Diabetes mellitus ein Risikofaktor für ein cerebrovasculäres Ereignis ist.⁹⁸ In der UKPDS Studie fand sich ebenfalls eine Korrelation zwischen einem hyperglykämischen Status und vermehrten cerebralen makro- und mikrovaskulären Ereignissen.

1.2.5.2. Risikominderung einer cerebralen Ischämie durch die Behandlung

Analog hierzu konnte eine intensive Behandlung eines Typ II Diabetes eine Reduktion um 44% der Schlaganfälle erreichen.⁷⁷ Die Senkung des Hb_{a1c} um 1% bewirkte eine relative Risikoreduktion um 21 % für Tod und 12 % für Schlaganfälle.⁹⁹ Das absolute Risiko von 5,2 % bei einem Hb_{a1c} von 6-7 % einen Schlaganfall zu erleiden senkte sich hier auf 3,2 % bei einem Hb_{a1c} unterhalb 6 %.

1.2.6. Übergewicht und Schlaganfall

Der Zusammenhang zwischen Body Mass Index (BMI) und erhöhten Nüchternblutzuckerspiegeln, Blutfettwerten sowie arterieller Hypertonie wurde in der PROCAM-Studie und weiteren Untersuchungen aufgezeigt.^{100 101} Eine eindeutige Verbindung mit cerebrovasculären Ereignissen ist jedoch umstritten. Eine amerikanische Studie fand für einen vermehrten Hüftumfang eine positive Korrelation, nicht jedoch für den BMI.¹⁰²

In einer Untersuchung von Rexrode et al. 1997 fand sich ein Zusammenhang zwischen Übergewicht von Frauen und dem Risiko einen Schlaganfall zu erleiden. In einer Beobachtungszeit von 16 Jahren fand sich bei einem BMI von > 27 ein relatives Risiko von 1,75 und erreichte ein maximales relative Risiko von

2,37 bei einem BMI von > 32 im Vergleich zu einer Vergleichsgruppe mit einem BMI von 21.¹⁰³

Ein relevanter Aspekt erscheint eine Stabilität des Gewichts zu sein. Gewichtsschwankungen sollen nach einer Untersuchung von Patienten im Alter > 60 Jahren das Schlaganfallrisiko erhöhen.¹⁰⁴

1.2.7. Rauchen und Schlaganfall

Rauchen ist ein bekanntes und breit akzeptiertes Risiko für die Entstehung einer coronaren Herzkrankheit und coronarvaskulärer Ereignisse. Es findet sich ein strenger Zusammenhang zwischen der Progression atherosklerotischer Veränderungen der Arteriae carotis und dem Rauchen von Zigaretten bei der Untersuchung eines Kollektives von 3225 männlichen und weiblichen Rauchern.¹⁰⁵

Die akute und chronische Reaktion der Gefäße auf Nikotin scheint ein wichtiger Faktor zur Entstehung einer Plaqueinstabilität zu sein.¹⁰⁶ Diese Veränderungen können ein Teil der Erklärung für den deutlichen Rückgang des Schlaganfallrisikos bei Beendigung des Rauchens zu sein. So fand sich bei Rauchern, die das Rauchen mehr als einen Monat aufgegeben hatten, lediglich ein gering erhöhtes relatives Risiko von 1,2 für einen Schlaganfall. Bei einem aktivem Konsum von über 20 Zigaretten konnte ein relatives Risiko von 2,5 ermittelt werden, unterhalb davon ergab sich noch ein Wert von 2,2.¹⁰⁷ Ähnliche Ergebnisse ergaben sich in einer deutschen Erhebung mit einem nicht erhöhtem Risiko für Patienten die eine 12 monatige Karenz einhielten oder nie rauchten. Eine tägliche Menge von > 20 Zigaretten erhöhte das relative Risiko auf 3,65.³ Auch in weiteren Untersuchungen bestätigte sich der Zusammenhang zwischen Rauchen und dem erhöhten Risiko eines cerebrovaskulären Ereignisses.¹⁰⁸

1.2.8. Familiäre Vorbelastung und Risiko einer cerebralen Ischämie

Neben den vom Patienten selbst beeinflussbaren Risikofaktoren, gibt es auch ein familiär bedingtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden. In einer Untersuchung an über 3000 Probanden fand sich unter Berücksichtigung des Alters, der Herkunftsrasse und des Geschlechts eine erhöhte Prävalenz aufgrund der familiären Vorgeschichte einen Schlaganfall zu erleiden. Fand sich beim Vater ein ischämisches Ereignis, konnte eine Prävalenz von 4,8% festgestellt werden, für die Mutter 4,9% und jegliche weitere familiäre Anamnese 3,9% im Gegensatz zu 2% bei Vergleichsprobanden ohne familiärer Schlaganfallgeschichte.¹⁰⁹

1.2.9. Gerinnungssystem und Schlaganfall

Der Einfluss des Gerinnungssystems auf Häufung und Schwere cerebrovaskulärer Ischämien wird kontrovers diskutiert.^{110 111 112}

Für das Vorliegen von Lupusantikoagulanz und des Antiphospholipidsyndroms wurde eine erhöhte Prävalenz von cerebralen ischämischen Ereignissen nachgewiesen.¹¹³ Auch in einer 1999 durchgeführten Untersuchung von von-Willebrand -Jürgens -Faktor, Faktor VIIIc (FVIIIc) und Fibrinogen ergaben sich Hinweise für ein erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden.¹¹⁴

1.2.9.1. Protein C-System

Die Entdeckung der Resistenz auf aktiviertes Protein C (APC-Resistenz) durch Dahlbäck und anschließend die Lokalisation der Arginin⁵⁰⁶ (Arg) –Glutamin (Gln)-Mutation von Faktor V (FV), genannt Faktor V Leiden, durch Bertina zeigte, dass neben den bekannten thrombophilen Störungen wie die Verminderung von Protein C und Protein S, Antithrombin III (AT III), sowie dem Vorliegen von Lupusantikoagulanz und dem Antiphospholipidsyndrom eine weitaus häufigere pathologische Beeinflussung des Gerinnungssystems vorliegt.^{115 116}

1.2.9.1.1. Inzidenz einer APC-Resistenz bei thrombembolischen Erkrankungen und in der Normalbevölkerung

Bei Patienten mit venösen Thrombosen wurde eine erhöhte Prävalenz von APC-Resistenz und in der weiteren Differenzierung durch Aufdeckung der Gen-Mutation von Faktor V Leiden festgestellt. Es fand sich in über 20% der Patienten Faktor V Leiden.¹¹⁷

Das Vorkommen dieser Mutation liegt in der kaukasischstämmigen amerikanischen Bevölkerung bei 5,2%.¹¹⁸ Eine Untersuchung von 618 Europäern wies eine Häufung von 4,4% auf.¹¹⁹

Die Auswirkungen verschiedener Störungen des Gerinnungssystems im Bereich des arteriellen Gefäßschenkels sind weniger erforscht, die bisherigen Daten sind zudem widersprüchlich.^{114 111}

1.2.9.1.2. Pathogenese von Faktor V - Mutation Leiden

Faktor V zirkuliert im Plasma in einkettiger Form als Profaktor und wird aktiviert zu Faktor Va im Rahmen der Gerinnung durch Verbindung mit Faktor Xa (FXa). Die Aktivität von FVa wird inhibiert durch das Protein C- System. Dieses besteht

hauptsächlich aus Protein C und Protein S. Neben der Inhibition von Faktor Va wird hierdurch auch Faktor VIIIa proteolytisch deaktiviert und damit die Gerinnung gehemmt. Aktiviertes Protein C verbindet sich mit den schweren Molekülanteilen von FVa an den Aminosäuren Arg⁵⁰⁶, Arg³⁰⁶ und Arg⁶⁷⁹.

Dahlbäck konnte zeigen, dass ein Austausch von Arg⁵⁰⁶ durch Gln im Faktor V Molekül zu einer Resistenz für APC führt. Eine Punktmutation führt zur veränderten Aminosäuresequenz. Eine vollständige APC-Resistenz wird durch diese Veränderung nicht bewirkt, da eine Bindung von APC an Faktor V nicht vollständig verhindert wird. Die Bindung an Arginin in den verbliebenen Positionen 306 und 679 führt zu einer erheblichen verlangsamten Inaktivierung von FVa im Vergleich zur Normalvariante.^{120 121}

Fand sich vor allem bei jüngeren Patienten mit einem erlittenen Schlaganfall ein vermehrter Nachweis von Faktor V-Leiden, konnte dies in einem Kollektiv mit Patienten über 65 Jahren nicht gezeigt werden.^{122 123} Es gibt Hinweise, dass der Befund einer APC-Resistenz unabhängig von einer Faktor V Leiden- Genmutation einen Risikofaktor darstellen kann. In der Untersuchung von 63 Schlaganfallpatienten eines mexikanischen Kollektivs fand sich bei 6 der Nachweis einer APC-Resistenz bei Ausschluss einer Faktor V-Mutation.¹²⁴

1.2.9.2. Diagnostik von Störungen des Protein C-Systems

Die Ursachen eines Schlaganfalls können vielfältig und überwiegend multifaktoriell begründet sein. Zur Verbesserung der Therapie ist darum eine Stratifizierung der für cerebrale Durchblutungsstörungen nachweisbaren Risikofaktoren erforderlich.

Die Bestimmung der einzelnen Bestandteile ist aufwendig und erfasst nur in begrenztem Maße die Funktion. So ist neben der Erfassung der etablierten Risikofaktoren eine Diagnostik relevanter Bestandteile des Gerinnungssystems mit einem Screening-Test sinnvoll.

Der kommerziell erhältliche ProC-Globaltest erfasst durch die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit mit und ohne Aktivierung von Protein C durch ein Schlangengift Störungen des Protein C- Systems. Dies betrifft Protein C, Protein S, APC, und im begrenzten Maße Faktor VIII:c. Zudem können Veränderungen durch Phospholipidantikörper aufgedeckt werden. Ergänzt man diesen Test durch eine Zugabe von Faktor V-Mangelplasma kann man die Sensitivität für Faktor V Leiden erhöhen.^{125 126}

Eine Untersuchung an einer Patientengruppe in Frankreich ergab, dass dieser Test selbst ein biologischer Marker für Thrombophilie sein könnte. Es fand sich in 40 % der Proben von Patienten nach stattgehabter Thrombose ein pathologisches Ergebnis unabhängig von einer Faktor V-Mutation.¹²⁷ Eine eindeutige Erklärung für dieses Phänomen fand sich bisher nicht. Neben einer möglichen Erhöhung von Faktor VIII wurden noch nicht bekannte Störungen im Protein S/ Protein C-System vermutet.

2. Fragestellung

Unter dem Gesichtspunkt der möglichen Risiken einer oralen Antikoagulation erscheint die Auswahl der Patienten mit besonders hohem Schlaganfallrisiko infolge einer Gerinnungsstörung wünschenswert. Die Untersuchung mit einem entsprechenden Test könnte eine einfache Einschätzung des individuellen Ischämierisikos ermöglichen.

Zur weiteren Klärung ergeben sich in dieser Untersuchung drei Kernfragen:

I. Wie stellen sich die bekannten Risikofaktoren in einer Patientengruppe mit cerebralen Ischämien in einem Haus der Regelversorgung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe dar?

II. Unterscheiden sich die Merkmale der Patienten mit cerebralen Ischämien dieser Untersuchung von Patientenkohorten mit transitorisch ischämischen Attacken und Schlaganfall bekannter Untersuchungen?

III. Können durch den Einsatz eines kommerziellen Tests zur Bestimmung der APC-Resistenz sowie zum Screening des Protein C-Systems vermehrt pathologische Ergebnisse bei diesen Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Gelingt es das Risikoprofil der Patienten dadurch genauer zu beschreiben?

3. Methodik

3.1. Beschreibung des Krankenhauses

Die Patientenrekrutierung erfolgte ausschließlich aus dem im Städtischen Klinikum Gütersloh aufgenommenem Patientengut. Das Städtische Klinikum ist ein Krankenhaus der Regelversorgung mit einem städtischen Einzugsgebiet von 100.000 Einwohnern und einem übergeordnetem Versorgungsgebiet von 340000 Menschen.

Die Klinik für Innere Medizin des Klinikums umfasst 189 Betten mit der Versorgung der allgemeinen Inneren Erkrankungen und den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie, Gastroenterologie, Onkologie und Hämatologie. Jährlich werden pro Jahr ca. 8000 Patienten stationär versorgt.

Das Krankenhaus verfügt über die notwendigen Untersuchungsmöglichkeiten zur Diagnostik ischämischer cerebraler Läsionen mittels eines Spiral-CT mit einer 24 h Arztbereitschaft durch die Abteilung für Radiologische Diagnostik. Zudem wird eine breite angiologische Diagnostik mit konventionellem Doppler, Duplex und selektiver Angiographie der hirnversorgenden Gefäße vorgehalten. Es besteht eine gefäßchirurgische Abteilung mit einer hohen Zahl operativer Versorgungen der Carotiden. Neben diesen Abteilungen bestehen als Hauptabteilungen eine Chirurgische Klinik, eine Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, eine Urologische Klinik, eine Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin sowie eine Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin. Zudem ist noch eine HNO-Belegabteilung vorhanden. Die Aufnahme der internistischen Patienten erfolgt über eine zentrale internistische Notaufnahme durch intensivmedizinisch erfahrene Ärztinnen und Ärzte. Ein 24h Notfalllabor ist der Medizinischen Klinik zugeordnet.

3.2. Rekrutierung der Patienten

Es wurden in der Gruppe der Ischämiepatienten ausschließlich Patienten rekrutiert, die in der Medizinischen Klinik innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 12 Monaten aufgenommen wurden.

Bestand der Verdacht einer cerebralen Ischämie durch die aufnehmende Ärztin oder Arzt, wurde dies schriftlich an den Untersucher weitergeleitet. Nach Einverständnis der Patienten wurden die notwendigen Blutproben aus der Routinediagnostik heraus konserviert. Am Folgetag erfolgte die nochmalige Begutachtung der klinischen Zeichen sowie der radiologischen Befunde. Bestand

weiterhin die Diagnose einer cerebralen Ischämie wurde der Patient in die Gruppe der Patienten mit cerebralen Ischämien aufgenommen.

Patienten mit computertomographischem Nachweis einer akuten intracerebralen Blutung wurden nicht weiter untersucht.

Die Patienten der Kontrollgruppe wurde „gematcht“ nach Geschlecht und ihrem Alter von ± 5 Jahren ermittelt.

Bei Patienten, die notfallmäßig oder aufgrund eines geplanten Routineeingriffs in die Chirurgische, Urologische oder Gynäkologische Klinik aufgenommen wurden und dem geforderten Alter und Geschlecht entsprachen, wurde um Einverständnis zu weiteren Aufarbeitungen der für die Routineuntersuchung gewonnenen Blutproben und einer Duplexuntersuchung der hirnersorgenden Gefäße gebeten. Willigten die Patienten ein, erfolgten Anamnese und Befunderhebung des Patienten sowie eine Auswertung der Krankenakte.

Bei Vorliegen einer absoluten Arrhythmie wurde zusätzlich eine Echokardiographie durchgeführt.

Patienten der Kontrollgruppe, die nicht mit einer Untersuchung einverstanden waren, wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden alle Patienten mit einem bekannten fortgeschrittenem Tumorleiden und einer von dem behandelnden Arzt mit geringer als 6 Monate eingeschätzten Lebenserwartung ausgeschlossen. Zum Ende des stationären Aufenthaltes erfolgte eine abschließende Einsicht in die Patientenakte.

3.3. Anamnese und Auswertung der Patientenakten

Alle Auswertungen der Patientenakten wurden von demselben Untersucher durchgeführt. Die Untersuchungen der Patientengruppe erfolgte initial durch die erstversorgenden Ärztinnen und Ärzte und wurden am Folgetag durch erneute Begutachtung und Auswertung der Unterlagen von ein und demselben Untersucher ergänzt.

Zum Abschluß des Krankenhausaufenthaltes wurden die Befunde erneut gesichtet, die Diagnosen bezüglich arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, computertomographischer Nachweis einer Ischämie-Läsion, Aufenthaltsdauer, der weiteren Versorgung und Laboruntersuchungen ergänzt. Die Aufnahme in die Gruppe der Patienten mit cerebralen Ischämien erfolgte gemäß den diagnostischen TOAST-Kriterien mit den klinischen Zeichen einer Ischämie.¹²⁸

3.4. Bestimmung des zeitlichen Abstandes zwischen Auftreten der Symptome und Krankenhausaufnahme.

Die Patienten wurden soweit möglich über das erste Auftreten der Symptome befragt. Konnte der Zeitpunkt nicht sicher eingegrenzt werden, versuchte man durch Befragung der Angehörigen den Zeitpunkt zu bestimmen. Angaben bis zu einer Stunde wurden mit 1 beziffert, die maximale Zeitangabe wurde mit 72 h festgelegt. Die Abstufung erfolgte in Schritten von einer Stunde, darüber hinaus erfolgte keine weitere detailliertere Zeitbestimmung.

3.5. Erhebung der biometrischen Daten

3.5.1. Body Mass Index

Der BMI wurde bestimmt nach der bekannten Formel Kilogramm Körpergewicht im Verhältnis zum Quadrat der Körpergröße in Metern. Die Körpergröße und das Gewicht wurden soweit möglich durch Messung während des stationären Aufenthaltes ermittelt. Konnte dies nicht durchgeführt werden wurde auf Angaben der Patienten zurückgegriffen.

3.5.2. Arterieller Hypertonus

3.5.2.1. Bestimmung des Blutdrucks (RR) bei Aufnahme

Die Blutdruckregistrierung erfolgte nach der Riva-Rocci-Methode von einer erfahrenen Pflegekraft. Festgehalten wurde in beiden Gruppen der erste in der Klinik gemessene Wert. Die Bestimmung der Herzfrequenz erfolgte aus dem unmittelbar nach Aufnahme im Krankenhaus abgeleiteten EKG.

Die Kriterien einer arteriellen Hypertonie waren erfüllt, wenn eine antihypertensive Medikation bereits bestand, ein Bluthochdruck durch den betreuenden Hausarzt oder im Rahmen eines vorigen Krankenhausaufenthaltes festgestellt wurde. War ein Hypertonus noch nicht bekannt, jedoch in die Entlassungsdiagnosen aufgenommen, wurde dies als nicht bekannter Hypertonus gewertet.

Über die Dauer eines Bluthochdruckes wurden die Angaben des Patienten, des Hausarztes und bestehender Krankenhausberichte herangezogen. Die Kriterien zur Bestimmung eines Hypertonus erfolgten nach den Richtlinien der Deutschen Hochdruckliga und der Deutschen Hypertonie Gesellschaft mit Überschreiten der RR-Werte von 140/90 mmHg.¹²⁹ Die Feststellung einer vorliegenden Behandlung des arteriellen Hypertonus war nur bei aktueller medikamentöser Therapie gegeben.

3.5.3. Diabetes mellitus

Die Feststellung eines Diabetes mellitus erfolgte ebenfalls anhand der anamnestischen Daten bei bereits beschriebenem Diabetes mellitus im Rahmen der Diagnose durch den Hausarzt oder eines vorigen Krankenhausaufenthaltes. Eingang in die Auswertung fand ein neu entdeckter Diabetes, wenn dieser während des stationären Aufenthaltes erstmals verifiziert wurde. Dies wurde unter Diabetes mellitus mit einer Diagnosedauer geringer als ein Jahr subsumiert.

Die diagnostischen Kriterien zur Feststellung eines Diabetes mellitus folgen den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft mit einem Grenzwert des nüchtern Plasma Blutzuckers von 126 mg/dl und entsprechenden diagnostischen Schritten bei Überschreitung der festgelegten Grenzwerte im Rahmen einer Kontrolle und durch Durchführung eines oralen Glucosetoleranztests.¹³⁰

Die Behandlung wurde unterschieden in alleinige diätetische Therapie, Therapie mit oralen Antidiabetika und einer Insulintherapie. Bestand eine Kombination der Therapien, erfolgte die Wertung mit der Gewichtung einer Insulintherapie als wesentliches Merkmal vor einer oralen Therapie, entsprechend geringste Wertung bei fehlender Therapie.

Die Blutzuckerbestimmung wurde nüchtern durch eine venöse Blutabnahme mit einer Elektrodenmessung nach der Maltotetraose- Methode durchgeführt.

3.5.4. Blutfette

Die Bestimmung der Blutfette erfolgte aus der ersten Nüchternblutabnahme, bei den Patienten mit cerebralen Ischämien in der Regel am folgenden Morgen nach der Aufnahme. Die Blutabnahme der Patienten der Kontrollgruppe fand überwiegend am Aufnahmemorgen statt. Die laborchemische Analyse wurde mit einem automatischen Gerät der Fa. Hitachi (917) durchgeführt. Zur Bestimmung der Triglyceride wurden als Reagenzien die handelsüblichen Triglyceride GPO-PAP, für die Cholesterinbestimmung Cholesterin CHOD-PAP der Fa. Roche verwandt. Die Maßeinheit ist mg/dl.

3.5.5. Nikotinabusus

Zur Einschätzung des Nikotinabusus wurden die Patienten befragt, ob sie in den letzten Wochen vor Aufnahme noch regelmäßig Zigarettenkonsum betrieben haben. Eine positive Antwort wurde als vorhandener Nikotinabusus gewertet. Bei der Nachfrage auf einen aufgegeben Abusus fand eine Unterscheidung in >1 Jahr

und >10 Jahre statt. Fand in den letzten 30 Jahren vor Aufnahme kein Nikotinabusus statt wurde dies als "kein Nikotinabusus" gewertet. Nicht sicher verwertbare Angaben wurden durch Anamnese des Umfeldes und durch Auswertung alter Patientenakten abgesichert.

3.5.6. Cerebrale oder peripher arterielle ischämische Ereignisse

Anamnestische Angaben über ein stattgehabtes cerebral ischämisches Ereignis wurden nur gewertet, wenn eine Bestätigung durch einen Krankenhausvorbericht oder durch den Hausarzt gesichert werden konnte. Die vollständige Reversibilität wurde bei kompletter Beschwerdefreiheit und nicht sichtbaren bzw. in der körperlichen Untersuchung festzustellenden Auffälligkeiten dokumentiert. Peripher arterielle Ereignisse wurden ebenfalls der anamnestischen Überprüfung unterzogen. Die Eingruppierung in die interventionelle / operative Wertung geschah auch bei einer interventionellen Therapie mittels PTA oder kathetergestützter Embolektomie.

3.5.7. Koronare Herzkrankheit

Eine hämodynamisch relevante koronare Herzkrankheit wurde konstatiert, wenn koronarangiographisch eine mindestens 70%ige Stenose beschrieben wurde oder in einem Krankenhausentlassungsbericht eine KHK aufgrund typischer EKG-Veränderungen und Angina pectoris vermutet wurde. Hinzu kam als diagnostisches Kriterium ein beschriebener Myokardinfarkt mit Erhöhung der Serumcreatininkinase. Waren diese Kriterien nicht erfüllt, wurde keine KHK angenommen.

3.5.8. Vorhofflimmern

Eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern wurde aus den vorhandenen EKGs, evtl. durchgeführten Langzeit-EKGs und den Diagnosen bestehender Krankenhausentlassungsberichten bzw. der Diagnose eines vorbehandelnden Arztes bzw. Ärztin bestimmt. Eine rein anamnestische Angabe über Rhythmusstörungen durch den Patienten wurde nicht berücksichtigt.

Die Angaben über das Vorliegen von Vorhofflimmern wurden unterschieden in ein bereits bekanntes Vorhofflimmern oder bis zu diesem Zeitpunkt nicht bekanntes Vorhofflimmern. Weiter wurde differenziert in permanentes oder ein intermittierendes Vorhofflimmern. War keine entsprechende Rhythmusstörung

aufgrund der Unterlagen und Angaben der im Vorfeld betreuenden Ärzte nachweisbar ging man von einem Sinusrhythmus aus.

3.6. Krankheitsspezifische Untersuchungen

3.6.1. Symptome der cerebral ischämischen Ereignisse

Entsprechend der voran genannten TOAST-Kriterien wurden Symptome der ischämischen Ereignisse registriert. Symptome die länger als 24h anhielten wurden als apoplektischer Insult klassifiziert.¹²⁸

Die erfassten Störungen waren Plegien, inkomplette Lähmungen im Sinne einer Parese, sowie Koordinationsstörungen und Sprachstörungen. Ergänzt wurden diese Punkte durch rein sensorische Störungen in Sinne von Parästhesien, positiv nachweisbarem Babinskireflex oder einer Areflexie des Patellar- bzw. Bicepssehnenreflexes. Somnolenzen, Bewusstseinsstörungen oder Bewusstseinsverluste wurden zusammengefasst, die Diagnose eines ischämischen Ereignisses wurde nur in Verbindung mit einem positiven Computertomographie (CT)-Befund gestellt. Weitere erfasste Kriterien sind: Störungen des Sehens, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Wesensveränderungen in Zusammenhang mit eindeutigen ischämischen Läsionen des Gehirns oder ischämietypischen Symptomen.

Bei Rezidiven wurde versucht die alten Störungen zu diskriminieren und nur neue Veränderungen in der aktuellen Diagnostik zu berücksichtigen. Anamnestische Angaben durch Angehörige und erstversorgende Ärzte und Sanitäter ergänzten die Einordnung der Symptome. Die klinische Untersuchung der Patienten erfolgte von dem aufnehmenden Arzt und wurde spätestens am Folgetag wiederholt.

3.6.2. Duplexuntersuchung der Carotiden

Alle Patienten der Ischämiegruppe und der Kontrollgruppe wurden von demselben Untersucher mit einem Duplexgerät (HP Sonos 1000, 7 MHz Schallkopf, ab September 2001 Sonos 4500 Fa. Agilent, 7-11 MHz Schallkopf) in liegender Position mit geringer Oberkörperhochlagerung sowie geringer Seitneigung des Kopfes zur Gegenrichtung des zu untersuchenden Gefäßes untersucht. Bei Hinweisen auf eine relevante Stenose erfolgte die Kontrolle mit einem CW- Dopplergerät Oxford, Sonicaid, Vasoflow 4.

Die Untersuchung und Bewertung der Stenosen erfolgte nach üblichen Methoden.^{131 132} Morphologische Veränderungen, die eine relevante Stenose

vermuten ließen, führten ebenfalls zur Doppleruntersuchung. Die Einteilung erfolgte in Stenosen > 60% und > 80% im Verlauf der extracraniellen Anteile der Arteria carotis ipsilateral oder kontralateral zu den aufgrund der Symptome und des CT-Befundes vermuteten ischämischen Areale. Stenosen der Aa. vertebrales wurden bei hochgradigem Befund gewertet.

3.6.3. Angiographie

Es wurde registriert wenn eine Angiographie der hirnversorgenden Gefäße durchgeführt wurde. Diese erfolgte in der Klinik für Diagnostische Radiologie des Städtischen Klinikums Gütersloh in üblicher Technik mittels DSA oder selektiver Darstellung.

3.6.4. Computertomographische Darstellung des Gehirns

Die Durchführung der Computertomographie erfolgte mit einem Spiral-CT der Fa. Phillips, Tomoscan innerhalb von 1 Stunde am Aufnahmetag. Der Befund einer durchgeführten Kontrolluntersuchung wurde zum Nachweis einer frischen Ischämiezone hinzugezogen. Die Auswertung wurde von einem neuroradiologisch erfahrenen Radiologen durchgeführt. Es wurde unterschieden in Nachweis eines frischen, eines alten Infarktes sowie deren Kombination oder einem fehlendem Nachweis. Desweiteren wurde registriert, inwieweit eine sekundäre Einblutung sichtbar war oder keine Untersuchung durchgeführt wurde.

3.6.5. Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Echokardiographien wurden bis September 2001 mit einem Echokardiographiegerät der Fa. Hewlett Packard, Sonos 1000 mit einem 2,5 MHz Schallkopf durchgeführt, seitdem erfolgten die Untersuchungen mit dem Echokardiographiegerät Sonos 4500 der Fa. Phillips (vormals Agilent). Hierbei wurde ein 2,5-5 MHz Schallkopf verwandt. Die Untersuchungen erfolgten von erfahrenen Untersuchern.

Fand sich ein Nachweis eines Aneurysmas im Bereich der linken Hauptkammer, bzw. wurde diese Diagnose in vorliegenden Linksherzkatheteruntersuchungen beschrieben, wurde dies getrennt für Vorder- und Hinterwand notiert. Bei lediglich elektrokardiographischen Zeichen eines linksventrikulären Aneurysma mit persistierenden Hebungen, wurde dies gesondert aufgeführt.¹³³

Bei Patienten mit nachgewiesenem Vorhofflimmern wurde eine Echokardiographie durchgeführt. Die Patienten wurden mit oben genannten

Echokardiographiegeräten von erfahrenen Untersuchern untersucht. Die Größenbestimmung des linken Atriums erfolgte in der M-Mode-Darstellung mit Hilfe der leading-edge-Methode.¹³⁴ Bestimmt wurde der Durchmesser am Ende der Ventrikelsystole, bei der die dorsale Aortenwand ihre größtmögliche anteriore Bewegung durchgeführt hat.¹³⁵ Die Größenangabe erfolgte in mm.

Ein höhergradiges Mitralvitium, d.h. einer Insuffizienz mit einem Schweregrad III oder IV und einer Stenose Schweregrad III wurde in die Wertung aufgenommen. Die Ermittlung der Schweregrade einer Insuffizienz wurde entsprechend einer verbreiteten Methode durch Bestimmung der Regurgitationswolke bestimmt.^{136 137}

Das Ausmaß einer Mitralstenose wurde ermittelt durch die Bestimmung der PHT, bei ausreichender Schallqualität in Ergänzung durch Planimetrie der Mitralklappenöffnungsfläche.^{138 139 140}

3.6.6. Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Am Ende des stationären Aufenthaltes wurde ausgewertet, ob im Rahmen der Emboliequellensuche eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt wurde. Die transthorakal und transösophageal gewonnenen Daten wurden dann bezüglich nachfolgend aufgeführter Kriterien registriert.¹⁴¹

Die technische Durchführung erfolgte ebenfalls von geübten Untersuchern in üblicher Methode in Linksseitenlage mit dem Echokardiographiegerät der Fa. Hewlett Packard, Sonos 1000 und einem biplanen 10 Mhz Schallkopf.¹³⁵ Bei Bedarf wurde Diazepam zur Sedierung verabreicht. Die Untersuchung erfolgte mit Assistenz einer Pflegekraft.

Die echokardiographische Untersuchung umfasste die Suche nach einem offenen Foramen ovale oder einem Vorhofseptumdefekt und wurde als Nachweis oder bei fehlendem Nachweis entsprechend notiert.¹⁴²

Zudem wurde in bekannter Methode spontaner Echokontrast im linken Vorhof registriert.^{143 52} Im üblichen Untersuchungsablauf der transthorakalen und transösophagealen Echokardiographie befand sich auch die gründliche Suche nach Thromben im Bereich des linken Vorhofs, des Vorhofohres und des linken Ventrikels. Ergänzend wurde im Rahmen der transösophagealen Untersuchung die Geschwindigkeit im Eingang des linken Vorhofohres ermittelt. Als Grenzwert wurde eine Geschwindigkeit unterhalb von 20 cm/s angenommen und bei positivem Befund registriert.⁵¹ Alternativ ergaben sich die Registrierungsbefunde "nicht messbar" oder "normale Geschwindigkeit".

Zum Abschluss der transösophagealen Untersuchung wurde die Aorta ascendens, descendens und soweit einsehbar der Aortenbogen auf darstellbare Plaques begutachtet. Fanden sich relevante Plaques, wurde dies als positiver Befund in die Auswertung aufgenommen.⁴⁵

3.7. Gerinnungsdiagnostik

Die Probengewinnung zur Bestimmung der Thromboplastinzeit (TPZ), der aktivierten Thromboplastinzeit (APTT), von Antithrombin III und ProC-Global-Test mit APC-Resistenz erfolgte am liegenden Patienten unmittelbar nach stationärer Aufnahme durch eine venöse Punktion. Das gewonnene Blut wurde in 3 mit Natriumcitrat (0,11mol/l) bestückten 3 ml Coagulation-Röhrchen der Fa. Sarstedt im Mischungsverhältnis 1: 9 gesammelt. Diese Proben wurden unmittelbar nach Eingang im krankenhauseigenen Labor für 10 min mit mindestens 1500 x g zentrifugiert. Aus einem Röhrchen wurde das überstehende Plasma abgehebert und im Gerät der Fa. Behring BCT® untersucht.

3.7.1. TPZ

Zur Bestimmung der TPZ wurde als Reagenz Thromborel S der Fa. Dade Behring verwandt. Die Ergebnisse wurden als Quickwert und als international normalized ratio (INR) ausgegeben. Die verwendeten Normwerte betragen ohne Therapie mit oralen Antikoagulantien 70-130%, bzw. 1,27-0,85.

3.7.2. APTT

Für die Ermittlung der APTT wurde Pathromtin SL der Fa.- Dade Behring benutzt. Die ermittelten Werte wurden in sec. angegeben, der im Hause verwandte Normwert befand sich im Bereich von 26-36 sec.

3.7.3. AT III

AT III wurde mittels dem Berichrom Antithrombin III –Kit von Dade Behring bestimmt. Die Messwerte wurden in % der Norm erstellt, der Normalwert beträgt 72-128%.

3.7.4. ProC-Global-Test

Das Plasma der übrigen zwei Citratblutröhrchen wurde ebenfalls abgehebert und nochmals bei 1500 x g zentrifugiert. Daraufhin wurden die Proben und der Überstand bei -25°C eingefroren. Die weitere Laborbearbeitung zur Bestimmung des ProC-Global-Tests erfolgte in ca. 7-tägigen Abständen. Zur weiteren Verarbeitung wurden die eingefrorenen Proben innerhalb von 10 min bei 37° C aufgetaut und unmittelbar im Anschluss aufgearbeitet.

Zur Testung wurde der ProC-Global-Test der Fa. Dade Behring verwandt. Die Messung erfolgt durch die PTT-Bestimmung mit zuvor durchgeführter Aktivierung durch das Schlangengift Protac® (Agkistrodon contorix) im Verhältnis zu einer PTT-Messung ohne Aktivierung. PCAT (Protein C Activation Time) wurde als Zeit bis zur Gerinnelbildung der vorbehandelten Probe benannt. PCAT/0 ist das Ergebnis der PTT-Messung ohne Aktivierung. Der ermittelte Wert wurde auf ein Standardhumanplasma als Normierte Ratio (NR) unter Berücksichtigung eines Kalibrationsfaktors (KF) bezogen. Chargeneigen war ein Sensitivitätswert, der in die Berechnung des Kalibrationsfaktors einging. Durch das Verhältnis des Sensitivitätswertes des Standardhumanplasmas zu dem Quotienten aus PCAT und PCAT/0 wird dieser Kalibrationsfaktor ermittelt.

$$NR = (PCAT : PCAT/0)_{\text{Prob}} \times KF$$

$$KF = SW / (PCAT : PCAT/0)_{\text{Standardhumanplasma}}$$

Dieser Test ist weitgehend heparinunempfindlich durch den Zusatz des Heparinneutralisators Hexadimethrinbromid und lässt eine Bestimmung bis zu 0,8 U Heparin/ml zu.

Entsprechend der Herstellerempfehlung entsprach ein Wert von 0,8 bis 2,0 der NR einem Normalwert. Unterhalb von diesem Wert wurde eine gezielte Untersuchung auf die Aktivität von Gerinnungsfaktor V mittels Gerinnungsfaktor V-Mangelplasma zur Ermittlung der APC-Resistenz durchgeführt. Hierfür erfolgte die Verdünnung des abgeheberten Patientenplasmas 1+4 mit dem Gerinnungsfaktor V-Mangelplasma der Fa. Dade Behring mit anschließender erneuter Durchführung des ProC-Globaltestes. Werte unterhalb von 0,7 werden als APC-Resistenz gewertet.¹⁴⁴

3.7.5. Diagnostik der Faktor V- Mutation Leiden

Unbehandelte, bereits bei Aufnahme entnommene EDTA-Blutproben (S-Monovette® 2,7 ml der Fa. Sarstedt) von Patienten mit positiver APC-Resistenz (< 0,7 NR) wurden zunächst gesammelt und bei -25°C eingefroren. Die Proben

wurden im Hämostaseologischen Labor (Leiterin Frau Prof. Dr. Kemkes-Mathes) des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen, Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Hämostasiologie (Leiter: Prof. Dr. H. Pralle) untersucht.

Die tiefgefrorenen Proben wurden zunächst aufgetaut und die DNA-Isolierung durchgeführt. Im nächsten Schritt erfolgte eine Multiplex-Amplifikation. Abschließend mußte eine reversible Hybridisierung eingeleitet werden. Hierfür wurde der ThromboType-Kit der Fa. Hain Lifescience verwendet. Die nicht spezifischen Amplifikate wurden entfernt, eine Zugabe eines Streptavidin/Alkalische Phosphatase-Komplexes ergab eine Alkalisch-Phosphatase-vermittelte Farbreaktion. Die entstandenen Farbbanden wurden mittels einer Schablone visuell ausgewertet.

Der Test beruht auf der DNA-STRIP®-Technologie um die molekulargenetische Charakterisierung der Positionen 1691 des Faktor V-Gens und der Position 20210 des Prothrombin-Gens durchzuführen. Entwickelte sich eine Bande des FV-G16091, zeigte dies das Vorhandensein des Wildtyp-Nukleotids (G) an der Position 1691 des Faktor V-Gens. Zudem bestand eine mögliche Bande von FVL-1691A (FV-Leiden). Entwickelte sich hier ein Farbumschlag, ist in der Probe ein mutiertes Nukleotid (A) an der Position 1691 vorhanden. Ist in der gleichen Probe ein Wildtyp nachgewiesen, liegt eine heterozygote Mutation vor. Bei fehlendem Wildtyp steht eine homozygote Mutation fest.

3.8. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch das Institut für Medizinische Informatik, Kommissarischer Leiter Prof. Dr. G. Weiler, der Justus Liebig Universität Gießen.

Neben der deskriptiven Auswertung wurde eine vergleichende Untersuchung der beiden unverbundenen Stichproben „Ischämiegruppe“ und „Kontrollgruppe“ durchgeführt. Zur Untersuchung der Verteilung qualitativer Merkmale in den verschiedenen Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Homogenitätstest angewandt.

Die vergleichende Auswertung der quantitativen Merkmale erfolgte mit dem Mann-Whitney U- Wilcoxon Rang – Summentest (MWUWRST).

Die Signifikanzniveaubestimmung unterlag folgenden Irrtumswahrscheinlichkeiten:

$p = 0,05$ Irrtumswahrscheinlichkeit = 5%

$p = 0,01$ Irrtumswahrscheinlichkeit = 1%

$p = 0,001$ Irrtumswahrscheinlichkeit = 0,1%

Die Konfidenzwahrscheinlichkeit wurde mit $1 - \alpha$ bestimmt. Es wurde $\alpha = 5\%$ zur Bestimmung des 95% Konfidenzintervalls unter der Formel

Mittelwert $\pm 2 \cdot$ Standardabweichung / \sqrt{n} angewandt

4. Ergebnisse

4.1. Gruppencharakterisierung

Die Rekrutierung der Schlaganfallpatienten innerhalb von ca. 12 Monaten ergab 175 Patienten, die den angelegten Kriterien einer cerebralen Ischämie entsprachen. Entsprechend wurden 175 Kontrollpatienten mit den oben genannten Kriterien für Geschlecht und Alter untersucht.

Eine Übersicht bietet nachfolgend aufgeführte Übersichtstabelle.

Übersichtstabelle 1

		Kontrollgruppe				Ischämiegruppe	
		Standardabweichung	Konfidenzintervall			Standardabweichung	Konfidenzintervall
Gesamtzahl	175			175			
weiblich (%)	93 (53)			93 (53)			
Alter (mittel)	73,4	11,3		73,7	11,9		
Alter (Median)	74			75			
BMI (mittel)	26,7	3,82		26	4,72		0,0681
BMI (Median)	26,1			25,5			
RRsys (mittel) mmHg	145	21,5	± 3,3	166	33,5	± 4,9	<0,0001
RRsys (Median) mmHg	140			160			
RRdiast (mittel) mmHg	82	11,9	± 1,8	88	16,8	± 2,5	0,0001
RRdiast (Median) mmHg	80			90			
Diabetes mellitus (%)	38 (20,8)			41 (23,4)			0,31851
Blutzucker (mittel) mg/dl	119,2	43,6	± 6,7	141,3	68,1	± 10,1	<0,0001
Blutzucker (Median) mg/dl	105			124			
Nikotinabusus (%)	29 (22,3)			29 (22,3)			
Triglyceride (mittel) mg/dl	135,6	68,3		153,4	99,1		0,2323
Triglyceride (Median) mg/dl	120			123,5			
Cholesterin (mittel) mg/dl	206	45,5	± 6,7	228	50,16	± 7,4	0,0002
Cholesterin (Median) mg/dl	208			224			
Vorhofflimmern (%)	28 (16)			51 (29,1)			0,00327
KHK (%)	19 (10,9)			27 (15,4)			0,12497
Cerebralischämische Voreignisse (%)	9 (5,1)			48 (27,7)			0,0001

4.1.1. Alter

Die Altersverteilung der Ischämiegruppe kann der Übersichtstabelle 1 entnommen werden. Teilt man die Patienten in verschiedenen Altersgruppen ein, ergibt sich folgende Aufteilung:

Es ergab sich ein zahlenmäßiger Schwerpunkt in den Altersgruppen 70-80 Jahren und 80-90 Jahren. In der Gruppe der 70-80 jährigen Ischämiepatienten wurden 54 Patienten rekrutiert (entsprechend 30,9 %), die Kontrollgruppe ergab 58 Patienten (33,1 %). Die Altersgruppe von 80-90 wies 57 Ischämiepatienten (32,6 %) und 49 (28%) Kontrollpatienten auf. Über 90 Jahre waren 8 Ischämiepatienten (4,6 %)

und 11 Patienten der Kontrollgruppe (6,3%). Unter 50 Jahren fanden sich 6 (3,4%) und 4 (2,3%) Patienten, 50-60 Jahre alt waren 22 (12,6%) Ischämiepatienten sowie 21 (12%) Patienten der Kontrollgruppe. Die Ischämiegruppe der 60-70 jährigen wies 28 (16%), die Kontrollgruppe 32 (18,3%) Teilnehmer auf

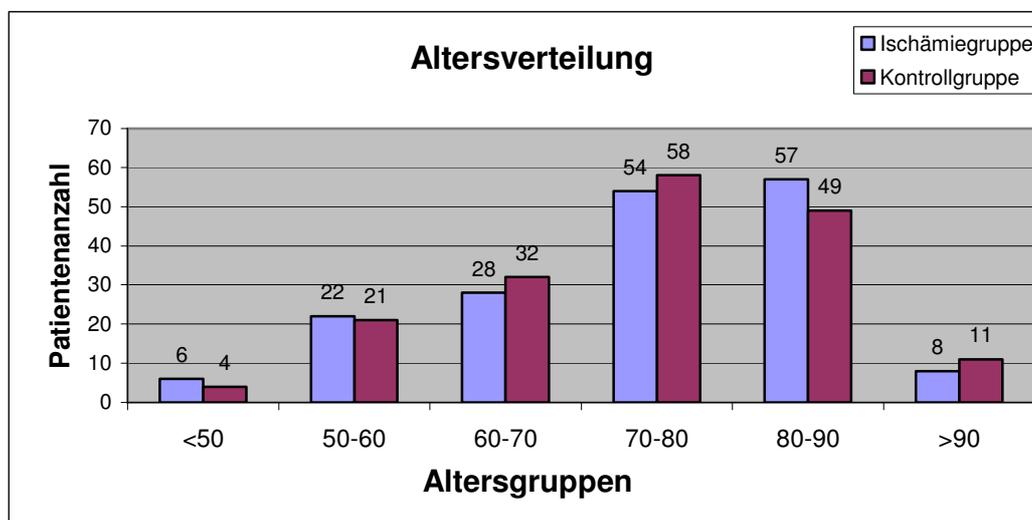


Abb. 1: Altersverteilung beider Gruppen

4.2. Symptome

4.2.1. Zeitspanne von Auftritt der Symptome bis zur Aufnahme der Ischämiepatienten.

Die mittlere Zeitspanne vom Auftritt der Symptome bis zur Krankenhausaufnahme betrug 10,5 Stunden, der Median lag bei 5 Stunden. Die minimal erfasste Zeitspanne war 1 Stunde, maximal 72 Stunden. Die Standardabweichung lag bei 15,01 Stunden.

In den ersten 3 Stunden fanden sich 71 Patienten im Krankenhaus ein (40,6%). Innerhalb von 6 Stunden waren schon 106 Patienten stationär aufgenommen (60,6%), nach 24 Stunden waren es 161 (92%).

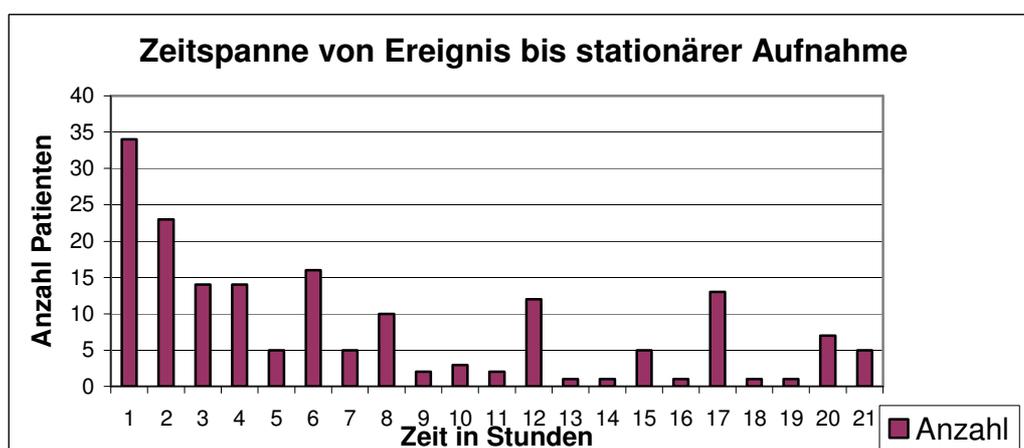


Abb. 2: Zeitspanne zwischen ischämischen Ereignis und Aufnahme

4.2.2. Symptome der Patienten mit cerebraler Ischämie

Es wurden die Symptome einer cerebralen Ischämie registriert. Dies waren Parästhesien, Paresen, Plegien, A- und Dysphasien, Koordinationsstörungen, pathologische Reflexe, sowie Formen einer Bewusstseinsstörung.

60 (34,3%) der Patienten hatten maximal zwei Symptome, 42 (24%) 3 Symptome, 28 (16%) 4 Symptome, 7 Patienten (4%) 5 Symptome und 6 (3,4%) hatten 6 Krankheitserscheinungen.

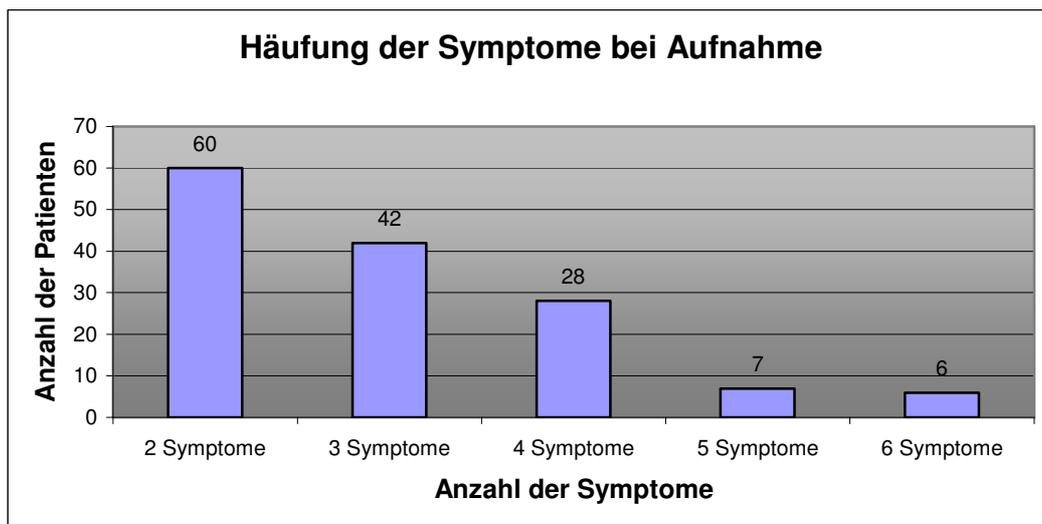


Abb. 3: Anzahl der Symptome bei Aufnahme

4.3. Bildgebene Untersuchungen

4.3.1. Computertomographische Befunde

Bei 174 Patienten der Ischämiegruppe wurde eine cranielle Computertomographie durchgeführt. Bei 65 Patienten wurde kein Infarktnachweis geführt. 64 Patienten hatten Zeichen eines ausschließlich frischen cerebralen ischämischen Infarktes. Weitere 15 Patienten wiesen frische und ältere Infarkte auf. Bei 30 Patienten fanden sich lediglich Zeichen eines älteren Infarktes.

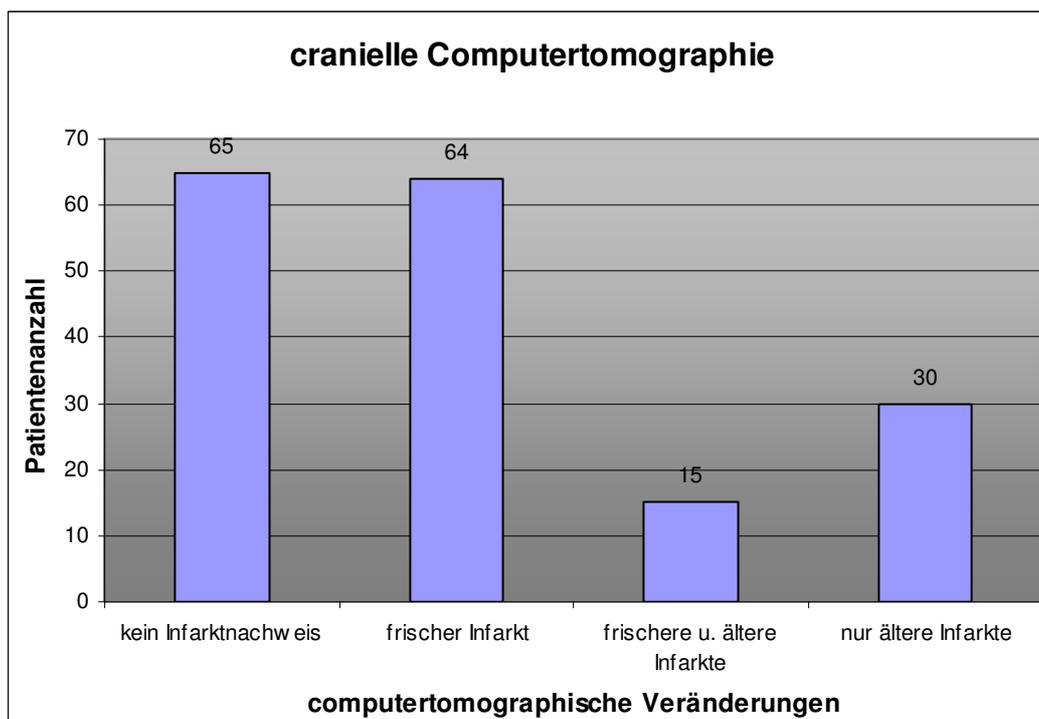


Abb. 4: Befund der computertomographischen Untersuchung des Craniums

4.3.2. Transösophageale Echokardiographiebefunde der Ischämiepatienten bei Vorhofflimmern

51 Patienten der Ischämiegruppe wiesen eine absolute Arrhythmie zumindest intermittierend oder permanent auf. Bei 43 dieser Patienten wurde eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt (84,3%), dies entspricht 24,6% der gesamten Ischämiegruppe.

Ein Thrombusnachweis konnte bei 3 Patienten geführt werden (7%).

Echokardiographischer Spontankontrast stellte sich bei 11 Patienten dar (25,6%).

Ein unauffälliger Befund fand bei 29 Patienten (67,4%).

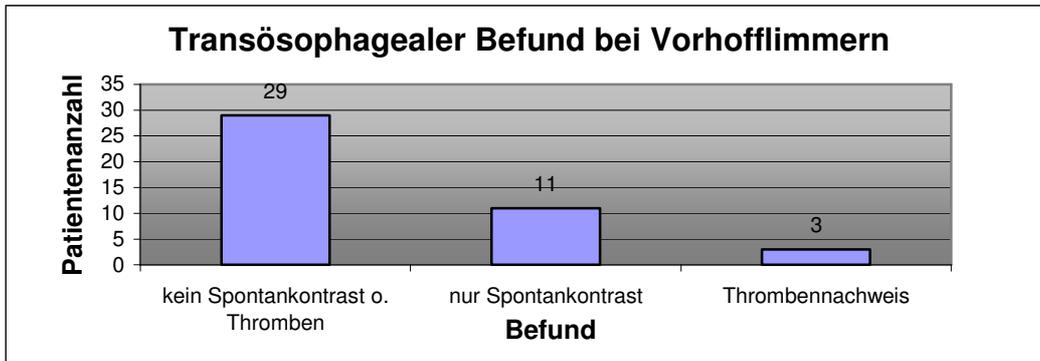


Abb. 5: Transösophagealer Echokardiographiebefund bei Vorhofflimmern

Normale Flussgeschwindigkeiten im linken Vorhof ergaben sich bei 32 der insgesamt verwertbar untersuchten 42 Patienten (76,2%). Bei einem Patienten lag kein verwertbarer Wert vor, 9 der Ischämiepatienten hatten eine erniedrigte Geschwindigkeit (21,4%).

Bei 42 Patienten war eine Aussage über ein persistierendes Foramen ovale möglich. In 10 Fällen wurde ein PFO ermittelt (23,8%)

Die transösophageale Untersuchung der Aorta erbrachte bei 23 Patienten einen positiven Befund für Plaques (54,8%).

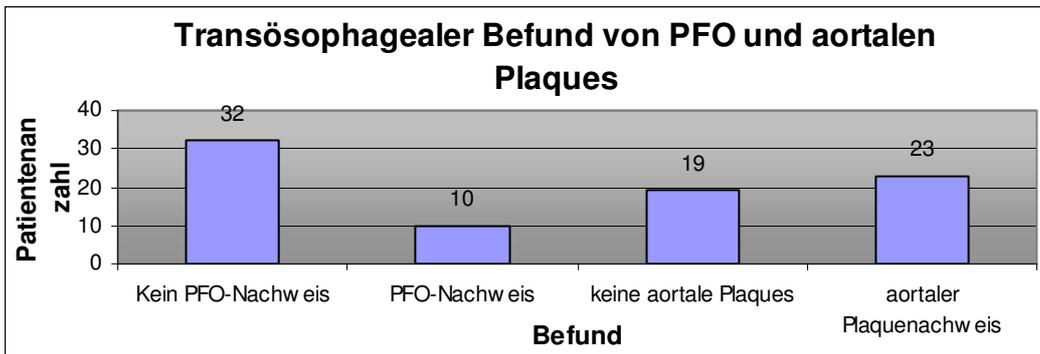


Abb. 6: Ergebnisse der transösophagealen Echokardiographie zum Nachweis eines PFO und aortaler Plaques

4.4. Aufnahmegrund der Kontrollpatienten

Die Aufnahme zu einer Operation erfolgte bei 153 der Kontrollpatienten. Zur primären Diagnostik wurden 3 Patienten aufgenommen, eine Überwachung nach einem Unfall war bei 2 der Kontrollpatienten erfolgt. Bei 15 Patienten lagen sonstige Gründe vor.

4.5. Vergleichende Merkmale

4.5.1. Cerebrale Vorerkrankung

Für alle Patienten lagen anamnestische Angaben über cerebrale Vorerkrankungen vor. 127 Patienten der Ischämiepatienten (72,3%) und 166 der Kontrollpatienten (94,9%) hatten keine cerebralischämischen Vorereignisse. Frühere Ereignisse mit vollständigen reversiblen Beschwerden fanden sich in 30 (17,1%) der Patienten der Ischämiegruppe und 4 der Patienten der Kontrollgruppe (2,3%). 18 (10,3%) Patienten mit anhaltenden Beschwerden können der Ischämiegruppe zugeordnet werden, in der Kontrollgruppe sind dies 5 Patienten (2,9%). Diese Unterschiede waren hochsignifikant mit $p < 0,00001$. Eine Übersicht findet sich in der Übersichtstabelle 1 und der nachstehenden Grafik.

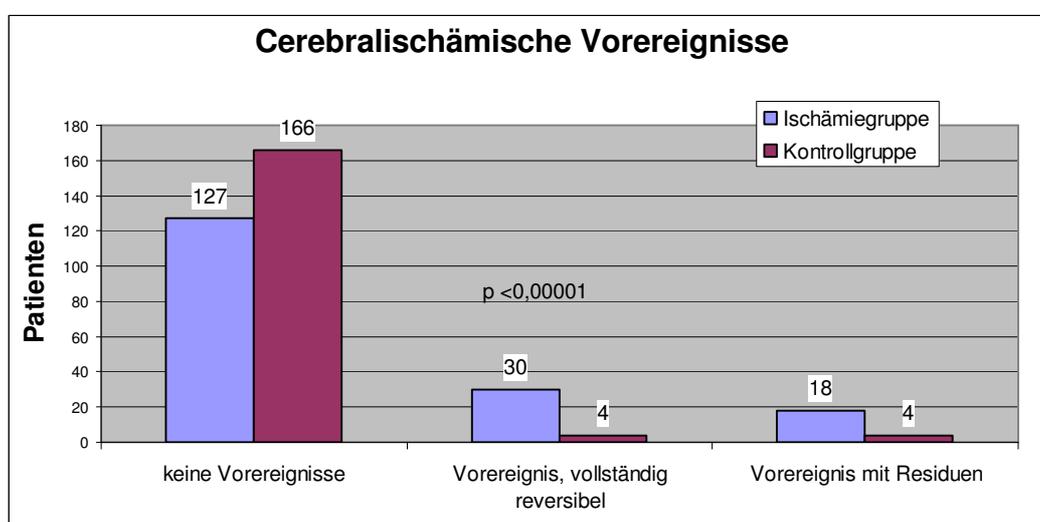


Abb. 7.: Häufung cerebralischämischer Vorereignisse beider Gruppen

4.5.2. KHK

Keine Hinweise für eine koronare Herzerkrankung sind bei 148 (84,6%) Ischämiepatienten und 156 (89,1%) Kontrollpatienten erhoben worden. Ein Myokardinfarkt mit Erhöhung der Creatininkinase wurde bei 10 (5,7%) der Patienten mit cerebraler Ischämie und 7 (4%) Kontrollpatienten beschrieben. Jeweils 12 Patienten (6,9%) hatten eine koronarangiographisch gesicherte KHK, bei 5 Ischämiepatienten (2,9%) gab es hierfür typische EKG-Veränderungen in Verbindung mit Angina pectoris. Diese Unterschiede waren mit einem p-Wert von 0,12497 im χ^2 -Test nicht signifikant.

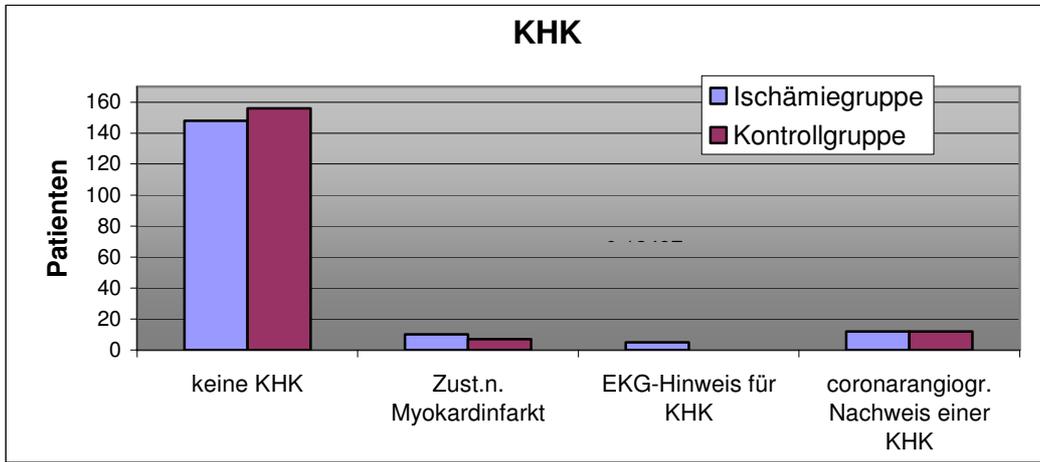


Abb. 8: Nachweis einer KHK

4.5.3. Vorhofflimmern

Für 124 (70,9%) Patienten der Ischämiegruppe ergaben sich keine Hinweise für eine absolute Arrhythmie. 147 Kontrollpatienten (84%) hatten ebenfalls einen durchgängigen Sinusrhythmus.

Eine intermittierende, jedoch zuvor nicht bekannte absolute Arrhythmie lag bei 8 (4,6%) der Ischämiepatienten und 1 (0,6%) der Kontrollpatienten vor. Eine permanente nicht bekannte absolute Arrhythmie fand sich bei 4 Ischämiepatienten (2,3%) und 2 (1,1%) Kontrollpatienten. Für ein intermittierendes und bereits bekanntes Vorhofflimmern ergaben sich jeweils 9 (5,1%) Patienten, eine permanente und bekannte absolute Arrhythmie ließ sich bei 30 (17,1%) Ischämiepatienten und 16 (9,1%) Kontrollpatienten feststellen. Die Unterschiede waren im eingesetzten χ^2 -Test mit $p = 0,015$ signifikant.

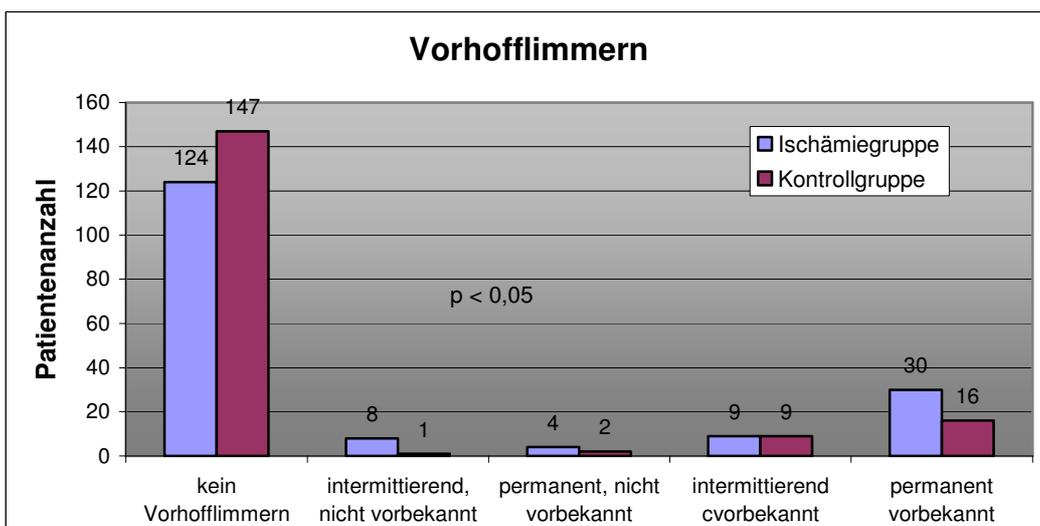


Abb. 9: Aufgliederung von Vorhofflimmern

Fasst man die Patienten mit permanentem oder intermittierendem Vorhofflimmern zusammen, ergeben sich für die Ischämiegruppe 51 (29%) und für die

Kontrollgruppe 28 (16%) Patienten. Dies ergab einen signifikanten Unterschied im χ^2 -Test von $p = 0,00327$.

Untersucht man die Patienten mit Vorhofflimmern hinsichtlich der Häufung cerebralischämischer Vorereignisse hatten 36 der Ischämiepatienten (70,6%) keine Vorereignisse. In der Kontrollgruppe betraf dies 27 Patienten (96,4%). Ein ischämisches Vorereignis ohne Residuen war bei 6 der Ischämiepatienten (11,8%) und 1 Kontrollpatient (3,6%) festzustellen. Residuen fanden sich bei 9 Ischämiepatienten (17,6%) und keinem der Kontrollpatienten. Diese Unterschiede waren im χ^2 -Test mit $p = 0,02$ signifikant.

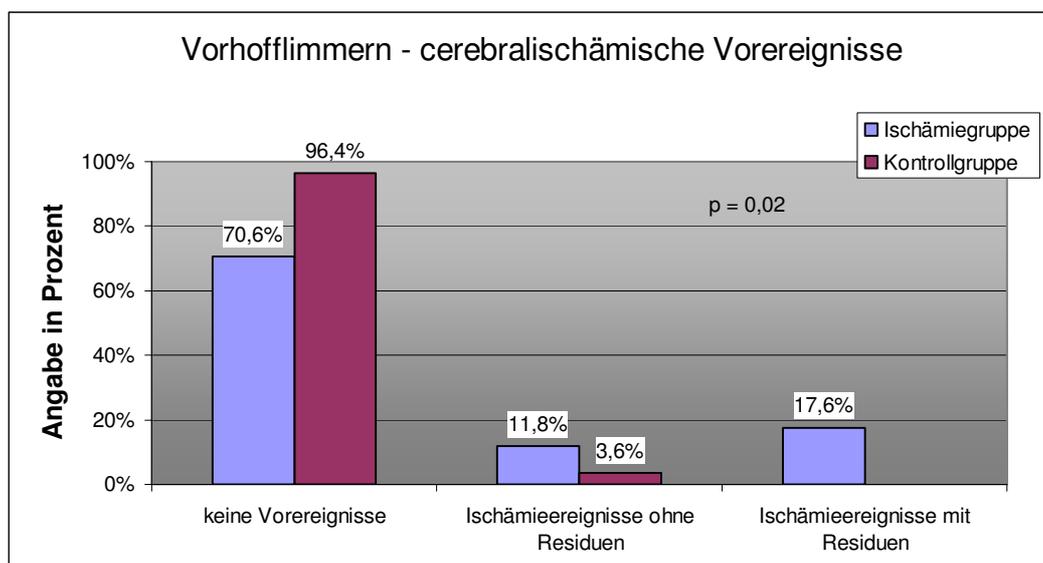


Abb. 10: Häufung cerebralischämischer Ereignisse bei Vorhofflimmern

4.5.4. Periphere arterielle ischämische Ereignisse

158 (90,3%) der Ischämiepatienten sowie 169 (96,6%) der Kontrollpatienten hatten kein peripher arterielles Vorereignis. 9 der Ischämiepatienten (5,1%) und 1 Kontrollpatient (0,6%) hatten ein Ereignis welches konservativ behandelt wurde. Operativ oder interventionell wurden 8 (4,6%) Patienten mit cerebraler Ischämie und 5 (2,9%) der Kontrollpatienten versorgt. Es konnte im χ^2 -Test ein signifikanter Unterschied ($p = 0,02396$) aufgezeigt werden.

4.5.5. Aneurysmata des linken Ventrikels

Es lagen Daten für alle Ischämiepatienten und für 173 Kontrollpatienten vor. Echokardiographische Hinweise für ein Hinterwandaneurysma fanden sich bei 2 Ischämiepatienten (1,1%), für ein Vorderwandaneurysma bei einem Patienten (0,6%). Keiner der Kontrollpatienten war hiervon betroffen. Elektrokardio-

graphische Hinweise sind bei 3 (1,7%) der Ischämiepatienten gefunden worden, sowie bei 1 Kontrollpatienten (0,6 %). 169 (96,6%) bzw. 172 Patienten (99,4%) waren ohne Hinweis auf ein Ventrikelaneurysma. Es ergab sich im χ^2 - Test kein signifikanter Unterschied mit $p = 0,25985$.

4.5.6. Body-Mass-Index

Daten bezüglich des Body-Mass-Index lagen für alle Patienten vor. Die Ergebnisse können der Übersichtstabelle 1 entnommen werden. Im Vergleich mittels des Mann-Whitney U- Wilcoxon Rang-Summentest ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ($p = 0,0681$).

Unterteilt man die Ergebnisse des BMI in Gruppen ergibt sich für ein BMI < 20: 10 (5,7%) der Ischämiepatienten und 1 (0,6%) der Kontrollpatienten. Die weiteren Ergebnisse waren: BMI 20-25: 64 (36,6%), 66 (37,7%), BMI 25-30: 74 (42,3%), 79 (45,1%), BMI 30-35: 22 (12,6%), 22 (12,6%), BMI 35-40: 2 (1,1%), 6 (3,4%) und BMI >40: 3 (1,7%), 1 (0,6%).

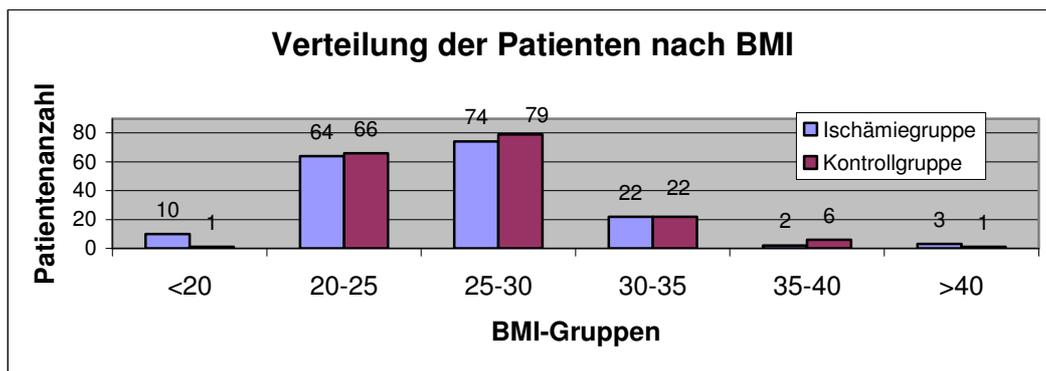


Abb. 11: BMI

4.5.7. Arterielle Hypertonie

Eine arteriellen Hypertonie war bei 127 (72,6%) Patienten der Ischämiegruppe und 114 (65,1%) der Kontrollgruppe vorhanden, kein Hypertonus lag dementsprechend bei 48 (27,4%) und 61 (34,9%) Patienten vor. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant (χ^2 - Test, $p = 0,13347$). Untergliedert man die Patienten mit arterieller Hypertonie in weitere anamnestische Angaben so fanden sich 2 der Ischämiepatienten (1,1%) und 1 Kontrollpatient (0,6%) mit einem arteriellen Hypertonus der weniger als 1 Jahr bekannt war. Bei 113 der Ischämiepatienten (64,6%) und 102 Kontrollpatienten (58,3%) fand sich eine arterielle Hypertonie die länger als ein Jahr vorlag. Ein zuvor nicht bekannter arterieller Hypertonus wurde bei 12 (6,9%) der Ischämiepatienten und 11 (6,3%)

Kontrollpatienten ermittelt. Diese Unterschiede waren statistisch mit $p = 0,47709$ nicht signifikant (χ^2 - Test.)

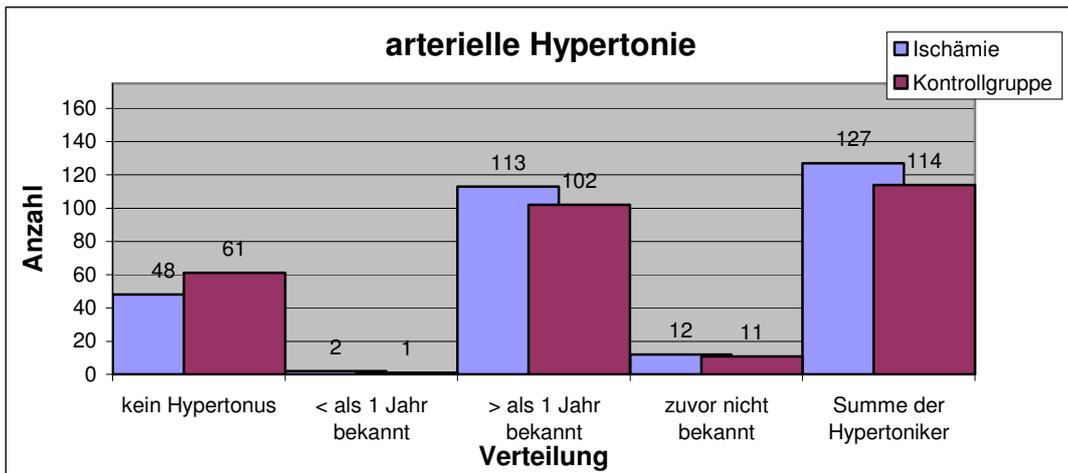


Abb. 12: Arterieller Hypertonus: Häufigkeit und Dauer

4.5.7.1. Behandlung

Von den 127 Ischämiepatienten mit arterieller Hypertonie erhielten 85 Patienten (66,9%) eine antihypertensive Behandlung, in der Kontrollgruppe waren dies 93 Patienten (81,6%). Entsprechend waren 42 Ischämiepatienten (33,1%) und 21 Kontrollpatienten (18,4) unbehandelt. Diese Unterschiede waren mit $p = 0,01224$ signifikant.

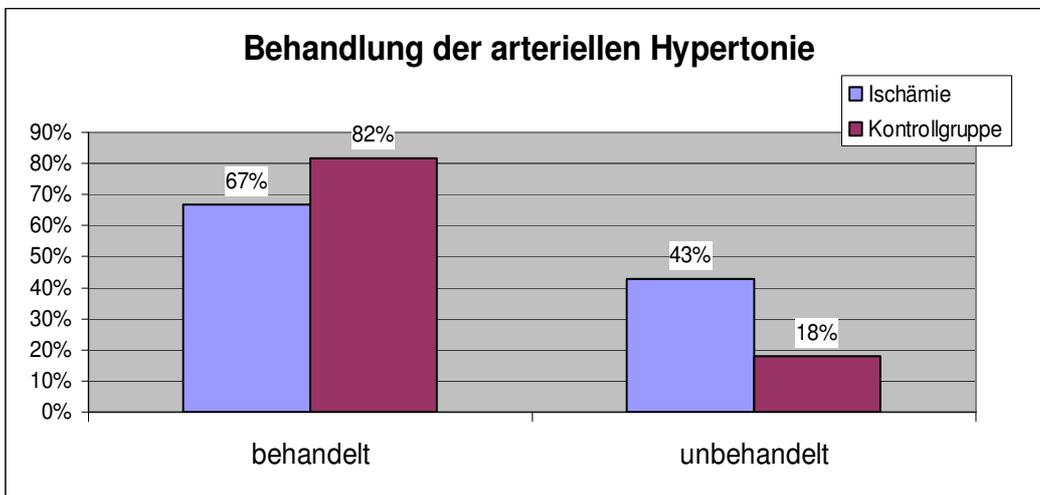


Abb. 13: Darstellung der Behandlungshäufigkeit der Hypertoniker in Prozent

4.5.7.2. Blutdruckwerte

Die Ergebnisse sind ebenfalls der Übersichtstabelle 1 zu entnehmen. Die vorliegenden Unterschiede waren im Mann-Whitney U-Wilcoxon Rangsummentest mit $p < 0,0001$ hochsignifikant.

Die diastolischen Blutdruckergebnisse wiesen ebenfalls hochsignifikante Unterschiede mit $p = 0,0001$ (Mann-Whitney U-Wilcoxon Rangsummentest) auf.

4.5.8. Diabetes mellitus

Angaben über einen Diabetes mellitus lagen bei allen Patienten der Ischämiegruppen und bei 173 Patienten der Kontrollgruppe vor. Kein Diabetes mellitus konnte bei 134 Patienten der Ischämiegruppe (76,6%) und 137 Patienten (79,2%) der Kontrollgruppe ermittelt werden. In 11 Fällen der Ischämiegruppe (6,3%) war ein Diabetes mellitus weniger als 1 Jahr bekannt, für 5 Patienten (2,9%) der Kontrollgruppe traf dies zu. 30 Ischämiepatienten (17,1%) litten bereits bekannterweise länger als ein Jahr an einem Diabetes mellitus, bei 31 Patienten der Kontrollgruppe (17,9%) wurde dies ebenfalls ermittelt. In der Auswertung mit dem χ^2 -Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede mit $p = 0,31851$.

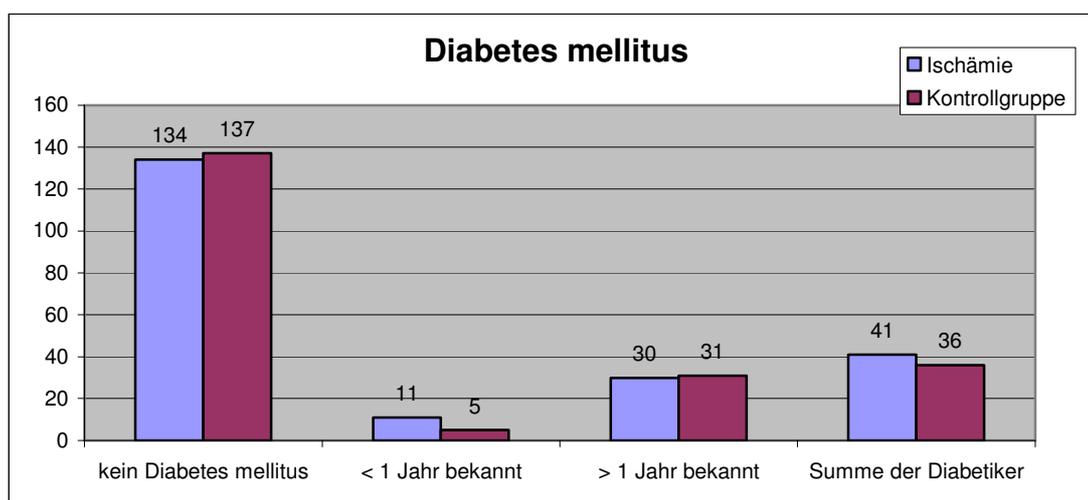


Abb. 14: Diabetes mellitus: Häufung und Dauer

4.5.8.1. Behandlung

In der Gruppe mit cerebraler Ischämie fanden sich 16 Patienten, deren Diabetes mellitus unbehandelt blieb (34,8%). Acht Patienten (17,4%) wurden diätetisch, 13 (28,3%) mittels oraler Antidiabetika und 9 (19,6%) mit Insulintherapie behandelt. Im Vergleich zeigte sich in der Kontrollgruppe ein Trend einer häufigeren Behandlung dar ($p = 0,05205$).

Nicht behandelt wurden 4 Patienten (11,1%), diätetisch 11 (30,6%), unter oraler Therapie standen 9 Patienten (25%) und eine Insulintherapie erhielten 12 Patienten der Kontrollgruppe (33,3%).

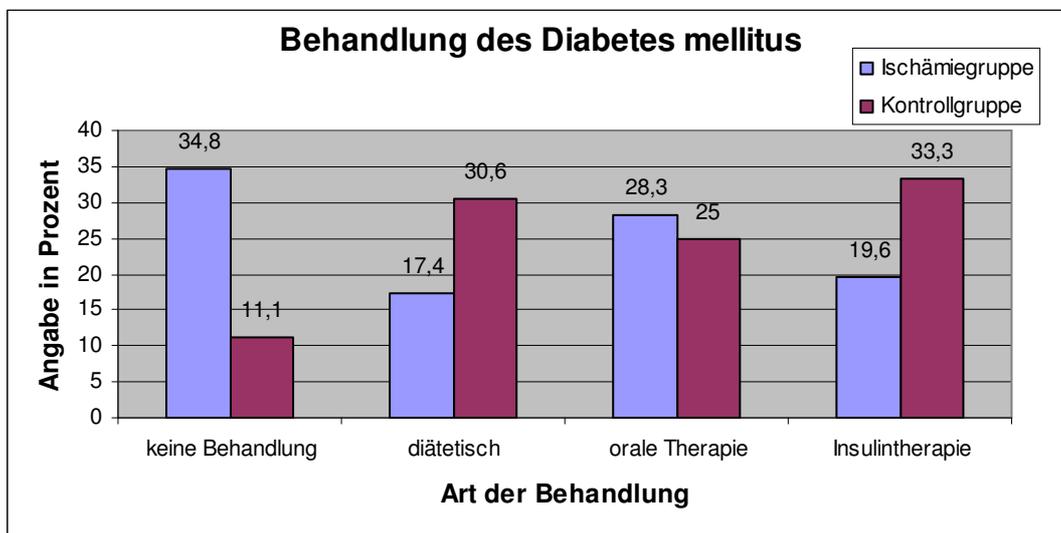


Abb. 15: Art der Behandlung eines Diabetes mellitus

4.5.8.2. Blutzuckerwerte

Die Blutzuckerwerte bei Aufnahme wurde bei allen Patienten erhoben und zeigten in der Auswertung mit dem Mann-Whitney U-Wilcoxon Rangsummentest ein signifikanten Unterschied mit $p < 0,0001$. Die einzelnen Werte können der Übersichtstabelle 1 entnommen werden.

4.5.9. Nikotinkonsum

136 Patienten (77,7 %) der Ischämiegruppe hatten in der Vorgeschichte keinen Nikotinabusus, die gleiche Anzahl fand sich in der Kontrollgruppe. Ein Nikotinabusus war bei 29 (16,6 %) der Ischämiepatienten und 22 (12,6 %) der Kontrollpatienten zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuell vorhanden. Länger als in den letzten 12 Monaten vor stationärer Aufnahme beendeten 7 (4 %) der Ischämiepatienten und 6 Patienten der Kontrollgruppe ihren Nikotinkonsum. Mindestens 10 Jahre liegt die Beendigung des Nikotinabusus bei 3 der Ischämiepatienten (1,7%) und 11 Kontrollpatienten (6,3 %). Diese Unterschiede waren nicht signifikant, im χ^2 - Test ergab sich p mit 0,13225.

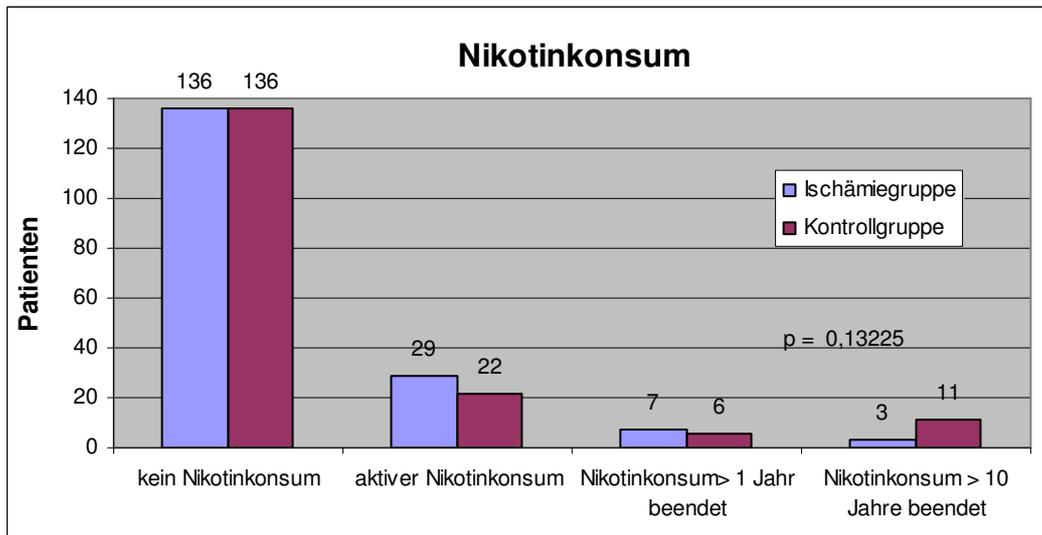


Abb. 16: Nikotinkonsum

4.5.10. Doppler- und Duplexbefunde

Für alle Patienten der Kontroll- und Ischämiegruppe lagen Daten über das Ausmaß einer Stenose von Carotiden und Vertebralarterien im extracraniellen Verlauf vor. 157 (89,7 %) der Ischämiepatienten hatten keine ipsilaterale Stenose der betroffenen cerebralen Seite. In der Kontrollgruppe fanden sich 170 (97,1 %) der untersuchten Patienten ohne Nachweis einer Verengung. Dementsprechend ergab sich ein Stenosenachweis > 60 % bei 18 Ischämiepatienten (10,3 %) und 5 (2,9 %) Kontrollpatienten. Diese Unterschiede waren mit $p = 0,00504$ im χ^2 - Test signifikant.

Von diesen Patienten wiesen 17 Ischämiepatienten eine Stenose >80 % auf (9,7 % aller Ischämiepatienten). In der Kontrollgruppe betraf dies nur 2 Patienten (1,1 % aller Kontrollpatienten). Es fand sich im χ^2 - Test ein hochsignifikanter Unterschied mit $p = 0,0004$.

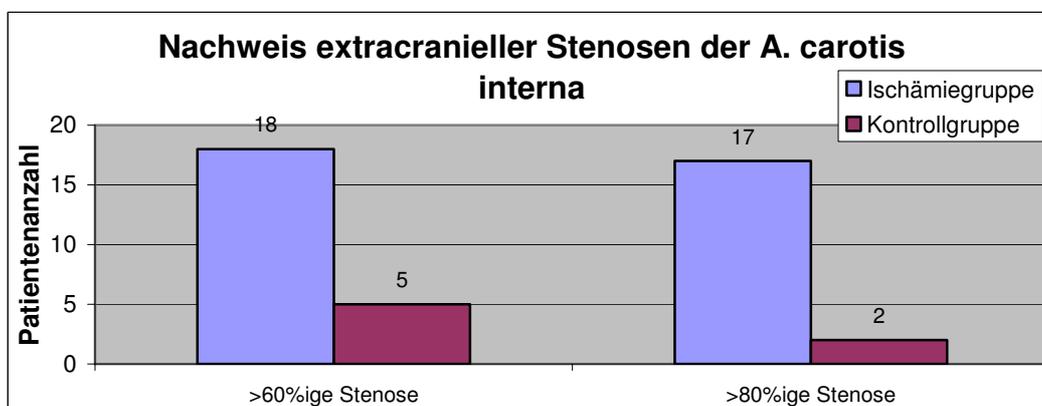


Abb. 17: Häufung extracranieller Stenosen der Carotiden

Auf der kontralateralen Seite konnten bei 13 der Ischämiepatienten eine > 60%ige Stenose ermittelt werden (7,4 %), ein Stenosegrad von 80 % wurde aber nur bei 5 Patienten (2,9 %) gemessen. Zieht man die Untersuchungsergebnisse für die Kontrollgruppe hinzu, ergeben sich im χ^2 – Test hochsignifikante Unterschiede mit $p = 0,00024$. Eine Stenose der Vertebralarterien wurde bei 2 (1,1 %) der Ischämiepatienten und bei keinem Kontrollpatienten diagnostiziert. Dies war mit $p = 0,15611$ nicht signifikant (χ^2 – Test).

4.5.11. Vorhofgröße bei Vorhofflimmern

Bei 48 der Ischämiepatienten mit absoluter Arrhythmie konnte die Vorhofgröße ermittelt werden. Für die 28 Kontrollpatienten mit Nachweis einer intermittierenden oder permanenten absoluten Arrhythmie lagen Angaben vor. Der Mittelwert der Ischämiepatienten betrug 46 mm, in der Kontrollgruppe lag der gemittelte Wert 47,4 mm. Der Median lag bei 45 bzw. 46 mm, die Standardabweichung der Ischämiegruppe lag bei 6,2 mm. Die Kontrollgruppe wies eine Standardabweichung von 5,9 mm auf, signifikante Unterschiede ergaben sich im Mann-Whitney U-Rangsummentest mit $p = 0,3995$ nicht.

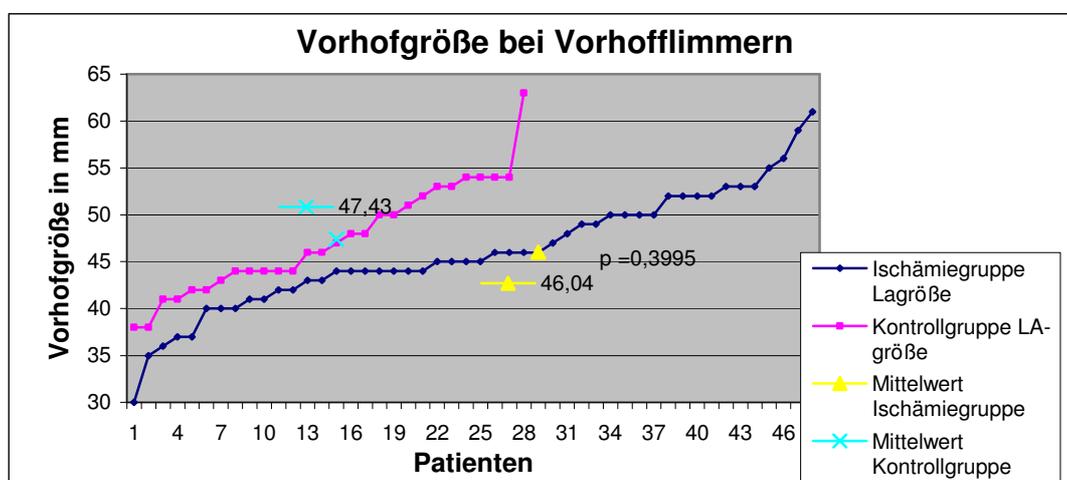


Abb. 18: Vorhof (LA)-Größe bei Vorhofflimmern

4.5.12. Entlassung

Angaben über die weitere Versorgung nach Entlassung lagen für 172 der Ischämiepatienten und für 175 Kontrollpatienten vor. Verstorben sind während der stationären Behandlung 16 (9,3 %) der Patienten mit cerebraler Ischämie und 1 Kontrollpatient. Eine Rückverlegung in ein Pflegeheim erfolgte in 17 Fällen der Ischämiegruppe (9,9 %) und 13 der Kontrollgruppe (7,4 %).

Eine Entlassung in die eigene Wohnung ohne Bedarf einer intensiveren Betreuung erfolgte bei 90 der Ischämiepatienten (52,3 %) und bei 154 (88 %) Kontrollpatienten. Eine intensive pflegerische Betreuung wurde bei 16 (9,3 %) Ischämiepatienten und 5 Kontrollpatienten (2,9 %) notwendig. Eine Verlegung zur Rehabilitation wurde in der Ischämiegruppe bei 32 (18,6 %) und 2 (2,9 %) in der Kontrollgruppe durchgeführt. Eine neue Einweisung in ein Pflegeheim war bei 1 der Ischämiepatienten und bei keinem der Kontrollpatienten notwendig. Die Angaben wiesen im χ^2 -Test signifikante Unterschiede mit $p < 0,00001$ auf.

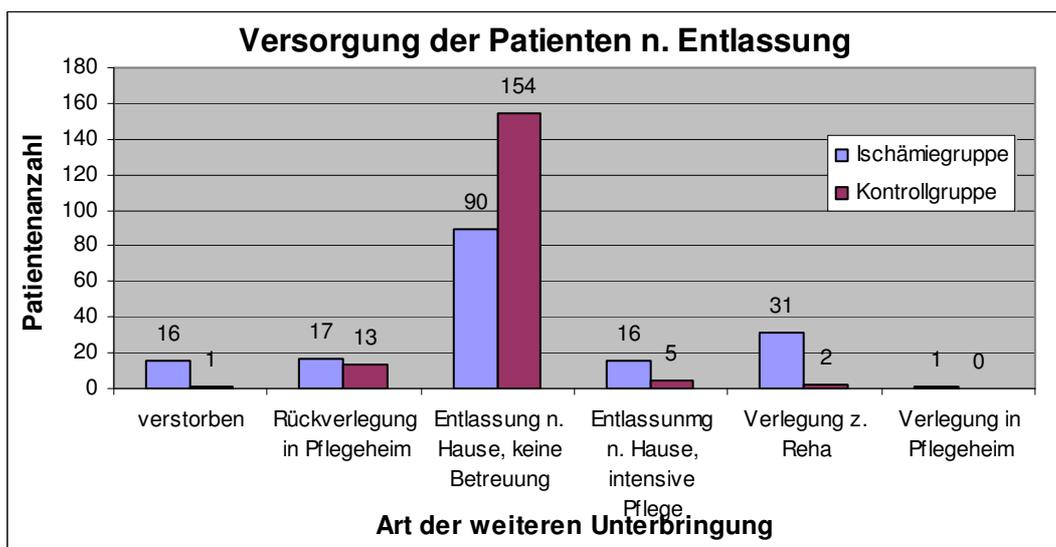


Abb. 19: Darstellung der weiteren Versorgung nach Entlassung

4.5.13. Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Keine Therapie lag bei 100 der Ischämiepatienten (57,1 %) und 128 (73,1 %) der Kontrollpatienten vor. Eine ASS - Medikation lag vor Aufnahme bei 62 der Patienten der Ischämiegruppe (35,4 %) und 33 (18,9 %) der Kontrollgruppe vor. Eine Behandlung mit Ticlopidin oder Clopidogrel fand sich bei 5 (2,9 %) der Ischämiepatienten und einem Kontrollpatienten (0,6 %), eine Marcumarisierung bei 8 (4,6 %) bzw. 13 (7,4 %). Im χ^2 - Test fand sich mit $p = 0,00106$ ein signifikanter Unterschied der Ergebnisse.

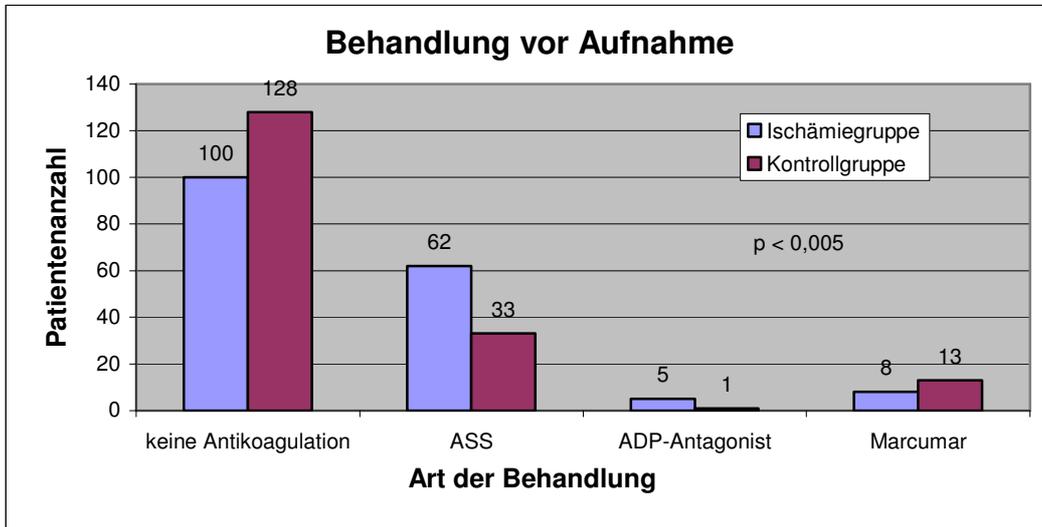


Abb. 20: Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation bei Aufnahme

Vergleicht man die Patienten mit Vorhofflimmern unter dem Gesichtspunkt der vor Aufnahme durchgeführten Therapie zeigte sich bei 21 (41,2 %) der insgesamt 51 Ischämiepatienten, daß keine spezifische Behandlung eingesetzt wurde. Dies betraf auch 11 Patienten der Kontrollgruppe (39,3 %). Eine ASS –Therapie wurde bei 23 Ischämiepatienten (45,1 %) im Gegensatz zu 8 (28,6 %) Kontrollpatienten durchgeführt. Nur bei einem Patient der Ischämiegruppe wurde Clopidogrel eingesetzt, in der Kontrollgruppe fand sich kein Patient. Eine Marcumartherapie konnte bei 6 der Ischämiepatienten (11,8 %) und 9 der Kontrollpatienten (32,1 %) festgestellt werden. Diese Ergebnisse zeigten einen Trend mit dem häufigerem Einsatz von ASS in der Ischämiegruppe und Marcumar in der Kontrollgruppe mit $p = 0,12301$ im χ^2 – Test.

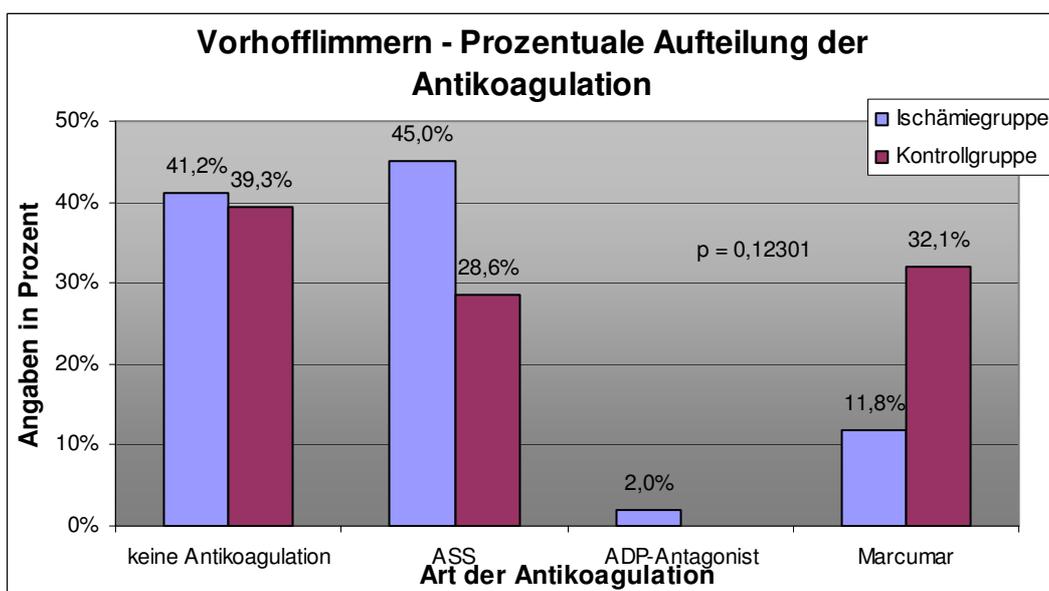


Abb. 21: Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Betrachtet man ausschließlich die Behandlung der Patienten mit cerebrovaskulären Vorereignissen so finden sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,71828$). Keine Therapie wiesen 12 (25 %) Ischämiepatienten und 3 (33,3 %) Kontrollpatienten auf. Eine Medikation mit ASS fand sich bei 30 (62,5 %) Patienten der Ischämiegruppe und bei 6 Patienten (66,7 %) der Kontrollgruppe. Die verbliebenen Patienten der Ischämiegruppe verteilten sich mit 5 Patienten (10,4 %) auf eine Behandlung mit ADP-Antagonisten und 1 Patient (2,1 %) mit Marcumar.

4.5.14. Triglyceride und Cholesterin

Angaben über Triglyceride und Cholesterin lagen bei 174 der Ischämiepatienten und allen Kontrollpatienten vor. Zum Vergleich wurde der Mann-Whitney U-Rangsummentest angewandt und konnte mit $p = 0,0002$ einen hochsignifikanten Unterschied aufzeigen. (Übersichtstabelle)

4.5.15. Gerinnung

4.5.15.1. APTT

Die Ermittlung der APTT aller Patienten erbrachte einen Mittelwert in der Ischämiegruppe mit 29,2 s, die Kontrollgruppe wies einen Wert von 32,8 s auf. Die Standardabweichung lag bei 4,6 s bzw. 6,1 s, der Median bei 29 s und 32 s. Das 95% Konfidenzintervall der Ischämiegruppe betrug $\pm 0,7$, das der Kontrollgruppe $\pm 0,9$ sec. Diese Unterschiede waren im Mann-Whitney U-Rangsummentest mit $p < 0,0001$ hochsignifikant.

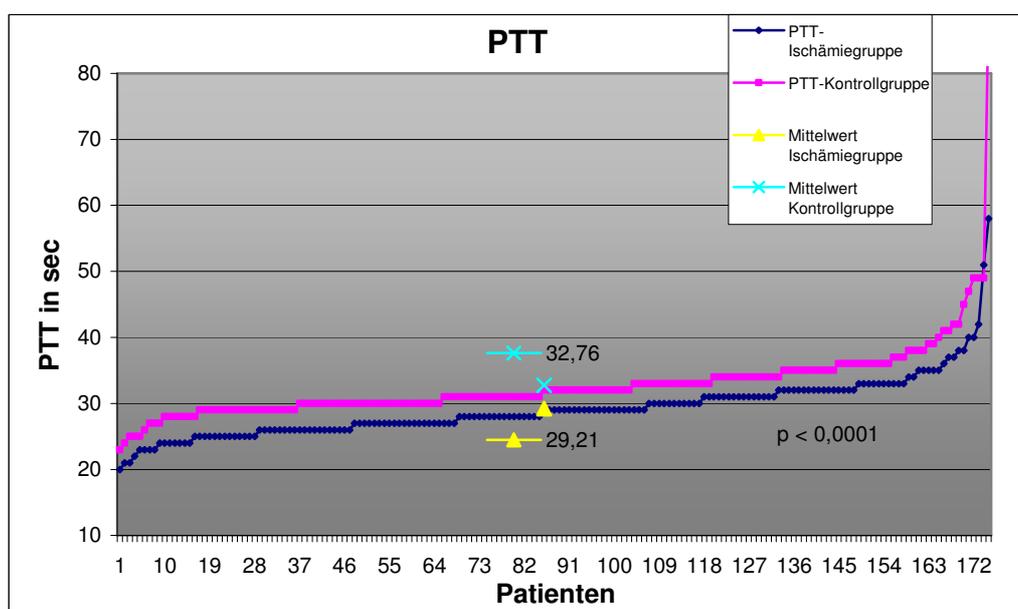


Abb. 22: PTT in Sekunden

4.5.15.2. AT III

In der Auswertung der Antithrombin III Bestimmungen lagen von 153 Ischämiepatienten und 174 Kontrollpatienten Ergebnisse vor. Es ergaben sich im Mann-Whitney U-Rangsummentest mit $p = 0,9220$ keine signifikanten Unterschiede. Der Mittelwert lag in der Ischämiegruppe bei 97,57%, in der Kontrollgruppe bei 96,3% mit einer Standardabweichung von 13,76% respektive 16,34%. Der Median fand sich jeweils bei 97%.

4.5.15.3. Thromboplastinzeitbestimmung

Für alle Patienten lagen Ergebnisse zur Thromboplastinzeitbestimmung vor, die Angaben erfolgten nach Quick und INR. Die Thromboplastinzeitergebnisse nach Quick wiesen für die Ischämiegruppe einen Mittelwert von 89,8% bei einer Standardabweichung von 14,7% und einem Median von 93%. Für die Kontrollgruppe ergab sich ein Mittelwert von 89,6%, die Standardabweichung betrug 13,9%, der Median 92%.

Im Mann-Whitney U-Rangsummentest zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,2774$). Vergleichbare Ergebnisse stellten sich in der Auflistung der INR-Werte dar, es fand sich ein Mittelwert für die Ischämiegruppe von 1,14 entsprechend 1,11 mit einer Standardabweichung von 0,48 und 0,26 für die Kontrollgruppe. Es zeigte sich ebenfalls mit $p = 0,3716$ kein signifikanter Unterschied.

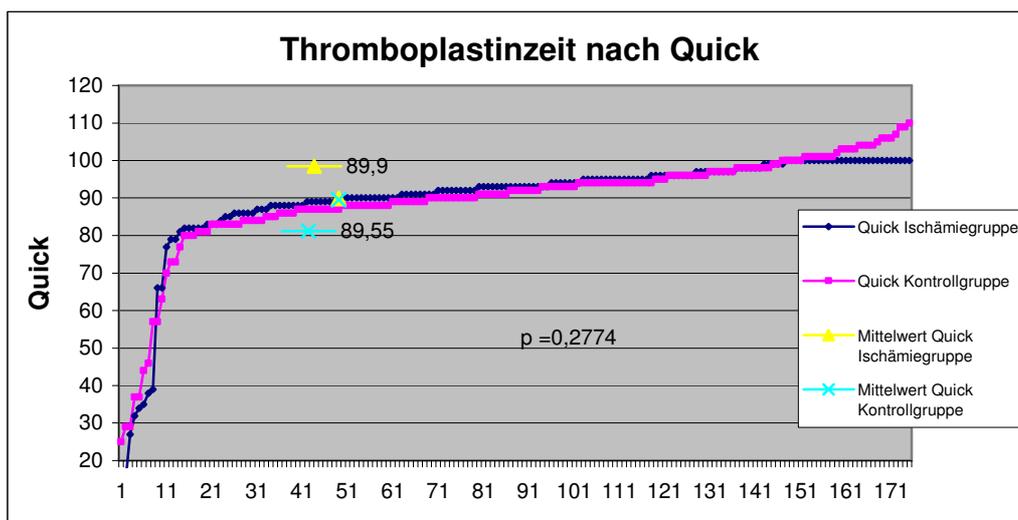


Abb. 23: Darstellung der Thromboplastinzeit nach Quick in Prozent

4.5.15.4. ProC-Globaltest

Für 172 Ischämiepatienten und 175 Kontrollpatienten waren die Ergebnisse des ProC-Globaltests verwertbar. Die weitere Auswertung erfolgte unter Ausschluss der Patienten unter oraler Antikoagulation. Es fanden sich 167 Patienten in der Ischämiegruppe und 168 in der Kontrollgruppe. Der gemittelte Wert der Ischämiegruppe betrug 0,772, für die Kontrollgruppe fand sich ein Wert von 0,935. Die Standardabweichung errechnete sich in der Ischämiegruppe mit 0,177 das 95% Konfidenzintervall mit $\pm 0,027$. In der Kontrollgruppe lag die Standardabweichung bei 0,252 das 95% Konfidenzintervall bei $\pm 0,038$. Der Median lag bei 0,8 bzw. 0,9.

Diese Unterschiede waren mit $p < 0,0001$ im Mann-Whitney U-Rangsummentest hoch signifikant. Diese Unterschiede stellten sich auch unter Berücksichtigung der Patienten unter Antikoagulation dar.

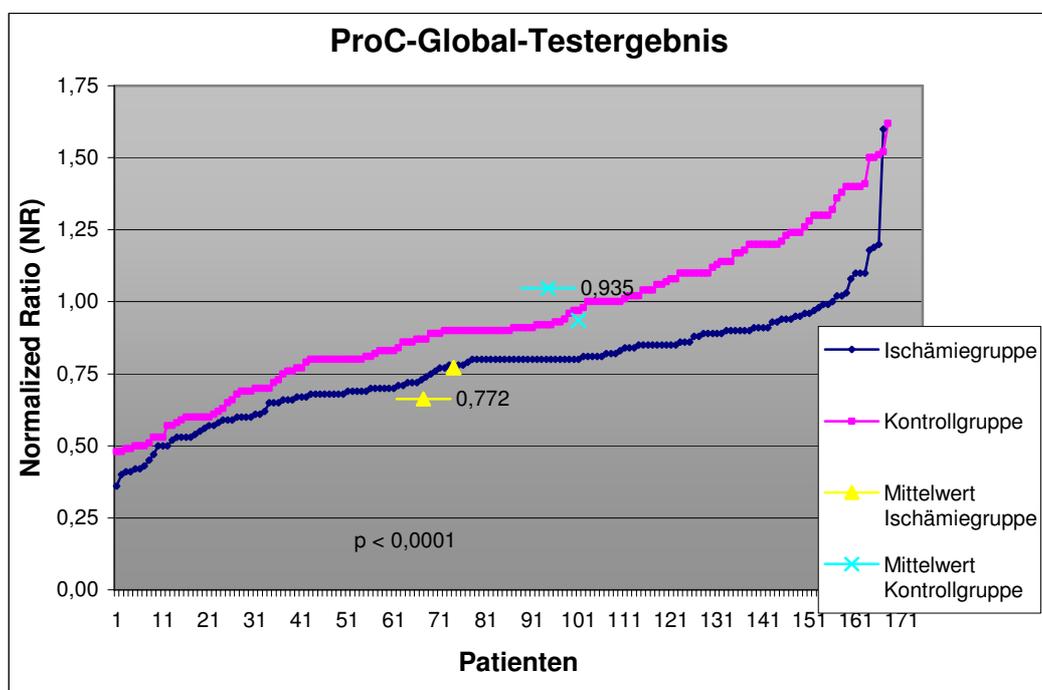


Abb. 24: Pro-C-Globaltest, Darstellung der Normalized Ratio beider Gruppen

Die Ergebnisse wurden unter der Berücksichtigung einer Normwertgrenze von 0,8 ausgewertet. Für die drei nicht bestimmaren Proben wurde bei normalem APC-Resistenztest ein normales Ergebnis angenommen. Es fanden sich in der Ischämiegruppe 91 Patienten im Normalbereich (52%) und 84 Patienten unterhalb des Normwertes (48%). Die Kontrollgruppe wies 130 (74,3%) Patienten im Normbereich und 45 (25,7%) unterhalb dieser Normgrenze auf. In der Auswertung mittels dem χ^2 – Test zeigte sich mit $p = 0,00002$ ein hochsignifikanter Unterschied.

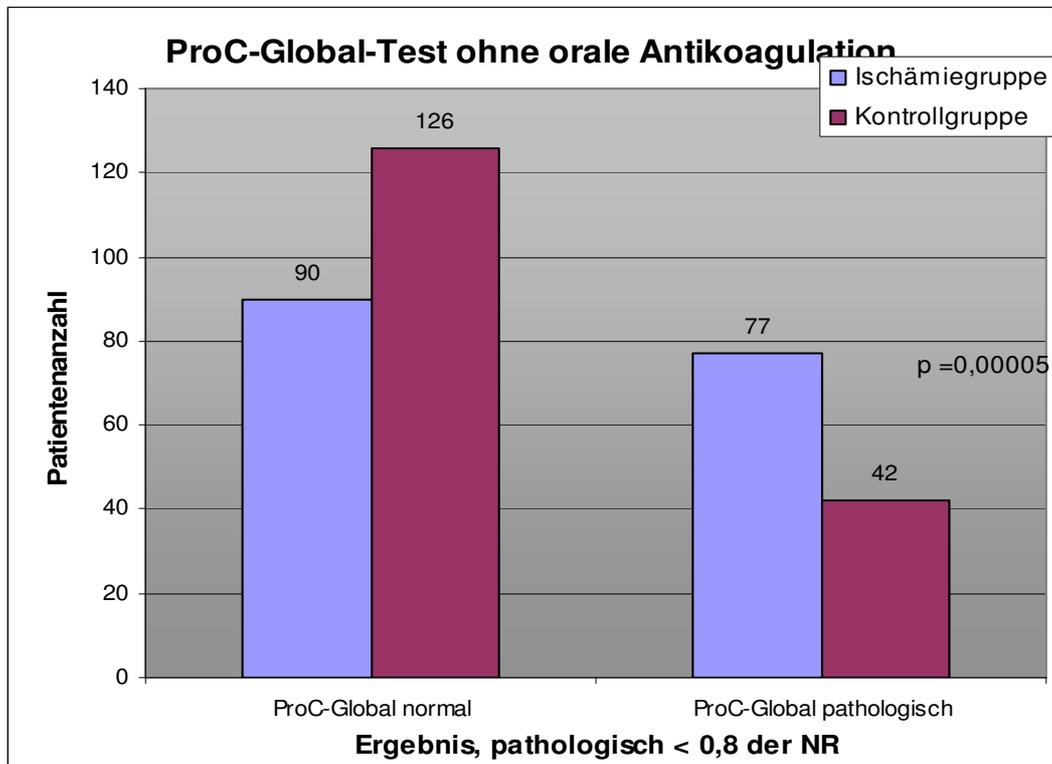


Abb. 25: Ergebnis des Pro-C-Globaltest bei Cut-off der NR von 0,8

Mehrere Gruppen von Patienten wurden angesichts vorhandener anamnestischer Angaben oder Merkmale gesondert ausgewertet. Von 76 Patienten mit Vorhofflimmern lagen Ergebnisse über den durchgeführten ProC-Globaltest vor. Differenziert man die Patienten in Abhängigkeit einer vorhandenen Rhythmusstörung und den Ergebnissen des ProC-Globaltestes, so ergeben sich für 91 Patienten mit Sinusrhythmus ein pathologischer ProC-Globaltest, 180 ohne Nachweis eines Vorhofflimmerns hatten einen normalen Test. Bei intermittierendem, aber nicht vorbekanntem Auftreten der Rhythmusstörung zeigten sich 3 pathologische und 6 normale Test. Permanent, aber nicht vorbekanntes Vorhofflimmern wiesen 4 pathologische und 2 normale Tests auf. Entsprechend konnte man für intermittierend bekanntes Vorhofflimmern jeweils 9 Patienten ausmachen.

In der letzten Gruppe mit permanentem und zuvor bekanntem Vorhofflimmern ergaben sich 19 Patienten mit pathologischem Test und 24 mit normalem ProC-Globaltest. Diese Unterschiede waren im χ^2 – Test mit $p = 0,20587$ nicht signifikant.

Fasst man die Ischämiepatienten hinsichtlich eines Vorhofflimmern zusammen und vergleicht die Häufigkeit eines pathologischen ProC-Globaltests, ergeben sich nur geringe Unterschiede mit $p = 0,41463$ im χ^2 – Test. 56 Patienten ohne

Rhythmusstörungen hatten einen pathologischen Test, 68 wiesen ein normales Ergebnis auf. Die entsprechenden verbliebenen 48 Patienten teilten sich in 25 Patienten mit positivem und 23 mit negativem Test auf.

Untersucht man die Patientengruppen hinsichtlich cerebralischämischer Vorereignisse und eines pathologischen ProC-Globaltestes fanden sich von den 126 Patienten mit pathologischem Test 22 Patienten mit Vorereignissen. 34 Patienten mit einer Anamnese ischämischer Vorfälle wiesen ein normales Laborergebnis auf. Ohne typische Anamnese fanden sich 187 Patienten mit normalem Test und 104 mit pathologischem Ergebnis. Signifikante Unterschiede im χ^2 -Test zeigten sich mit $p = 0,61325$ nicht.

In den transösophagealen Untersuchungen konnte bei 41 der 43 untersuchten Patienten die Flussgeschwindigkeit im linken Vorhofohr bestimmt werden. Bei erniedrigten Flüssen im LAA fanden sich 4 Patienten mit einem pathologischem ProC-Globaltest und 5 mit normalem Laborbefund. Normale Flussgeschwindigkeiten wiesen 8 der Patienten mit pathologischem ProC-Globaltest und 22 mit normalem Laborbefund auf.

Hieraus ergeben sich im Mann-Whitney U-Rangsummentest mit $p = 0,17137$ keine signifikanten Unterschiede.

In der Erhebung der Daten zur Vorgeschichte cerebrovaskulärer Ereignisse wurden diese unter dem Gesichtspunkt eines pathologischen ProC-Globaltests untersucht. 126 Patienten wiesen einen pathologischen Laborbefund auf, für 104 davon fand sich kein Vorereignis. Ein Ereignis ohne Residuen erlitten 12 dieser Patienten. Bei 10 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung noch Residuen festzustellen. Einen normalen Laborbefund wiesen 187 der Patienten ohne Vorereignisse, 21 mit einer stattgehabten cerebralen Ischämie ohne Residuen und 13 mit Residuen auf. Im Mann-Whitney U-Rangsummentest ergab sich mit $p = 0,57317$ keine Signifikanz.

4.5.15.5. APC –Resistenz

Alle Patienten wurden auf das Vorliegen einer APC-Resistenz untersucht. 27 Patienten der Ischämiegruppe wiesen ein Testergebnis $< 0,8$ mit Faktor V-Mangelplasma auf (15,4 %). Davon ergab sich bei 14 Patienten ein Wert unterhalb von 0,7 (8 % der Ischämiepatienten, 51,9 % der Patienten mit einer NR

unter 0,8). In der Kontrollgruppe fanden sich 29 (16,5 %) Patienten mit einem Laborergebnis unterhalb < 0,8 der NR. Ergebnisse unterhalb von 0,7 der NR wiesen 16 (9,1 % der Kontrollgruppe, 55,2 % der Kontrollpatienten mit NR < 0,8) auf. Signifikante Unterschiede ergaben sich im χ^2 -Test mit $p = 0,92916$ nicht.

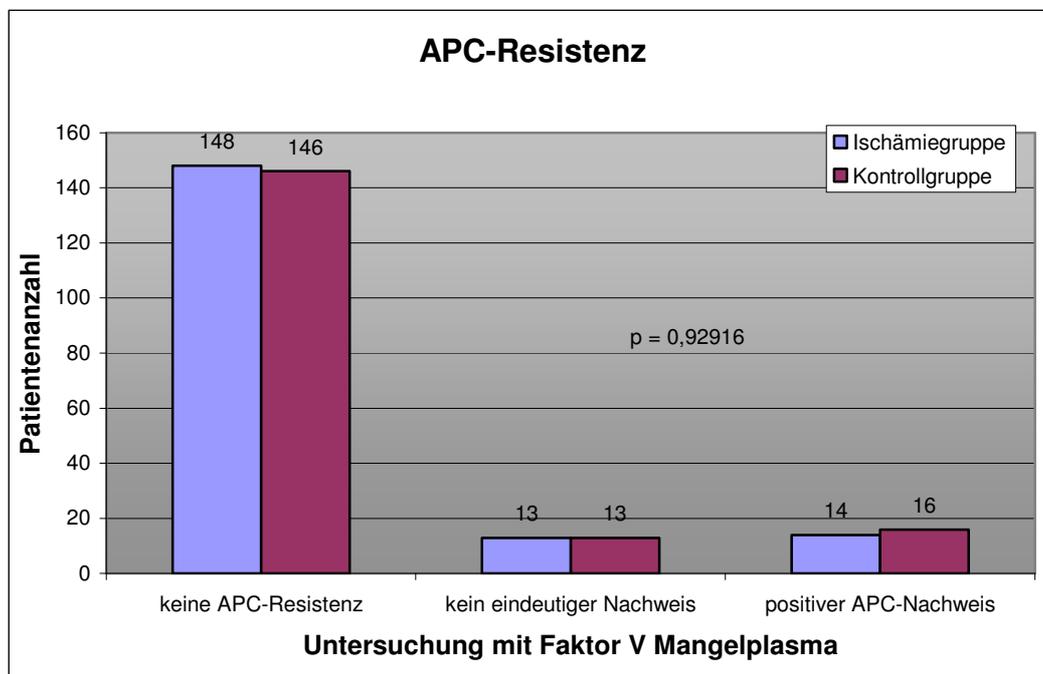


Abb. 26: Ergebnis der APC-Resistenz

4.5.15.6. Faktor V- Mutation

Betrachtet man die Patienten mit pathologischem Wert für APC-Resistenz wurde für 8 der Ischämiepatienten und 15 der Kontrollpatienten ein positives Testergebnis für eine Faktor V- Mutation mittels PCR ermittelt. In der Ischämiegruppe zeigte sich bei 6 dieser Patienten eine Genmutation, wobei bei 10 (5,7%) der Kontrollpatienten ein positives Ergebnis vorlag.

5. Diskussion

5.1. Darstellung der Kontrollgruppe

Die Rekrutierung der Kontrollgruppe erfolgte entsprechend dem Alter der Ischämiegruppe aus dem Patientenklintel der operativen Abteilungen des Krankenhauses. Patienten der Gefäßchirurgie wurden nicht berücksichtigt. Entsprechend den angeführten Kriterien fand keine weitere Vorselektion statt. Damit sollte ein soweit erreichbar mit der Normalbevölkerung vergleichbares Kollektiv gefunden werden. Ein Vergleich mit Kontrollkollektiven anderer

Untersuchungen oder Erhebungen der Parameter in der Bevölkerung kann weitere Aufschlüsse darüber geben.

5.1.1. BMI

Der durchschnittliche BMI der Kontrollgruppe dieser Untersuchung mit 26,68 und einer Standardabweichung von 3,82 entspricht dem in der PROCAM ermittelten BMI der Kontrollgruppe von 26,0, und der Standardabweichung von 3,1.¹⁰⁰ Auch im Monica- Projekt fand sich in der Kontrollgruppe ein mittlerer BMI von 26,9.⁴

5.1.2. Arterielle Hypertonie

Versucht man die Häufung der arteriellen Hypertonie der Kontrollgruppe mit den Populationen verschiedener Studien zu vergleichen, ergeben sich erhebliche Unterschiede.

In der PROCAM-Studie wurde in der Kontrollgruppe lediglich eine Vorgeschichte einer arteriellen Hypertonie bei 6% der Patienten beschrieben.¹⁰⁰

Betrachtet man eine Studie über die Hypertonieprävalenz in verschiedenen Alterstufen zeigt sich eine deutliche Erhöhung in den Altersgruppen der über 60-jährigen mit 30%, bei den über 70-jährigen finden sich bei 40% der untersuchten ein arterieller Hypertonus.¹⁴⁵

Eine deutsche Untersuchung von Einwohnern einer Stadt im Alter > 65 Jahren zeigt eine zunehmende Häufung einer Hypertonie in Abhängigkeit vom Alter.¹⁴⁶

Die Ergebnisse wiesen eine Prävalenz von >50% auf und sind unter Berücksichtigung des mittleren Alters der Kontrollgruppe dieser Untersuchung von 73,38 Jahren und einer Häufung von 65% gut miteinander vergleichbar.

5.1.3. Diabetes mellitus

Die Vergleiche mit anderen Populationen sind auch in der Betrachtung des Diabetes mellitus stark altersabhängig. 20,8% der Kontrollpatienten wiesen einen Diabetes mellitus auf. Zieht man eine deutsche Untersuchung hinzu, zeigt sich eine ähnliche Verteilung bei Patienten im Alter von 70-79 Jahren.¹⁴⁷ In der bereits angeführten PROCAM- Studie findet sich eine Prävalenz für Diabetes mellitus in der Kontrollgruppe von 2,4%. Dies erklärt sich aber durch ein mittleres Alter von 44,7 Jahren und einer möglichen Vorselektion von Teilnehmern mit erniedrigtem Risikoprofil.³

5.1.4. KHK

1984 wurde in einer Untersuchung von Rokey et al. die Prävalenz einer KHK bei Patienten mit einem apoplektischen Insult in der Kontrollgruppe mit 7% ermittelt.¹⁴⁸ Dies entspricht der Größenordnung des erhobenen Wertes von 10,9% der Kontrollgruppe in dieser Untersuchung.

5.1.5. Vorhofflimmern

16% der Kontrollpatienten hatten während des stationären Aufenthaltes oder anamnestisch Vorhofflimmern. Dies erscheint im Vergleich mit einer britischen Untersuchung von 1422 Patienten im Alter > 65 Jahren hoch. Dort wurde eine durchschnittliche Prävalenz von 5,4% ermittelt, Patienten im Alter > 85 Jahre wiesen in 8,1% der Fälle ein Vorhofflimmern auf.¹⁴⁹ Der Unterschied zu unserer Untersuchung lässt sich durch die alleinige Registrierung eines zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Ambulanz vorhandenen Vorhofflimmerns erklären. In der Kontrollgruppe fanden sich 9,1% der Patienten mit einem aktuellen Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Zudem zeigt eine weitere Studie von Feinberg et al., daß die Inzidenz von Vorhofflimmern im Alter deutlich zunimmt. Im Mittel betrug die Inzidenz 5,9%.¹⁵⁰ In einer weiteren longitudinalen Untersuchung fand sich ein kontinuierlicher Anstieg der Häufigkeit eines Vorhofflimmerns mit zunehmendem Alter. Patienten > 70 Jahre wiesen eine Inzidenz von 9,7% auf.¹⁵¹

5.1.6. Cholesterin

Der Vergleich der gemessenen Serumcholesterinwerte der Kontrollgruppe von 206mg/dl mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen zeigte gering niedrigere Werte als in der PROCAM-Studie mit einem Mittelwert von 219,2 mg/dl. Ein Serumkonzentrationswert von >250 mg/dl wurde in 16% der PROCAM-Studienteilnehmer erreicht, in der Kontrollgruppe waren dies 14,9% der Patienten.³

5.1.7. Carotisstenose

Der Nachweis einer Carotisstenose mit einem Stenosegrad > 60% erfolgte in der Kontrollgruppe bei 2,9% der Patienten. Colgan et al. und O'Leary et al. verwandten einen Grenzwert von >50%. Es wurden in 4% respektive 7% der untersuchten Personen eine Stenose >50% ermittelt.^{132 152}

5.1.8. Faktor V-Mutation

Die ermittelte Häufigkeit einer Faktor V-Mutation von 5,7% der Kontrollgruppe weist eine gute Übereinstimmung mit der Erhebung von Ridker et al. auf. Dort ergab sich ein positiver Nachweis bei 5,2% einer kaukasischen Population.¹¹⁸

5.1.9. Zusammenfassung

Auffällig in der untersuchten Gruppe ist ein hohes Durchschnittsalter von 73,4 Jahren. Dies vermindert die Auswahl der zur Verfügung stehenden Studien. Fasst man jedoch die aufgeführten Kriterien unter Berücksichtigung der Altersunterschiede zusammen, so kann man eine gute Übereinstimmung mit den erhobenen Daten der Kontrollgruppe feststellen.

5.2. Darstellung der Ischämiegruppe

Die Verteilung des Alters in der untersuchten Gruppe entspricht nicht der Altersstruktur der Procainstudie. Die Daten des Monica-Projekts sind durch Aufgliederung in verschiedenen Altersgruppen besser vergleichbar.^{3 4}

Im Vergleich mit kürzlich publizierten Daten zeigt sich das Ischämiekollektiv mit einem Median von 75 Jahren entsprechend einer Erhebung von Schlaganfallpatienten, die in Baden Württemberg akut versorgt wurden. Dort fand sich bei Aufnahme in einer internistischen Abteilung ein Median von 77 Jahren. Die Geschlechtsverteilung dieser Erhebung deckt sich mit den Ergebnissen der Ischämiegruppe mit einem Anteil von 53% weiblicher Patienten.¹⁵³

5.2.1. BMI

Die Betrachtung der Patienten hinsichtlich des BMI zeigt eine Übereinstimmung mit einer Untersuchung von Grau aus dem Jahre 2001. Dort fanden sich 15,3% der Patienten mit einem BMI > 30 und 44,8% mit einem BMI zwischen 25 und 30.²³ Die untersuchte Ischämiegruppe weist diesbezüglich fast deckungsgleiche Ergebnisse auf. In der Gruppe mit einem BMI > 30 fanden sich 15,4%, zwischen 25 und 30 lagen 42,3%.

5.2.2. Arterielle Hypertonie

Die Ischämiegruppe wies in 72,6% der Fälle einen arteriellen Hypertonus auf. Auch hier ist im Vergleich mit anderen Untersuchungen die Studie von Grau et al. hinsichtlich der Altersverteilung mit einem durchschnittlichen Alter von 65,9 Jahren ähnlich. Dort wurde bei 66% der Patienten ein Hypertonus festgestellt.

Zieht man die dortigen Kriterien mit einer oberen Normgrenze von 160/90 mmHg in Betracht, so kann man entsprechend der Grenzwerte der Ischämiegruppe von 140/90 mmHg eine höhere Rate erklären.²³ Die Untersuchung des Erlangen Stroke Projekt (ESPro) unterschied sich von der hier untersuchten Studienpopulation durch einen Grenzwert von 160/95mmHg zur Feststellung einer arteriellen Hypertonie. Bei fast gleichem Altersdurchschnitt könnte dies der Grund für die niedrigere Rate an Hypertonikern von 55% in dieser großen Studie sein.¹⁵⁴

Die Ergebnisse der Untersuchung von Habscheid et al. in Baden Württemberg sind entsprechend der Häufigkeit unserer Untersuchung eines art. Hypertonus in der Ischämiegruppe.¹⁵³

5.2.3. Diabetes mellitus

Der Vergleich der Häufigkeit von Diabetes in der ESPro- Untersuchung mit den in unserer Ischämiegruppe gewonnenen Daten zeigt eine weitgehende Übereinstimmung. In der Ischämiegruppe hatten 23,4% der Patienten einen Nachweis eines Diabetes mellitus. In der Studie aus Erlangen waren dies 25%, die German Stroke Data Bank ermittelte eine Häufung von 28,5%.^{154 23}

5.2.4. KHK

Hinweise für eine koronare Herzkrankheit wurden in der Ischämiegruppe bei 25,4% der Patienten gefunden, in der German Stroke Data Bank wiesen 24% der Patienten eine KHK auf.²³ In Abhängigkeit der Intensität der Diagnostik ergeben sich deutlich höhere Prävalenzen bei Patienten mit einem cerebralischämischen Ereignis. 1984 wurde in einer kleinen Gruppe durch intensive, teilweiser invasive Suche eine KHK-Prävalenz von 58% ermittelt. Angesicht der angelegten Kriterien zur Ermittlung einer KHK bei den Ischämiepatienten erscheinen die gewonnenen Ergebnisse gut vereinbar mit den Daten der German Stroke Data Bank.

5.2.5. Vorhofflimmern

Vorhofflimmern wurde in unserer Ischämiegruppe in 29% in permanenter oder intermittierender Form nachgewiesen. Die Daten liegen in gleichem Größenbereich der Stroke Data Bank mit 26% und der bereits angeführten Untersuchung von Schlaganfallpatienten in Baden Württemberg mit 27,6%.^{23 153}

5.2.6. Symptomatik

Die Anzahl der Symptome zum Zeitpunkt der Aufnahme verdeutlicht die Schwere der Erkrankung der in der Notaufnahme behandelten Patienten. 142 Patienten wiesen zwei und mehr eindeutige Symptome auf, wovon Parästhesien und Paresen führend waren. Auch war eine hohe Rate an Koordinationsstörungen zu verzeichnen. Dies führt, zieht man die TOAST- Kriterien zur Einschätzung heran, zur Beurteilung einer hohen Anzahl von lakunären Syndromen.¹²⁸

5.2.7. Klinisches Ausmaß und Auswirkung der cerebralen Ischämie

In ca. 45% der Fälle fand sich computertomographisch ein frischer ischämischer Infarkt. Man kann aufgrund einer hohen Anzahl ausschließlich bei Aufnahme angefertigter Computertomographien eine höhere Rate an apoplektischen Insulten annehmen, da bereits viele der Patienten innerhalb der ersten 6 Stunden nach Auftreten der Symptome untersucht wurden. Verstorben sind 9,3% der Patienten während des stationären Aufenthaltes.

Das Kriterium der weiteren Betreuung nach Entlassung der erkrankten Patienten spiegelt ebenfalls die Häufigkeit eines Schlaganfalls mit bleibenden Ausfällen wider. Zählt man noch die Patienten mit einem verschlechterten Zustand hinzu, die einer Rehabilitationsbehandlung oder einer intensiveren pflegerischer Betreuung bedurften, ergeben sich zumindest 37,2% der Patienten mit einer nach Entlassung anhaltenden Symptomatik.

5.2.8. Cholesterin

Die Ischämiegruppe wies bei 94 Patienten (53,7%) ein Cholesterin > 250mg/dl auf. Die Studie von Grau ergab bei einem postulierten Grenzwert > 250 mg/dl eine Häufung von 35,3% und ist bei fehlender Aufschlüsselung von Untergruppen nicht vergleichbar. Vergleicht man den Mittelwert der Ischämiegruppe mit den Ergebnissen einer Fall-Kontroll-Studie von Hachinski et al. so ergibt sich eine gute Übereinstimmung bei einem mittleren Wert von 228,1 mg/dl in der Ischämiegruppe und 232 mg/dl in der angeführten Studie.¹⁵⁵

5.2.9. Carotisstenose

Die Untersuchungen der Carotisstenosen der Patienten der Ischämiegruppe weisen mit 10,3% im Vergleich zur German Stroke Data Bank eine niedrige Häufung auf. Dort fand man bei 20,9% der Patienten eine signifikante Stenose. Es ist nicht eindeutig zu klären, ob dieser Unterschied nur auf die in der Studie festgelegte

unterschiedliche Grenze des Stenosegrades von 50% in der Stroke Data Bank und 60% in unserer Ischämiegruppe zurückzuführen ist. Die Untersuchung von Petty et al. in der 16% der Patienten als Ursache eines Schlaganfalls eine Stenose > 50% aufwies, zeigt eine geringere Häufung als die Studie von Grau et al.²⁰ Eine deutliche Abweichung unserer Ergebnisse von diesen Studien lässt sich nicht ableiten.

5.2.10. Vorhofthromben

Es gibt nur wenige Angaben zur Häufigkeit von Thromben im linken Vorhof oder Vorhofohr bei Vorhofflimmern in einem Kollektiv mit erlittenem Schlaganfall oder nachgewiesener Embolie. Eine vergleichbare Untersuchung mit 77 Patienten mit einem mittleren Alter von 76,9 Jahren stellte Okura et al. vor. Dort wurden in 10% der Fälle transösophageal Thromben diagnostiziert.¹⁵⁶ In der untersuchten Ischämiegruppe wiesen 7% der Patienten mit Vorhofflimmern linksatriale Thromben auf

5.2.11. Zusammenfassung

Die vergleichende Betrachtung der gewonnenen Daten mit vorliegenden Untersuchungen erscheint aufgrund der vielfältig angelegten Kriterien der Risikofaktoren mit unterschiedlichen Grenzwerten nur eingeschränkt möglich. Die angeführten Studien weisen eine ähnliche Verteilung von Alter, Geschlecht, Rasse und Lebensraum auf. Das Kollektiv der Ischämiegruppe entspricht anhand der aufgeführten Ergebnisse bestimmter Risikofaktoren in vielen Punkten diesen Untersuchungen. Es zeigt sich in der Betrachtung eine mindestens 45%ige Quote an Patienten mit einem abgelaufenen apoplektischen Insult.

5.3. Vergleich der Ischämiegruppe mit der Kontrollgruppe

5.3.1. BMI

Fanden sich wie bereits zuvor beschrieben gute vergleichbare Daten hinsichtlich des BMI zu anderen Studienpopulationen, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede des BMI bei Ischämie und Kontrollgruppe.

5.3.2. Arterielle Hypertonie

Es zeigte sich in beiden Gruppen kein Unterschied in der Häufigkeit eines arteriellen Hypertonus. Betrachtet man jedoch die Daten der Behandlung eines art. Hypertonus genauer, stellt man fest, dass sich deutliche Unterschiede

hinsichtlich der Behandlung und der erhobenen Werte ergeben. Die Ischämiepatienten wurden signifikant seltener therapiert, dies mag sich im Vergleich zur Kontrollgruppe in den signifikant erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruckwerten widerspiegeln.

5.3.3. Diabetes mellitus

Analog zur Behandlung der arteriellen Hypertonie sind auch die Diabetiker der Kontrollgruppe trendweise häufiger behandelt. Die Anzahl der an Diabetes mellitus erkrankten bleibt ohne relevanten Unterschied. Die Nüchternblutzuckerwerte der beiden Patientengruppen unterscheiden sich erheblich und verdeutlichen den Stellenwert des Diabetes mellitus und dessen Behandlung in der Entstehung einer cerebralen Ischämie.

5.3.4. Vorhofflimmern

Vorhofflimmern trat bei den Ischämiepatienten signifikant häufiger auf als bei den Kontrollpatienten. Gleiches zeigte sich auch in der Auswertung der Patienten mit Vorhofflimmern und einem bereits erlebten cerebral ischämischen Ereignis. Dies bestätigt die Bedeutung dieser Rhythmusstörung als Ursache für embolische Ereignisse.

5.3.5. pAVK und KHK

Trotz der kleinen Fallzahl zeigte auch der signifikante Unterschied in der Häufigkeit einer pAVK den Zusammenhang zwischen cerebralischämischen Ereignissen und peripherer Ischämie. Andererseits waren eine KHK oder ein Aneurysma des linken Ventrikels nicht häufiger nachzuweisen.

5.3.6. Cerebralischämische Vorereignisse

In der Ischämiegruppe findet sich eine signifikante Häufung bereits erlebter cerebralischämischer Ereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies spiegelt das bekannte erhöhte Risiko wider, nach einem Vorereignis ein Zweitereignis zu erleiden. So fand sich in einer 1995 veröffentlichte Studie an über 2500 Patienten eine jährliche Schlaganfallrate von 3,6% nach zuvor erlittener TIA.¹⁵⁷

5.3.7. Doppler- und Duplexbefunde

In der Untersuchung der Stenosegrade der Carotiden konnte auch in dieser Untersuchung aufgezeigt werden, daß es eine Häufung von Stenosen der Art. carotis interna bei Schlaganfall oder eine TIA gibt.

5.3.8. Behandlung mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern

Es fanden sich vermehrt Patienten mit der Therapie von ASS, eines ADP-Antagonisten oder von Phenprocoumon in der Ischämiegruppe. Auffällig ist jedoch ein trendweiser häufiger Einsatz von ASS bei Patienten mit Vorhofflimmern in der Ischämiegruppe im Gegensatz zur häufigeren oralen Antikoagulation der Kontrollpatienten. Im Vergleich beider Gruppen erscheint die Therapie in der Ischämiegruppe nicht den vorhandenen Empfehlungen zu entsprechen. Solche Unterschiede wurden bereits in einer Untersuchung über den Umfang einer oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern aufgezeigt.¹⁵⁸

5.3.9. Blutfette

In der Untersuchung der Blutfette konnte ein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen festgestellt werden. Die Ischämiegruppe wies deutlich höhere Werte auf. In großen Studien wurde bereits erhöhtes Serumcholesterin als Risikofaktor festgestellt. Für die Höhe der Triglyceride fanden sich diese Ergebnisse nicht.

5.3.10. Gerinnung

Man kann bei den erhobenen Gerinnungsparametern keine Unterschiede in den ermittelten Thromboplastinzeiten und den Antithrombin III- Konzentrationen nachweisen. Im Gegensatz hierzu fanden sich hochsignifikant niedrigere Werte in der Ischämiegruppe bei den Bestimmungen der partiellen Thromboplastinzeit. Ein ähnlicher Hinweis für eine erhöhte Koagulabilität fanden Meyer et al. in einem Kollektiv übergewichtiger Hypertoniker.¹⁵⁹

5.3.10.1. APC-Resistenz

Die Untersuchung wies keine Unterschiede im Nachweis einer APC-Resistenz mittels des angewandten ProC-Globaltest unter Einsatz von Faktor V-Mangelplasma auf. Dies bestätigt eine Untersuchung von Cushman et al. an einer älteren Population die ebenfalls keine Unterschiede feststellen konnte.¹²³

5.3.10.2. Faktor V-Mutation

Die Untersuchung der Faktor V-Mutation zeigte, daß bei den Ischämiepatienten mit positiver APC-Resistenz in 6 der 8 untersuchten Fälle eine Mutation nachweisbar war. Die niedrige Rate der untersuchten Ischämiepatienten läßt eine eindeutige Aussage jedoch nicht zu. Die Inzidenz der Faktor V-Mutation der Kontrollgruppe entsprach vergleichbaren Untersuchungspopulationen.¹¹⁸

5.3.10.3. ProC-Globaltest

Hochsignifikante Ergebnisse mit erniedrigten Werten in der Ischämiegruppe fanden sich im ProC-Globaltest. Für den Test ist eine hohe Sensitivität für einen Protein C Mangel und Faktor V-Leiden beschrieben. Die Sensitivität für Protein S ist mit 79% niedriger.

Die Ergebnisse des ProC-Globaltests zeigen bei fehlendem Unterschied der APC-Resistenz, dass in der Gruppe der Patienten mit cerebralen Ischämien ein prokoagulatorischer Zustand vorliegt, der nicht in einer Faktor V-Mutation oder einer Resistenz von Faktor V gegenüber aktiviertem Protein C begründet ist. Es ergibt sich keine Abhängigkeit von einem vormals durchgemachten cerebral ischämischen Ereignis oder einer absoluten Arrhythmie.

Davon unabhängig beschreibt der Test einen Zustand, dessen Ursache im Protein C-System liegt und das Risiko, eine cerebrale Ischämie zu erleiden, erhöht. Tracy et al. beschrieb 1999 in einer prospektiven Studie erhöhte Spiegel von Faktor VIII als Risikofaktor für Schlaganfall, KHK und Tod durch cardiovaskuläre Ereignisse bei älteren Frauen.¹⁶⁰

Unterstützt wird dieses Ergebnis durch eine Untersuchung, die erhöhte Konzentrationen von Faktor VIII als Risikofaktor für venöse Thrombosen identifizierte.¹⁶¹

Eine Beeinflussung des Ergebnisses einer APC-Resistenz durch Faktor VIII wurde von Mathonnet et al. 1996 beschrieben. Er konnte eine niedrigere APC-Ratio bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen nachweisen. Zudem fanden sich erhöhte Faktor VIII-Spiegel. Durch Zugabe von Faktor V-Mangelplasma konnte dieser Effekt minimiert werden und eine Angleichung der APC-Ratio festgestellt werden.¹⁶²

Faktor VIII ist ein Akutphase- Protein. Bei entzündlichen Prozessen ist ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen. Bei erhöhten Konzentrationen steigt auch die prokoagulatorische Wirkung. In Untersuchungen über den Einfluss von Faktor VIII bei venösen Thrombosen konnte jedoch von O'Donnell et al. und in der

Arbeit von Kamphuisen et al. nachgewiesen werden, dass in den untersuchten Patientengruppen die Erhöhung von Faktor VIII unabhängig von einer Akutphasereaktion nachzuweisen war.^{163 164}

In einer Untersuchung über die Wertigkeit eines Screeningtests des Protein C-Systems stellten Dati et al. 1997 fest, dass erhöhte Faktor VIII- Spiegel im Rahmen einer Akutphasereaktion einerseits den ProC- Globaltest positiv werden lassen können, andererseits aber unabhängig davon eine Hyperkoagulabilität aufgedeckt können.¹⁶⁵ Ohne Zusammenhang mit erhöhten Faktor VIII-Konzentrationen wiesen Kemkes-Matthes im Jahr 1999 und Toulon 2000 nach, dass eine verminderte Reaktion auf den ProC-Global-Test ein unabhängiger Risikofaktor für venöse Thrombosen sein kann.^{125 127}

Die vorliegende Untersuchung legt den Schluss nahe, dass noch unbekannte Einflüsse oder Störungen im Protein C-System verantwortlich für einen prokoagulatorischen Zustand im Rahmen einer cerebralen Ischämie sind. Faktor VIII sowie C-reaktives Protein wurden in dieser Untersuchung nicht bestimmt. Dies limitiert die Aussagefähigkeit hinsichtlich der Beeinflussung der Testergebnisse durch erhöhte Faktor VIII-Spiegel und einer Akutphasereaktion. Dennoch kann man zu der Aussage kommen, dass die Patienten mit cerebralen Ischämien sich von einem Kontrollkollektiv hinsichtlich des Ergebnisses des ProC-Globaltests unterscheiden. Dieser Test beschreibt einen prokoagulatorischen Zustand zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme.

Es ist nicht geklärt ob diese Unterschiede in einem Risikokollektiv auch vor einem ischämischen Ereignis vorliegen. Welche Faktoren im Einzelnen diesen prokoagulatorischen Zustand bewirken ist ebenso nicht geklärt und bedarf weiteren Untersuchungen. Hierbei ist insbesondere auf andere Parameter für akut entzündliche Reaktionen und damit verbundene Veränderungen der Konzentration von Faktor VIII zu achten.

Die Untersuchung zeigt aber auf, dass eine Bestimmung des Zustands des Protein C-Systems durch den ProC-Globaltest, unmittelbar nach dem Ereignis einer cerebralen Ischämie, auf eine Veränderung der plasmatischen Gerinnung zum Zeitpunkt des Schlaganfalls hinweist.

Eine genauere Bestimmung der beeinflussenden Faktoren und des Zeitpunktes des Auftretens könnte eine spezifischere Therapie und ggf. Prophylaxe ermöglichen. Eine gezielte Therapie zur Beeinflussung des Protein C-Systems wäre ein Ziel einer solchen Differenzierung. Zudem besteht die Möglichkeit einer Risikostratifizierung und einer dem jeweiligen Risiko angepassten Behandlung.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Verteilung verschiedener Risikofaktoren in einem Kollektiv mit cerebraler Ischämie in einem Krankenhaus der Regelversorgung untersucht. Ein besonderes Augenmerk lag auf der Untersuchung des Protein C-Systems als mögliche Einflussgröße für die Entstehung cerebraler Ischämien.

Neben der Erfassung vieler bereits bekannter Risikofaktoren wurde der ProC-Globaltest genutzt, um Veränderungen im Protein C-System zu erfassen.

Ziel war es zunächst, Unterschiede in den Risikofaktoren im Vergleich zu bereits bekannten Studienpopulationen aufzuzeigen, sowie direkte Unterschiede zu einem Vergleichskollektiv zu untersuchen. In einem Zeitraum von 12 Monaten wurden alle Patienten mit Zeichen einer cerebralen Ischämie erfasst. Neben der Erhebung anamnestischer Daten, erfolgte die Bestimmung üblicher Kreislaufparameter, die duplexsonographische Untersuchung der Carotiden, sowie die echokardiographische Grössenbestimmung des linken Vorhofs bei Vorhofflimmern. Laborchemisch wurde neben der Bestimmung von Blutglucose, Cholesterin und Triglyceride auch die Prothrombinzeit nach Quick und die aPTT untersucht.

Die Untersuchung mittels des ProC-Globaltests sollte offenlegen, ob bei Patienten mit cerebraler Ischämie Hinweise auf eine APC-Resistenz bzw. pathologische Veränderungen des Protein-C-Systems vorliegen. Hierzu wurden die gleichen Daten bei einem nach Alter und Geschlecht gematchten Kollektiv ohne thromboembolische Erkrankung erhoben.

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Das hier beobachtete Patientenkollektiv von 175 Patienten mit cerebraler Ischämie ist hinsichtlich der Risikofaktoren gut vergleichbar mit einer Reihe anderer Untersuchungen.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergeben sich signifikant ($p < 0,0001$) erhöhte Werte des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Ebenfalls trifft dies auf die gemessenen Blutzucker- und Cholesterinwerte ($p < 0,0001$ bzw. $p < 0,0002$) zu.

Der BMI war in der Ischämiegruppe mit $p < 0,0681$ nicht signifikant erhöht.

Es fand sich bei den Patienten mit cerebraler Ischämie im Vergleich zur Kontrollgruppe eine unzureichende Behandlung der arteriellen Hypertonie, des Diabetes mellitus und einer absoluten Arrhythmie.

Die Untersuchung der Carotiden konnte mit $p = 0,00504$ eine Häufung von Stenosen $>60\%$ in der Ischämiegruppe nachweisen. Die Vorhofgröße war bei beiden Gruppen gleich ($p = 0,3995$).

Mit einem Ergebnis von $p < 0,0001$ fand sich ein signifikanter Unterschied des eingesetzten ProC-Globaltests in der Patientengruppe mit cerebraler Ischämie im Gegensatz zu der Kontrollgruppe. Der ProC-Globaltest lag bei den Patienten mit cerebraler Ischämie im pathologischen Bereich ($0,772 \pm 0,177$ vs $0,935 \pm 0,252$; $p < 0,0001$). Zum Zeitpunkt der cerebralen Ischämie liegt damit eine Veränderung der plasmatischen Gerinnung vor. Die Untersuchung der APC-Resistenz zeigte in beiden Gruppen mit $p = 0,92916$ keinen Unterschied. Die Ergebnisse des eingesetzten Screening- Tests zur Erfassung des Protein-C-Systems weisen auf einen prokoagulatorischen Zustand der Patienten der Ischämiegruppe hin. Die pathophysiologische Ursache hierfür ist bisher nicht geklärt. Ob und in welchem Ausmaß eine Akutphasereaktion für cerebrale Ischämien ursächlich ist, bedarf weiteren Untersuchungen.

Der Nachweis einer Störung des Protein C-Systems ist durch den Einsatz eines einfach anzuwendenden Testes möglich. Damit gelingt eine zusätzliche Beschreibung des Risikoprofils. Die weitere Klärung der Einflussfaktoren und die Evaluierung eines pathologischen ProC-Globaltestes als prospektiver Risikofaktor sind erforderlich. Möglicherweise eignet sich der ProC-Globaltest zur weiteren Risikoabschätzung für thrombembolische Ereignisse, um die medikamentöse Primär- und Sekundärprävention optimieren zu können.

Summary

In this paper we examined different risk factors in a collective of patients with cerebral ischemia in a district hospital. A special focus was on the investigation of the protein C-system as a possible measurable variable for the emergence of cerebral ischemia.

Apart from the collection of many already well-known risk factors ProC-Global-test was used, in order to seize changes in the protein C-system. Primary goal was to point out differences in the risk factors compared with already well-known study populations as well as to examine direct differences to a comparison collective.

In a period of 12 months all patients with diagnose of cerebral ischemia were assessed. Apart from the collection of the personal medical history of each, we also collected circulation parameters, investigated the carotid arteries with duplex ultrasound and took echocardiographic measurements of the left atrium in case of atrial fibrillation.

Laboratory measurable risk factors of atherosclerosis such as blood glucose levels, cholesterol and triglycerids were examined. The coagulation system testing included prothrombintime and aPTT.

The investigation by using the ProC-Global-test should reveal whether patients with cerebral ischemia are referring to an APC resistance and whether pathological changes of the protein C system are present. For this purpose we raised the same data in a matched collective (matched in age and sex) without thrombembolic illness.

The results can be summarized as follows: The observed patient collective (175 patients) with cerebral ischemia is well comparable regarding the risk factors with a number of other investigations. In the comparison to the control group we found significantly ($p < 0.0001$) increased values of systolic and diastolic blood pressure. Likewise this applies to the measured blood sugar and cholesterol levels ($p < 0.0001$ and $p < 0.0002$). The BMI was not significantly higher in the ischemia group ($p < 0.0681$). The investigation of the carotid arteries could prove an amassment of stenosis $>60\%$ ($p = 0.00504$) in the ischemia group. The atrial size was similar in both groups ($p = 0.3995$).

The results of the ProC-Global-test were significant lower in the group of the patients with cerebral ischemia (0.772 ± 0.177 vs. $0.935 \pm 0,252$; $p < 0.0001$).

At the time of the cerebral ischemia an alteration in the plasmatic arm of coagulation system is present. The investigation of the APC resistance did not show a difference in both groups ($p = 0.92916$). The results of the assigned screening test for the protein C system refer to a procoagulatoric condition in the ischemia group. The pathophysiological cause for this difference is not clarified so far. The influence of an acute-phase-reaction can not be estimated, further investigations are needed.

It is possible to proof a change in the protein C-system by ProC-Global-test as a simple methodical tool. Thus an additional description of the risk profile is possible. Further clarifying of the influence factors and the evaluation of a pathological ProC- Global- test as a prospective risk factor is necessary. Possibly the ProC-Globaltesting is suitable for further evaluation of the risk for thrombembolic events, in order to optimize the medicamentous primary and secondary prevention.

7. Literatur

¹ National Center for Health Statistics.

Health United States 1995. Hyattsville, Md: Public Health Service

² Kolominsky-Rabas P.L., Sarti C., Heuschmann P.U., Graf C., Siemonsen S., Neundoerfer B., Katalinic A., Lang E., Gassmann K.-G., Ritter v. Stockert T.

A prospective community-based study of stroke in Germany-The Erlangen Stroke Project (ESPro)

Incidence and case fatality at 1,3 and 12 months

Stroke 1998; 29: 2501-2506

³ Berger K., Schulte H., Stögbauer F., Assmann G.

Incidence and risk factors for stroke in an occupational cohort The PROCAM Study

Stroke 1998; 29: 1562-1566

⁴ Heinemann L.A.J., Barth W., Garbe E., Willich S.N., Kunze K., and the MONICA Team Germany und die Forschungsgruppe MONICA Ostdeutschland

Epidemiologische Daten zur Schlaganfallerkrankung

Daten des WHO-MONICA-Projektes in Deutschland

Der Nervenarzt 1998; 69: 1091-1099

⁵ De Jong G., van Raak L., Kessels F., Lodder J.

Stroke subtype and mortality, a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct

Journal of Clinical Epidemiology 2003; 56: 262-268

⁶ Holloway R.G., Benesch C.G., Ratilly C.R., Coutright C.E.

A systematic review of cost-effectiveness research of stroke evaluation and treatment

Stroke 1999; 30: 1340-1349

⁷ Willis T.

The Anatomy of the brain and nerves

Feindel W ed. Birmingham

Alu Classics of Neurology and Neurosurgery Library, 1983

⁸ Hunt J.R.

The role of the carotid arteries in the causation of vascular lesions of the brain
with remarks on certain special features of the symptomatology

Am J Med Sci 1914; 147: 704 - 713

⁹ Fisher, Miller

Occlusion of the internal carotid artery

Arch Neurol-Psychiatr 1951; 65: 346 - 377

¹⁰ Weibel J., Fields W.-S.

Atlas of arteriography in occlusive cerebrovascular disease

Philadelphia PA: WB Saunders 1969

¹¹ Blaisdell W.F., Clauss R.H., Galbraith J.G., Imperato M.A., Wylie E.J.

Joint study of extracranial arterial occlusion, IV: a review of surgical
considerations

JAMA 1969; 209: 1889

¹² DeBakey M.E., Crawford E.S., Cooley D.A., Morris G.C.Jr., Garrot H.E.,
Fields W.S.

Cerebral arterial insufficiency: one to eleven- year results following arterial
reconstructive operation

Ann Surg 1965; 161: 921 - 945

¹³ Satomura S.

Study of the flow patterns in peripheral arteries by ultrasound

J Acoust Soc Jap 1988; 15: 151-154

¹⁴ Reutern G.M. von, Büdingen H.J., Hennerici M., Freund H.J.

Diagnose und Differenzierung von Stenosen und Verschlüssen der A. carotis mit
der Doppler-Sonographie

Arch Psychiat. Nervenkr. 1976; 222: 191-207

-
- ¹⁵ Zwiebel W.J, Austin C.W., Sacket J.F., Strother C.M.
Correlation of high-resolution B-mode and continuous-wave Doppler sonography with arteriography in the diagnosis of carotid stenosis
Radiology 1983; 149: 523-532
- ¹⁶ Derdeyn C.P., Powers W.J., Moran C.J., Cross D.T.III, Allen B.A.
Rule of Doppler in screening for carotid disease
Radiology 1995; 197: 635-643
- ¹⁷ Pujia A., Rubba P., Spencer M.P.
Prevalence of extracranial carotid artery disease detectable by echo-Doppler in an elderly population
Stroke 1992; 23: 818-822
- ¹⁸ ECST study (European Carotid artery surgery trial) Final report
Lancet 1998; 351: 1379-1382
- ¹⁹ Barnett H.J.M., Taylor D.W., Eliasziw M., Fox A.J., Ferguson G.G., Haynes R.B., Rautin R.W., Clagett G.P., Hachinski V.C., Sackett D.L., Thorpe K.E., Meldrum H.E., Spence J.D.
The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators
Benefit of carotid Endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis
N Eng J Med 1998; 339: 1415-1425
- ²⁰ Petty G.W., Brown R.D., Whisnant J.P., Sicky J.D., O'Fallon W.M., Wiebes D.O.
Ischemic stroke subtypes, a population-based study of functional outcome, survival and recurrence
Stroke 2000; 31: 1062-1068
- ²¹ Hennerici M., Aulich A., Sandmann W., Freund H.-J.
Incidence of asymptomatic extracranial arterial disease
Stroke 1981; 12: 750-758

-
- ²² Autret A., Pourcelot L., Saudean D., Marchal C., Bertand P., de Boisvilliers S.
Stroke risk in patients with carotid stenosis
Lancet 1987; 1: 888-890
- ²³ Grau A.J., Weimar C., Buggle F., Heinrich A., Goertler M., Neuner S., Glahn J., Brandt T., Hacke W., Diener H.-C.,
Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German Stroke Data Bank
Stroke 32:2559-2566
- ²⁴ Iannuzzi A., Willosky T., Mercuri M., Rubba P., Bryan F.A., Bond M.G.
Ultrasonography correlates of carotid atherosclerosis in transient ischemic attack and stroke
Stroke 1995; 26: 614-619
- ²⁵ Handa N., Matsumoto M., Maeda H., Hougaku H., Kamada T.
Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis: results of the Osaka follow-up study for ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis (the OSACA Study)
Stroke 1995; 26: 1781-1786
- ²⁶ De Graba T.J., Siren A.-L., Penix R., Mc Carron K.M., Hargraves R., Sood S., Pettigrew K.D., Hallenbeck J.M.
Increased endothelial expression of intercellular adhesion molecule-1 in symptomatic versus asymptomatic human atherosclerotic plaque
Stroke 1998; 29: 1405-1410
- ²⁷ Jander S., Sitzer M., Schuhmann R., Schroeter M., Siwebler M., Steinmetz H., Stoll G.
Inflammation in high-grade carotid stenosis
Stroke 1998; 29: 1625-1630

²⁸ Wong K.S., Gao S., Chan Y.L., Hansberg T., Lam W.W., Droste D.W., Kay R., Ringelstein E.B.

Mechanisms of acute cerebral infarctions in patients with middle cerebral artery stenosis: A diffusion-weighted imaging and microemboli monitoring
Ann Neurol 2002; 52: 74-81

²⁹ Gau R., Sacco R., Gu Q., et al.

Lacunae, lacunar syndromes and the lacunar hypothesis: the Northern Manhattan experience
Neurology 1997; 48: 1204-1211

³⁰ Kapelle L-J., Eliasziw M., Fox A.J., Sharpe B.L., Barnett H.J.M.

Importance of intracranial atherosclerosis disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
Stroke 1999; 30: 282-286

³¹ Van Everdinger K.J., Klign C.J.M., Kapelle L.J., Mali W.P.T.M., vander Grad J. for the Dutch EC-IC-Bypass Study Group

MRA-flow quantification in patients with a symptomatic internal carotid artery occlusion
Stroke 1997; 28: 1595-1600

³² Physicians Health Study Group

Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians Health study steering committee of the Physicians Health Study Research Group
N Eng J Med 1989; 321: 129-135

³³ Antiplatelet Trialists

Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients
BMJ 1994; 308: 81-106

³⁴ The SALT Collaborators Group.

Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischemic events

Lancet 1991; 338: 1345-1349

³⁵ Bousser M.G., Eschwege E., Hagenau M, Lefaucconnier J.M., Thibult N., Touboul D., Touboul P.F.

AICLA controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia

Stroke 1983; 14: 5-7

³⁶ The Dutch TIA Trial Study

A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group

N Eng J Med 1991; 325: 1261-1266

³⁷ Caprie Steering Committee

A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE)

Lancet 1996; 348: 1329-1339

³⁸ Hass W.K., Easton J.D., Adams H.P. Jr. Et al.

A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for prevention of stroke in high risk patients

N Eng J Med 1989; 321: 501-507

³⁹ Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M., Imminiello C., Csiba L., Kaste M., Leys D., Matias-Guiu J., Rupprecht H.J.

Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): dandomised, double-blind, placebo-controlled trial

Lancet 2004; 364:331-337

-
- ⁴⁰ Diener H.C., Cunha, Forbes C., Siverin S.J., Snets P., Lowenthal A.
European Stroke Prevention Study 2 : dipyridamole and acetylsalicyl acid in the
secondary prevention of stroke
J Neurlol Sci 1996; 143: 1-13
- ⁴¹ Young et al., ACAS Investigators
An analysis of perioperative surgical mortality and morbidity in the
Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
Stroke 1996; 27: 2216-2224
- ⁴² Goldstein L.B., Samsa G.P., Matchar D.B., Oddone E.Z.
Multicenter review of preoperative risk factors for endarterectomy for
asymptomatic carotid artery stenosis
Stroke 1998; 29: 750-753
- ⁴³ Biller J., Feinberg W.M., Castaldo J.E., Whittemore A.D., Harbaugh R.E.,
Dembsey R.J., Hobson R.W.II, Brott T.G., Sternau L.
Guidelines for carotid enderectomy
Statement for health care professionals from a special writing group of the stroke
council, AHA
Stroke 1998; 29: 554-562
- ⁴⁴ Davila-Roman V.G., Murphy S.F., Nickenson N.J. Kouchoukos N.T.,
Schechtman K.B., Barzilai B
Atherosclerosis of the ascending aorta is an independent predictor of long term
neurologic events and mortality
J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1308 -1316
- ⁴⁵ Katz E.S., Tunick P.A., Rusinek H., Ribakove G., Spencer F.C., Kronzon I.
Protruding aortic atheromas predict stroke in elderly patients undergoing
cardiopulmonary bypass:a review of our expierence with intraoperative
transesophageal echocardiography
J Am Coll Cardiol 1992; 20: 70-77

⁴⁶ Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel N.B.

Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study
Stroke 1991; 22: 983-988

⁴⁷ Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Wolf P.A.

Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Study
JAMA 1994; 271: 840-844

⁴⁸ Loh E., Sutton M.S.J., Wun C.C. et al.

Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction
N Eng J Med 1997; 336: 251-257

⁴⁹ Psaty B.M., Manolio T.A., Kuller L.H., Kronmal R.A., Cushman M., Fried L.P., White R., Furberg C.D., Rautahajun P.M.

Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults
Circulation 1997; 96: 2455-2461

⁵⁰ Di Tullio M.R., Sacco R.L., Sciacca R.R., Homno S.

Left atrial size and the risk of ischemic stroke in ethnically mixed population
Stroke 1999; 30: 2019-2024

⁵¹ Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Wolf P.A., Levy D.

Left atrial size and the risk of stroke and death: The Framingham Heart Study
Circulation 1995; 92: 835-841

⁵² Mügge A., Kühn H., Nikutta P., Grote J., Lopez A.G., Daniel W.G.

Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: Identification of a subgroup of patients at increased embolic risk
J Am Coll Cardiol 1994; 23: 599-607

⁵³ Shinokawa N., Hirai T., Takashina S., Kaneyama T., Nafugusai A., Sanoi H., Inoue H.

A transesophageal echocardiographic study on risk factors for stroke in elderly patients with atrial fibrillation: a comparison with younger Patients

Chest 2001; 120: 840-846

⁵⁴ Johannessen K.A., Nordrehaug J.E., von der Lippe G

Left ventricular thrombosis and cerebrovascular accident in acute myocardial infarction

Br Heart J 1984; 51: 553-556

⁵⁵ Lechat P., Mas J.L., Lascault G. et al.

Prevalence of foramen ovale in patients with stroke

N Eng J Med 1988; 318: 1148-1152

⁵⁶ Hanna J.P., Sun J.P., Furlan A.J., Stewart W.J., Sila L.A., Tan M.

Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence and prevention

Stroke 1994; 25: 782-786

⁵⁷ Cabanes L., Mas J.L., Amarenco P., Cabanes P.A., Oubary P., Chedru F., Guerin F., Bousser M.G., Recondo de J.

Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age: a study using transesophageal echocardiography

Stroke 1993; 24: 1865-1873

⁵⁸ Mas J.-L., Arquizan C., Lamy C., Zuber M., Cabanes L., Derumeaux G., Coste J.

The patent foramen ovale and atrial septal aneurysm study

Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm or both

N Eng J Med 2001; 345: 1740-1746

⁵⁹ Mügge A., Daniel W.G., Angermann C., Spes L., Kandter B.K., Kranzon I., Freedberg R.S., Keren a., Dennig K., Englerdin r., Sutherland G.R., Vered Z., erbel R., Vissen C.A., Lindert O., Hausmann D., Wenzlaff P.

Atrial septal aneurysm in adult patients: a multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography

Circulation 1995; 91: 2785-2792

⁶⁰ De Casto S., Carhoni D., Fiorelli M., Rasura M., Anzini a., Zarette E.M., Beccia M., Colonnese C., Fedele F., Fieschi c., Pandian N.G.

Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications

Stroke 2000; 31: 2407-2419

⁶¹ Atrial Fibrillation Investigators

Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation.

Analysis of pooled data from five randomized controlled trials

Arch Intern Med 1994; 154: 1449-1457

⁶² Ezekowitz M.D., Bridges S.L., James K.E., Carliter N.H., Collinng C.L.,

Gorick C.C., Krause-Steinauf H., Kurtzke J.F., Nazarian S.M., Radford M.J. et al.

Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators

N Eng J Med 1992; 327: 1406-1412

⁶³ Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group

Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction

Lancet 1994; 343: 499-503

⁶⁴ Mohr J.P., Thompson J.L.P., Lazar R.M., Levin B., Sacco R.L., Furie K.L., Kistler J.P., Albers G.W., Pettigrew L.C., Adams H.P. Jr., Jackson C.M., Pullin P. The Warfarin - Aspirin Recurrent Stroke Study group
A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke

N Eng J Med 2001; 345: 1444-1451

⁶⁵ Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J., Andersen E.D., Andersen B.
Placebo controlled randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK study

Lancet 1989; 338:175-179

⁶⁶ The European Atrial Fibrillation Trial Study Group
Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation
Lancet 1993; 342: 1255-1262

⁶⁷ Gullov A.L., Koefoed B.G., Petersen P.
Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 Study. Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation
Arch Intern Med. 1999; 159: 1322-1328

⁶⁸ Homma S., Sacco R.L., Di Tullio M.R., Sciacca R.P., Mohr J.P.
For the PFO in cryptogenic stroke study (PICSS) Investigators
Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in cryptogenic stroke study
Circulation 2002; 105: 2625-2631

⁶⁹ Braun M.U., Fassbender D., Schoen S.P., Haass M., Schraeder R., Scholtz W., Strasser R.H.
Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia
J Am Coll Cardiol 2002; 39: 2019-2025

⁷⁰ Gerdts E., Oikarinen L., Palmieri V., Otterstad J.E., Wachtell K., Boman K., Dahlof B., Devereux R.B.

Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Reduction in Hypertension (LIFE) Study

Hypertension 2002; 39: 739-43

⁷¹ Burt V.L., Whelton P., Roccella E.J., Brown C., Cutler J.A., Higgins M., Horan M.J., Labarthe D.

Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the third National Health and Nutrition Examination survey, 1988-1991

Hypertension 1995; 25:305-313

⁷² O'Donnell C., Ridker P.M., Glynn R.J., Berger K., Ajani U., Manson J.E., Hennekens C.H.

Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increases risk of cardiovascular disease and mortality in male physicians

Circulation 1997; 95: 1132-1137

⁷³ Kleinstreuer C., Hyun S., Buchanan J.R., Longest P.W., Archie J.P., Truskey G.A.

Hemodynamic parameters and early intimal thickening in branching blood vessels

Crit Rev Biomed Eng 2001; 29: 1-64

⁷⁴ Collin S.R., Peto R., Mac Mahon S., Hebert P., Fiebach N.H., Eberlein K.A., Godwin J., Qizillash N., Taylor J.O., Hennekens C.H.

Blood pressure, stroke and coronary heart disease part 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context

Lancet 1990; 335: 827-838

⁷⁵ Staessen J.A., Fagard R., Thigs L., Celis H., Aralidze G.G., Birkenhagen W.H., Bulpitt C.J., de Leeuw P.M., Dollery C.T., Fletcher A.E., Forette F., Leonetti G., Nachev C., O`Brian E.T., Rosenfeld J., Rodicio J.L., Tuoniletho J., Zanchetti A.
Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension in the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)-Trial Investigators
Lancet 1997; 350: 757-764

⁷⁶ Curb J.D., Pressel S.L., Cuther J.A., Savage P.J., Applegate W.B., Black H., Camel G., Davis B.R., Frost P.H., Gonzales N., Guthrie G., Obermann A., Rutan G.H.,
Stamler J.
Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease, risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group
JAMA 1997; 276: 1886 - 1892

⁷⁷ UK-Prospective Diabetes Study Group
Tight blood pressure control and risk of macrovasculare and microvasculare complications in type 2 diabetes: UKPDS 38
BJM 1998; 317: 703-713

⁷⁸ Mac Mahon S., Peto R., Cutter J., Collins R., Sortie P., Neaton J., Abbott R., Godwin J., Dyer A., Stamler J
Blood pressure, stroke and coronary heart disease, Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias
Lancet 1990; 335: 765-774

⁷⁹ Van Gijn J.
The PROGRESS Trial: Preventing strokes by lowering blood pressure in patients with cerebral ischemia: Emerging therapies: critique of an important advance
Stroke 2002; 33: 319-320

⁸⁰ Gorter J.W.

The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) and European Atrial fibrillation Trial (EAFT) study groups

Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors

Neurology 1999; 53: 1319-1332

⁸¹ Assmann G., Schulte H.

Procam-Studie.

Panscientia Verlag, Hedingen-Zürich 1986

⁸² Iso H., Jacobs D.R., Wentworth D., Neaton J.D., Cohen J.D.

Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350977 men screened for the multiple risk factor intervention trial

N Engl J Med 1989; 320: 904-910

⁸³ Lindstrom E., Boysen G., Nyboe J.

Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen city heart study

BJM 1994; 309: 11-16

⁸⁴ Fine-Edelstein J.S., Wolf P.A., O'Leary D.H., Poehlman H., Belanger A.J., Kase C.S., D'Agostino R.B.

Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study

Neurology 1994; 44: 1046-1050

⁸⁵ Quiziblash N., Jones L., Warlow C., Mann J.

Lipid concentrations as risk factors for transient ischemic attacks and minor ischaemic strokes

BJM 1991; 303: 605-609

⁸⁶ Prospective studies collaboration

Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13000 strokes in 450000 people in 45 prospective cohorts

Lancet 1995; 346:1647-1653

-
- ⁸⁷ Atkins D., Psaty B.M., Koepsell T.D., Longstreth W.T. Jr., Larson E.B.
Cholesterol reduction and the risk for stroke men. A meta-analysis of randomized controlled trials
Ann Intern Med 1993; 119: 136-145
- ⁸⁸ Hebert P.R., Gaziano J.M., Chauk S., Hennekens C.H.
Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke and total mortality: an overview of randomized trials
JAMA 1997; 278: 313-321
- ⁸⁹ Blauw G.J., Lagaay A.M., Smelt A.H.M., Westendorp R.G.J.
Stroke, statins and cholesterol. A meta analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors
Stroke 1997; 28: 946-950
- ⁹⁰ Plehn J.F., Davis B.R., Sacks F.M., Roubeau J.L., Pfeffer M.A., Benstein V., Cuddy T.E., Moye L.A., Piller L.B., Rutherford J., Simpson L.M., Braunwald E. for the CARE Investigators
Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The Cholesterol and Recurrent Events study
Circulation 1999 99: 216-223
- ⁹¹ Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Russel P.T., Hennekens C.H.
Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men
N Eng J Med 1997; 336: 973-979
- ⁹² Di Napoli M., Papa F.
Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients
Stroke 2002; 33: 1763-1771
- ⁹³ Mast H., Koennecke H.-C., Hartmann A., Stapf C., Marx P.
Assoziation von Hypertonie und Diabetes mellitus mit mikroangiopathischen Hirninfarktmustern
Der Nervenarzt 1997; 68: 129-134

-
- ⁹⁴ Haheim L.L., Holme I., Hjermmann, Leren P.
Nonfasting serum glucose and the risk of fatal stroke in diabetic and nondiabetic subjects
Stroke 1995; 26: 774-777
- ⁹⁵ Sacco R.L., Shi T., Zamanillo M.C., Kangman D.E.
Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community. The Northern Manhattan Stroke Study
Neurology 1994; 44: 626-634
- ⁹⁶ Bruno A., Biller J., Adams H.P.Jr., Clarke W.R., Woolson R.F., Williams L.S., Hauser M.D.
Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) investigators
Neurology 1999; 52: 280-290
- ⁹⁷ Harold P. Adams, Jr, MD, Chair; Robert J. Adams, MD; Thomas Brott, MD; Gregory J. del Zoppo, MD; Anthony Furlan, MD; Larry B. Goldstein, MD; Robert L. Grubb, MD; Randall Higashida, MD; Chelsea Kidwell, MD; Thomas G. Kwiatkowski, MD; John R. Marler, MD; George J. Hademenos, PhD, (ex-officio member)
Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke
Stroke 2003; 34: 1056-1083
- ⁹⁸ Wolf P.A., D Agostino`R.B., Belanger A.J., Kanmel W.B.
Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study
Stroke 1991; 22: 312 - 318
- ⁹⁹ Stratton I.M., Adler A.I., Neil A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R.
UKPDS 35
Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study
BMJ 2000; 321: 405-412

-
- ¹⁰⁰ Schulte H., Cullen P., Assmann G.
Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAM)
Atherosclerosis 1999; 144: 199-209
- ¹⁰¹ Brown C.D., Higgins M., Donato K.A., Rohde F.C., Garrison R., Obarzanek E., Ernst N.D., Horan M.
Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia
Obes Res 2000; 8: 605-619
- ¹⁰² Walker S.P., Rimm E.B., Ascherio a., Kawachi I., Stampfe M.J., Willet W.C.
Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men
Am J Epidemiol. 1996; 114: 1143-1150
- ¹⁰³ Rexrode K.M., Hennekens C.H., Willett W.C., Colditz G.A., Stampfer M.J., Rich-Edwards J.W., Speizer F.E., Manson J.E.
A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women
JAMA 1997; 277: 1539-45
- ¹⁰⁴ Somes G.W., Kritchevsky S.B., Shorr R.I., Pahor M., Applegate W.B.
Body mass index, weight change, and death in older adults: the systolic hypertension in the elderly program
Am J Epidemiol 2002; 156: 132-138
- ¹⁰⁵ Howard G., Burke G.L., Szklo M., Tell G.S., Eckfeldt J., Evans G., Heiss G
Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness.
The Atherosclerosis Risk in Communities Study
Archives of Internal Medicine 1994; 154: 1277-82
- ¹⁰⁶ Kool M.J., Hoeks A.P., Struijker Boudier H.A., Reneman R.S., von Bortel L.M.
Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers
J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1881-1886

-
- ¹⁰⁷ Brigham A.S., Manson J.E., Lee I.M., Satterfield S., Hennekens C.H.
Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians
Ann Intern Med 1994; 120: 458-462
- ¹⁰⁸ Shinton R., Beevers G.
Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke
BMJ 1989; 298: 789-794
- ¹⁰⁹ Liao D., Myers R., Hunt S., Shakar E., Paton C., Burke G., Province M., Heiss G.
Familial history of stroke and stroke risk
Stroke 1997; 28: 1908-1912
- ¹¹⁰ Lowe G.D., Rumley A., Woodward M., Reid E., Rumbey J.
Activated protein C resistance and the FV: R 506 Q mutation in a random population sample-associations with cardiovascular risk factors and coagulations variables
Thromb Haemost 1999; 81: 918-924
- ¹¹¹ Bushnell C.D., Goldstein L.B.
Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke
Stroke 2000; 31: 3067-3078
- ¹¹² Sanchez F., Roman J., de la Torre M.J., Velasco F., Torres A.
Low prevalence of the factor V Leiden among patients with ischemic stroke
Haemostasis 1997; 27: 9-15
- ¹¹³ Tuhim S., Rand J.H., Wu X.-X., Weinberger J., Horowitz D.R., Goldman M.E., Godbold J.H.
Elevated anticardiolipin antibody titer is a stroke risk factor in a multiethnic population independent of isotype or degree of positivity
Stroke 1999; 30: 1561-1565

¹¹⁴ Folsom A.R., Rosamond w.D., Shakar E., Lawton S., Cooper L.S., Aleksic N., Nieto F.J., Rasmussen M.L., Wu K.K. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators
Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke
Circulation 1999; 100: 736-742

¹¹⁵ Dahlbäck B.
Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thrombembolism
Blood 1995; 85: 607-614

¹¹⁶ Bertina R.M., Koeleman B.P.C., Koster T., Rosendaal F.R., Dirven R.J., de Ronde H., van der Velden P.A., Reitsma P.H.
Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C
Nature 1994; 369: 64-67

¹¹⁷ Koster T., Rosendaal F.R., de Ronde H., Briet E., Vandenbroucke J.P., Bertina R.M.,
Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study
Lancet 1993; 342: 1503-1506

¹¹⁸ Ridker P.M., Miletrich J.P., Hennekens C.H., Buring J.E.
Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thrombosis screening
JAMA 1997; 227: 1305-1307

¹¹⁹ Rees D.C., Cox M., Clegg J.B.
World distribution of factor V Leiden
Lancet 1995; 346: 1133-1334

¹²⁰ Aparicio C., Dahlbäck B.
Molecular mechanisms of activated protein C resistance
Biochem J 1996; 313: 467-472

-
- ¹²¹ Kalafatis M., Bertina R.M., Rand M.D., Mann K.G.
Characterization of the molecular defect in factor VR506Q
J Biol Chem 1995; 270: 4053-4057
- ¹²² Margaglione M., D'Andea G., Giuliani N., Broncaecio V., De Lucia D.,
Gradore E., De Stefano N., Tonali P.A., Di Minno G.
Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference
in the association with factor V Leiden
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1751-1756
- ¹²³ Cushman M., Rosendaal F.R., Psaty B.M., Cook E.F., Valliere J., Kuller L.H.,
Tracy R.P.
Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in elderly: results
from the Cardiovascular Health study
Thromb Haemost 1998; 91: 3562-3565
- ¹²⁴ Fisher M., Fernandez J.A., Ameiso S.F., Xie D., Gruber A., Paganini-Hill A.,
Griffin J.A.
Activated protein C resistance in ischemic stroke not due to factor arginine 506 to
glutamine mutation
Stroke 1996; 27: 1163-1166
- ¹²⁵ Kemkes-Matthes B., Matzdorf A., Niemann E
Differentialdiagnostik zur Beurteilung des Thromboserisikos mit ProC Global
Hämostasiologie 1999; 19: 153-156
- ¹²⁶ Gemmati D., Serino M.L., Scapoli G.L.
A modified functional global test to measure protein C, protein S activities and the
activated protein C-resistance phenotype
Thromb Res 1998; 92: 141-148
- ¹²⁷ Toulon P., Perez P.
Screening for risk factors for thrombosis using a new generation of assays
developped to evaluate the functionality of the protein C anticoagulant pathway
Hematol Oncol Clin North Am 2000: 379-389

¹²⁸ Goldstein L.B., Jones M.R., Matchar D.B., Edwards L.J., Hoff J., Chilikari V.,
Armstrong S.B., Horner R.D., Bamford J.

Appendix TOAST Abstraction Manual

Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of Org.
10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. Editorial comment:
classifying the mechanism of ischemic stroke

Stroke 2001; 32: 1091-1097

¹²⁹ Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der
arteriellen Hypertonie

Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 046/001

¹³⁰ Kerner W., Fuchs C., Redaelli M., Boehm B.O, Köbberling J., Scherbaum
W.A., Tillil H.

Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In:
Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Scherbaum WA, Lauterbach KW,
Joost HG (Hrsg.). 1. Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2001

¹³¹ B.Widder

Doppler- und Duplex-Sonographie der hirnversorgenden Arterien: eine
Einführung

Dritte überarbeitete und erweiterte Auflage-Springer-Verlag Berlin Heidelberg
1991

¹³² O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., Kittner S.J., Bond M.G., Wolfson
S.K. Jr., Bommer W., Price T.R., Gardin J.M., Savage P.J.

Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in
the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group

Stroke 1992; 23: 1752-1760

¹³³ Candell-Riera J., Santana-Boado C., Armadans-Gil L., et al.

Comparison of patients with anterior wall healed myocardial infarction with and
without exercise induced ST-segment elevation

Am J Cardiol 1998; 81:12-16

¹³⁴ Henry W.L., DeMaria C.A., Gramiak R., King D.L., Kisslo J.A., Popp R.L., Sahn D.J., Schiller N.B., Tajik A., Teichholz L.E., Weyman A.E.
Report of the American Society of Echocardiography Committee on
Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography
Circulation 1980; 62: 212-217

¹³⁵ Ekkehart Köhler
Klinische Echokardiographie: Lehrbuch und Video-Atlas
Stuttgart : Enke 4., Neubearb. und erw. Aufl.-1996

¹³⁶ Helmcke F., Nanda N.C., Hsiung M.C., Adey R.G., Goyal R.G., Gatewood R.P.
Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes
Circulation 1987; 75: 175-183

¹³⁷ Castello R., Fagan L., Lenzen P., et al
Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for
assessment of left-sided valvular regurgitation
Am J Cardiol 1991; 68: 1677-1680

¹³⁸ Wang A., Ryan T., Kisslo K.B., et al
Assessing the severity of mitral stenosis: Variability between noninvasive and
invasive measurements in patients with symptomatic mitral valve stenosis
Am Heart J 1999; 138: 777-784

¹³⁹ David D., Lang R.M., Marcus R.H., Neumann A., Spencer K.T., Feldman T.,
Carroll J.D., Sareli P., Borow K.M.
Doppler echocardiographic estimation of transmitral pressure gradients and
correlations with micromanometer gradients in mitral stenosis
Am J Cardiol 1991; 67:1161-1164

¹⁴⁰ Stoddard M.F., Prince C.R., Ammass N.M., Goad J.L.
Two-dimensional transesophageal echocardiographic determination of mitral
valve area in adults with mitral stenosis
Am Heart J 1994; 127: 1348-1353

¹⁴¹ Cheitlin M.D, Alpert J.S, Armstrong W.F, Aurigemma G.P., Beller G.A., Bierman F.Z., Davidson T.W., Davis J.L., Douglas P.S. and Gillam L.D. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association.Task Force on practice guidelines

Circulation 1997; 95: 1686-1744

¹⁴² Fraker T.D., Harris P.J., Behar V.S., Kissli J.A.

Detection and exclusion of interatrial shunts by two-dimensional echocardiography and peripheral venous injection

Circulation 1979; 59: 379-384

¹⁴³ Daniel W.G., Nellessen U., Schröder E., Nonnast-Daniel B., Bednarski P., Nikutta P., Lichtlen P.R.

Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease: An indicator for an increased thromboembolism risk

J Am Coll Cardiol 1988; 11: 1204-1211

¹⁴⁴ Quincampoix J.C., Legarff M., Rittling C., Andiva S., Toulon P.

Modification of the ProC Global assay using dilution of patient plasma in factor V-depleted plasma as a screening assay for factor V Leiden mutation

Blood Coagul Fibrinolysis 2001; 12: 569-576

¹⁴⁵ Sacco R.L., Benjamin E.J., Brodnick J.P., Dyker M., Easton J.D., Feinberg W.M., Goldstein L.B., Gorelick J.B., Howard G., Kittner S.J., Manolio I.A., Whisnant J.P., Wolf P.A.

Risk factors Panel: American Heart Association Prevention Conference IV: prevention and rehabilitation of stroke: risk factors

Stroke 1997; 28: 1507-1517

¹⁴⁶ Trenkwalder P., Ruland D., Stender M., Gebhard J., Trenkwalder C., Lydtin H. and Hense H.W.

Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a population over the age of 65 years: results from the Starnberg Study on Epidemiology of Parkinsonism and Hypertension in the Elderly (STEPHY)

J Hypertens 1994;12:709-716

¹⁴⁷ Thefeld W.

Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands
Das Gesundheitswesen 1999; 61: 85-89

¹⁴⁸ Rokey R., Rolak L.A., Harati Y., Kutka N., Verani M.S.,

Coronary artery disease in patients with cerebrovascular disease: a prospective study

Ann Neurol 1984;16: 50 - 53

¹⁴⁹ Wheeldon N.M., Taylor, Angnaston E., Cook D., Wales C., Oakly G.D.G.

Screening for atrial fibrillation in primary care

Heart 1998; 79: 50-55

¹⁵⁰ Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A., Kronmal R., Hart R.G.

Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation, analysis and implications

Arch Intern Med 1995;155:469-473

¹⁵¹ Krahn A.D., Manfreda J., Tate R.B., Mathewson F.A., Cuddy T.E.

The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study

Am J Med 1995; 98: 476-84

¹⁵² Colgan M.P., Stroder G.R., Sommer J.D., Gibbs J.L., Sumner D.S.

Prevalence of asymptomatic carotid disease: results of duplex scanning in 348 unselected volunteers

J Vasc Surg 1988; 8: 674-678

¹⁵³ Habscheid W., Felsenstein M., Pullwitt A.

Charakterisierung internistisch und neurologisch versorgter Schlaganfallpatienten
Eine Analyse der Daten des Projektes „Qualitätssicherung in der Schlaganfallversorgung“ der Landesärztekammer Baden Württemberg

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 1911-1915

¹⁵⁴ Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O., Neundoerfer B., Heuschmann P.U.

Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria

Incidence, recurrence and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study

Stroke 2001; 32: 2735-2740

¹⁵⁵ Hachinski V., Graffagnino C., Beaudry M., Bernier G., Buck C., Donner A., Spence J.D., Doig G., Wolfe B.M.

Lipids and stroke: a paradox resolved

Arch Neurol 1996; 53: 303-307

¹⁵⁶ Okura H., Inoue H., Tomon M., Nishiyama S., Yoshikawa T., Yoshida K.

Transesophageal echocardiographic detection of cardiac sources of embolism in elderly patients with ischemic stroke

Intern Med 1999; 38: 766-772

¹⁵⁷ Kappelle L.J., van Latum J.C., von Swieten J.C., Alga A., Kondstaal P.J., van Gijn J.

Recurrent stroke after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: does the distinction between small and large vessel disease remain true to type? Dutch TIA Trial Study Group

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59:127-131

¹⁵⁸ Cohen N., Amozino-Sarafian D., Alan I., Gorelick O., Koopfer M., Chachushvily S., Shteinshnaider M., Litvinjuk V., Modai D.

Warfarin for stroke prevention still underused in atrial fibrillation: patterns of omission

Stroke 2000; 31:1217-1222

¹⁵⁹ Franz I.-W., van der Meyden J., Tönnemann U., Müller J.F.M., Röcker L., Hopfenmüller W.

Gerinnung bei Normotonikern und Hypertonikern in Abhängigkeit vom Body Mass Index

Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 2374-2378

-
- ¹⁶⁰ Tracy R.P., Arnold A.M., Ettinger w., Fried L., Meilahn E., Savage P.
The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly
Arterioscler Thromb and Vasc Biol 1999; 19: 1776-1783
- ¹⁶¹ Hernandez-Jeronimo J., Perez-Campos E., Matadamas C., Majluf-cru A.
A new thrombophilia risk factor: the increase of Plasma factor VIII
Rev Invest Clin 2003; 55: 448-457
- ¹⁶² Mathonnet F., Mazancourt de P., Denninger M.H., Morot M., Benattar N., Giudicelli Y.
Role of factor VIII on activated protein C resistance ratio in inflammatory diseases
Br J Haematol 1996; 95(2): 423-425
- ¹⁶³ O`Donnell J., Mumford A.D., Manning R.A., Laffan M.,
Elevation of FVIII: C in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase response
Thromb Haemost 2000; 83(1): 10-13
- ¹⁶⁴ Kamphuisen P.W., Eikenboom J.C., Vos H.L., Pablo R., Sturk A., Bertina R.M., Rosendaal F.R.
Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions
Thromb Haemost 1999; 81(5):680-3
- ¹⁶⁵ Dati F., Hafner G., Erbes H., Prellwitz W., Kraus M., Niemann F., Noah M., Wagner C.
ProC Global: the first functional screening assay for the complete Protein C pathway
Clin Chem 1997; 43: 1719-1723

Danksagung

Arzt zu werden bedarf vieler Mühe und Unterstützung. Dafür möchte ich meinen klinischen Lehrern und besonders meinen Eltern danken, die es mir ermöglicht haben diesen Beruf zu erlernen.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. H. Ditter für die stetige geduldige Unterstützung während der gesamten Zeit dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch Herrn Pabst vom statistischen Institut der Justus-Liebig-Universität Giessen für die Hilfe bei der statistischen Auswertung. Weiterhin geht mein Dank an Frau Prof. Dr. med. B. Kemkes-Matthes, Medizinische Klinik IV, Hämatologie/ Onkologie der Justus- Liebig Universität Giessen und ihren Mitarbeiterinnen im Gerinnungslabor für die Bestimmung der Faktor- V- Mutation.

Zudem möchte ich dem klinischen Labor des Städtischen Klinikums Gütersloh unter der Laborleitung von Frau Hornberg und dem ärztlichen Leiter Herrn Prof. Dr. med. C. Gropp für die Unterstützung danken.

Schließlich geht mein Dank an meine Familie für Ihre Geduld und die stetige moralische Stütze.

Lebenslauf

Geburt: **7.4.1966** in Graz

Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Eltern: Gisela und Eugen Hessz

Grundschule: **1973 - 1977** Grundschule Nidda

Weiterführende Schule: **1977 - 1986** Gymnasium Nidda

Studium: **1986 – 1991**
Justus- Liebig Universität Gießen

Arzt im Praktikum: **5/ 1992 - 12/ 1993** Innere
Abteilung, Kreiskrankenhaus des
Wetteraukreises in Schotten
Chefarzt Priv. Doz. Dr. med. M.
Graubner

Assistenzarztzeit: **1/ 1994 – 5/1994** Abteilung für
Anästhesie Kreiskrankenhaus des
Wetteraukreises in Schotten,
Chefarzt Dr. El-Hagge
5/ 1994 – 7/ 1995 Innere Abteilung
Klinikum Dorothea Erxleben in
Quedlinburg, Chefarzt Dr. Klein

7/ 1995 – 9/ 1999 Medizinische
Klinik Städtisches Klinikum
Gütersloh, Chefarzt Prof. Dr.med.
H. Ditter

Facharztprüfung: **10/1999** Anerkennung zum
Facharzt für Innere Medizin,
Ärzttekammer Westfalen – Lippe

Kardiologische Weiterbildung: **10/1999 – 2/2003** Medizinische
Klinik Städtisches Klinikum
Gütersloh, Chefarzt Prof. Dr. med
H. Ditter

Weitere berufliche Tätigkeit: **3/ 2003 – 8/ 2004** Oberarzt der
Medizinischen Abteilung des St.
Vinzenz- Hospitals Rheda-
Wiedenbrück, Chefarzt Dr. med. R.
Schnippe

Seit 8/ 2004 Oberarzt der
Medizinischen Klinik Städtisches
Klinikum Gütersloh, Chefarzt Prof.
Dr. med H. Ditter

Kardiologische Facharztprüfung: **5/ 2005** Anerkennung zum Facharzt
für Innere Medizin Schwerpunkt
Kardiologie Ärztekammer
Westfalen – Lippe

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niederlegt sind, eingehalten.

Martin Hessz