

Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Zentrum für Nervenheilkunde  
Klinikdirektor Prof. Dr. med. R. Benecke



**Prädiktoren von Schlaganfall - assoziierter Immunsuppression und dem Auftreten von Atemwegsinfektionen in der Akutphase nach Hirninfarkt**

Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der  
Universitätsmedizin Rostock

Vorgelegt von Stephan Kolbaske  
geboren 15.12.1979 in Wismar

Dekan: Prof. Dr. med. E. C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. U. Walter

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Dziewas

Klinik für Neurologie, Universität Münster

3. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Lommatzsch

Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Pneumologie, Universität Rostock

Datum der Verteidigung: 25.06.2013

## Gliederung

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	4
<b>1. Einleitung</b>	
1.1. Epidemiologie und Einteilung zerebraler Infarkte	7
1.1.1. Ätiologien zerebraler Ischämien	8
1.1.2. Pathophysiologie zerebraler Ischämien	10
1.1.3. Komplikationen zerebraler Ischämien	13
1.2. Epidemiologie und Einteilung von Pneumonie	14
1.2.1 Pathophysiologie von Pneumonien	15
1.3. Pneumonien bei zerebraler Ischämie	17
1.3.1. Dysphagie und Aspiration nach zerebraler Ischämie	18
1.3.2. Post - Stroke - Immundefizienz – Syndrom	20
1.4. Hintergründe der vorliegenden Studie	23
1.5. Fragestellung	25
<b>2. Patienten, Material und Methoden</b>	
2.1. Studiendesign und Patientenrekrutierung	26
2.2. Definitionen Infektion	28
2.3. Definition Dysphagie	29
2.4. Radiologische Diagnostik	30
2.5. Laborchemische Diagnostik	30
2.6. Statistische Auswertung	31
<b>3. Ergebnisse</b>	
3.1. Epidemiologische Patientendaten	33
3.2. Infektionen	34
3.3. Infarktausdehnung und Infarktlokalisierung	36
3.4. Dysphagie	37
3.5. Laborchemische Daten	39
3.6. Prädiktoren für Infektionen nach zerebraler Ischämie	39
3.7. Besonderheiten bei Infarkten des Inselkortex	41

<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	44
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	50
<b>6.</b>	<b>Abbildungen und Tabellen</b>	52
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	71
<b>8.</b>	<b>Anhang</b>	84

## Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACE2	Angiotensinrezeptor 2
ACTH	adrenokortikotrophes Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
ARDS	adult respiratory distress syndrome/ akutes Atemnotsyndrom
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve/ Gebiet unter der Kurve
BAL	bronchoalveoläre Lavage
bzw.	beziehungsweise
CADASIL	Zerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie
CAP / AEP	community aquired pneumonia / ambulant erworbene Pneumonie
CARS	compensatory antiinflammatory response syndrome
CD	cluster of differentiation
CDC	Center of Disease Control and Prevention
CIDS	CNS- injury induced immunodepression syndrome
CMV	Zytomegalievirus
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRF	Kortikotropin releasing Faktor
CRP	C- reaktives Protein
CT	Computertomographie
DIC	disseminiert intravasale Gerinnung
E	Adrenalin
ECI	early chest infection/ frühe Atemwegsinfektion
ECI7d	early chest infection 7 days/ frühe Atemwegsinfektion innerhalb von 7 Tagen
FACS	Fluoreszenz - aktivierter Zell - Sortierer
FEES	fiberoptic endoscopic examination of swallowing/ Fiberoptisch endoskopische Schluckdiagnostik
GCs	Glukokortikoide
HIV	human immunodeficiency virus
HPA-Achse	hypothalamisch – hypophysäre - adrenerge Achse / hypothalamic - pituitary - adrenal - axis

HRV	Herzratenvarianz
HSV	Herpes simplex Virus
HT	Hypothalamus
ICAM	intercellular adhesion molecule
IFN $\gamma$	Interferon Gamma
IGF	insulin like growth factor
IL	Interleukin
LC	Locus coeruleus
LDL	low density lipoproteins
LSD	Lysergsäurediäthylamid
MALT	mucosa - assoziiertes lymphatisches Gewebe / mucosa - associated - lymphoid - tissue
MCA	Arteria cerebri media
MCP1	monocyte chemoattractant protein 1
MHC	major histocompatibility complex
ml	Milliliter
MMP	matrixmetalloproteinase
MN	Metanephrin
MRT	Magnetresonanztomographie
NE	Noradrenalin
NIHSS	National institute of health stroke scale
NMN	Normetanephrin
NO	Stickoxid
NOS	Stickoxid- Synthase
NST	Nucleus tractus solitarius
PCA	Arteria cerebri posterior
PCT	Procalcitonin
PDGF	platelet derived growth factor
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PRECAST	Predictors of Early Chest Infection in Acute Ischemic Stroke
PRIND	prolongierten ischämischen neurologischen Defizits / prolonged reversible ischaemic neurological deficit
ROC	Receiver operating characteristics
ROS	Sauerstoffradikalen / reactive oxygen species

SAI	schlaganfall assoziierte Infektion / stroke associated infection
SIDS	schlaganfall - assoziierten - Immunsuppression / stroke - induced - immunodepression syndrome
SIRS	systemisches Entzündungsreaktionssyndrom / systemic - inflammatory - response syndrome
SNS	sympathisches Nervensystem
SPSS	Statistical Package for the Social Science software
TC	zytotoxische T – Lymphozyten
TGF $\beta$	Transforming growth factor Beta
TH	T- Helferzellen
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor Alpha
TOAST	Treatment of acute Stroke
UTI	Harnwegsinfektionen / urinary tract infection
VAP	Respirator (Beatmungs) assoziierte Pneumonie / ventilator associated pneumonia
VCAM	vascular cell adhesion molecule
VZV	Varziella zoster Virus
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Einteilung zerebraler Infarkte

Zerebrale Durchblutungsstörungen sind die häufigste Ursache für akute neurologische Defizite. Hierbei ist ein Hirninfarkt als umschriebene ischämische Hirnläsionen definiert, welche im Verlauf mit einer Hirngewebsnekrose und nachfolgender Verflüssigung des Gewebes (Kolliquationsnekrose) einhergeht und in einem dauerhaftem Gewebsdefekt resultiert [1]. Ursache für die Verflüssigung des Nervengewebes ist der verhältnismäßig hohe Lipidgehalt von Nervengewebe [1]. Gegenwärtig erleiden in der Bundesrepublik Deutschland etwa 200.000 bis 250.000 Patienten pro Jahr eine zerebrale Ischämie [2]. Die Inzidenz liegt somit zwischen 160 und 240 pro 100.000 Einwohner [3]. Hinsichtlich häufiger Todesursachen stehen in den westlichen Industrienationen zerebrale Ischämien nach akuten kardialen Erkrankungen und malignen Neoplasien an dritter Stelle. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes versterben in der Bundesrepublik Deutschland jährlich etwa 65.000 Patienten infolge zerebraler Ischämien [www.destatis.de; 4, 5, 6]. In der Vereinigten Staaten weisen die Statistiken etwa 150.000 Todesfälle pro Jahr infolge zerebraler Durchblutungsstörungen aus. Aufgrund des demographischen Wandels sind innerhalb der nächsten Jahre und Jahrzehnten sogar noch steigende Fallzahlen zu erwarten. Aktuell ist ungefähr die Hälfte aller Schlaganfallpatienten älter als 70 Jahre [3]. Trotz der Fortschritte der medizinischen Versorgung im Hinblick auf die Diagnostik sowie die akutmedizinischen und rehabilitativen Möglichkeiten versterben immer noch etwa ein Viertel aller Patienten innerhalb eines Jahres nach dem Ereignis [7]. Zusätzlich bleibt bei 30 bis 40 % aller Patienten infolge der zerebralen Ischämie eine dauerhafte Behinderung mit Pflegebedürftigkeit unterschiedlichen Ausmaßes bestehen [3].

Das statistische Verhältnis von circa 20 % primärer intrazerebraler Blutungen (hämorrhagische Infarkte) und 80 % ischämischen Infarkten ist stabil [8]. Hämorrhagische Infarkte sind im Wesentlichen das Ergebnis von akut hypertensiv entgleisten Blutdruckwerten und möglichen pathologischen Veränderungen der intrazerebralen Blutgefäße, wie zum Beispiel im Rahmen einer Amyloidangiopathie [8, 9, 10].

Bei ischämischen Infarkten stehen Durchblutungsstörungen aufgrund von Beeinträchtigungen des arteriellen Blutflusses an erster Stelle. Im Rahmen von n führen Bei einer Minderheit der Patienten liegt eine Sinusvenenthrombose vor. Der gestörte Abfluss und damit verbundene

Stauung venösen Blutes im Gehirn hat ischämische als auch hämorrhagisch Infarkten zur Folge.

### 1.1.1. Ätiologien zerebraler Ischämien

Die Genese zerebraler Ischämien beruht auf verschiedenen Ursachen. Dementsprechend wurden verschiedene Einteilungen, z.B. anhand der Lokalisation der Gefäßpathologie in makro- und mikroangiopathische Ätiologie bzw. im Hinblick auf einen ortsständigen thrombotischen oder embolisch verschleppten Prozess etabliert [10]. Die bislang im klinischen Alltag gebräuchliche TOAST Klassifikation (*Treatment of Acute Stroke*) teilt daher die Ätiologie zerebraler Ischämien in fünf Hauptgruppen (Makroangiopathie, Kardioembolie, Mikroangiopathie, andere definierte Ursachen und keine erkennbare bzw. konkurrierende Ursachen) ein [11]. Auch in neueren Schlaganfallklassifikationen, wie z.B. der ASCO-Klassifikation, wird diese grundlegende Einteilung beibehalten, jedoch zusätzlich mit definierten diagnostischen Standards für die entsprechende Zuordnung verknüpft [12].

Bei makroangiopathisch bedingten Infarkten sind in der Regel als hämodynamisch relevant angesehene, arteriosklerotisch bedingte Lumeneinengungen großer hirnversorgender Arterien von mehr als 50 % Stenosegrad nachweisbar. Erst ab einem kritischen lokalen Stenosegrad von > 80 % und zunehmendem Strömungswiderstand resultiert auch eine Abnahme des Blutflusses in den distal gelegenen Gefäßanteilen [8]. Der Hauptmechanismus von Hirninfarkten distal solcher Stenosen ist ausgehend von der stenosierenden arteriosklerotischen Plaque die arterio - arterielle Embolie. Die Hauptlokalisierung von makroangiopathischen Stenosen liegt im Bereich von Aufzweigungen im Gefäßsystem, da aufgrund von Strömungsanomalien in diesen Bereichen anhaltende Mehrbelastungen auf die Gefäßwand bzw. das Endothel einwirkt. Kommen dann noch begleitende Risikofaktoren, wie ein arterieller Hypertonus, eine Hypercholesterinämie, ein Diabetes mellitus, eine Nikotinabusus oder eine abnehmende Elastizität des Gewebes im Alter hinzu, kann sich im Laufe der Zeit aus einem bloßen Endothelschaden über eine vermehrte Einlagerung von LDL - Cholesterin und einer anschließenden Aktivierung von Makrophagen durch die Freisetzung von inflammatorischen Substanzen ein manifester arteriosklerotischer Plaque entwickeln [1, 3, 13, 14]. Dieser führt wiederum durch Expression von entzündlichen und prokoagulatorischen Mediatoren, insbesondere nach Plaqueruptur, zur Thrombozytenaggregation und somit zum Gefäßverschluss.

Im Hinblick auf die mikroangiopathischen Veränderungen führen im Wesentlichen ein arterieller Hypertonus und ein Diabetes mellitus über eine anhaltende Mehrbelastung des Endothels und unspezifische glykosylierende Prozesse zur Hyalinose und letztendlich zum hauptsächlichem Verschluss von kleinen perforierenden Hirngefäßen.

Bei embolischen Ursachen stehen je nach Ursprung des verschleppten Materials kardioembolische bzw. arterio - arterielle Embolien im Vordergrund, wobei die Zusammensetzung des jeweiligen Embolus stark variieren kann. Diese reicht von reinen Thrombozytenaggregaten über ein buntes zelluläres Mischbild bis zu cholesterinhaltigen oder auch verkalkten Partikeln. Arterio - arterielle Embolien entstehen in der Regel durch mit dem Blutstrom weggeschwemmte Thrombozytenaggregate bzw. arteriosklerotisches Material, welches z.B. im Rahmen einer rupturierten Plaque bei zugrunde liegender Stenosen bzw. Wandveränderungen aus proximal gelegenen Gefäßabschnitten bis hinab in den Aortenbogen stammt [1, 3, 15]. Bei kardioembolischen Ereignissen liegt eine funktionelle oder strukturelle Herzerkrankung, wie z.B. eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, eine Endokarditis, Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien, Störungen der Wandkinetik oder Aneurysmata nach Myokardinfarkten, Tumore des Herzens oder ein persistierendes Foramen ovale zugrunde [8, 10, 15]. Diese basieren auf der Bildung von intrakardialen Thromben, welche die Einschränkung der kardialen Pumpfunktion begünstigt wird [9]. Als Sonderform von Embolien sind bei polytraumatisierten Patienten Fett- bzw. Fremdkörperembolien oder auch Luftembolien bei Patienten mit Caisson - Krankheit zu erwähnen [8].

Im Hinblick auf periphere Gefäßpathologien stellen Dissektionen mit resultierender distaler Durchblutungsstörung bei einem proximal, durch ein intramurales Hämatom, bedingtem Strömungshindernis eine Sonderform dar. Diese treten hauptsächlich spontan, aber auch infolge traumatischer Ereignisse in der Halsregion auf [8]. Zusätzlich haben Patienten mit genetischen Erkrankungen des Bindegewebes, wie z.B. Marfan - oder Ehlers - Danlos - Syndrom, ein erhöhtes Risiko für Dissektionen [10, 15].

Weiterhin lässt sich eine ganze Reihe von Erkrankungen unter dem Begriff der entzündlichen Vaskulopathien zusammenfassen. Hier können im Wesentlichen entzündliche Veränderungen der Gefäßwand im Rahmen von bakteriellen Infektionen, wie Lues, Tuberkulose, Borreliose und mit Mykoplasmen, sowie viralen Infektionen durch Viren der Herpesgruppe (HSV, VZV, CMV), Hepatitisviren oder HIV, aber auch Kollagenosen, wie z.B. bei Sklerodermie, systemischem Lupus erythematodes, Morbus Wegener, Morbus Behcet, Arteriitis cranialis, Takayasu Arteriitis und anderen, nachgewiesen werden. Weitere Erkrankungen, wie Moya Moya, CADASIL, paraneoplastische Syndrome, die toxische Wirkung von Substanzen, wie

LSD, Kokain, Amphetaminen, oder auch die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung sind seltene Ursachen von Gefäßpathologien [8, 10, 15].

Weiterhin führen aber auch prokoagulatorische Störungen der Blutgerinnung, wie z.B. bei Faktor V - Leiden- und Prothrombinmutation, Antiphospholipid - Antikörpersyndrom, DIC (*disseminierte intravasale Gerinnung*), eine veränderte Zusammensetzung des Blutes, wie bei einer *Polycythaemia vera*, Thalassämie, Sichelzellanämie, oder auch Hyperviskositätssyndrome bei Gammopathien, wie z.B. bei Morbus Waldenström oder einem Plasmozytom, zu einem erhöhten Infarktisiko [8, 9, 10].

Aufgrund der ablaufenden immunologischen Prozesse stellen auch akute bzw. kürzlich durchgemachte Infektionen einen zusätzlichen Risikofaktoren für zerebrale Ischämien dar [13, 16].

### 1.1.2. Pathophysiologie zerebraler Ischämien

Unabhängig vom Mechanismus stellt jede zerebrale Durchblutungsstörung aufgrund der geringen Ischämietoleranz des Hirngewebes einen medizinischen Notfall dar. Da der neuronale Stoffwechsel nahezu ausschließlich auf der oxydativen Glykolyse basiert, besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Angebot an Sauerstoff und Glukose und der zerebralen Blutversorgung [8]. Durchschnittlich werden etwa 15 % des Herzminutenvolumens und etwa 20 % des gesamten Sauerstoffbedarfs für den zerebralen Stoffwechsel benötigt [8]. So verbraucht das zentrale Nervensystem durchschnittlich etwa 72 Liter Sauerstoff (etwa 8 ml Sauerstoff pro 100g Hirngewebe pro Minute) und etwa 110g (etwa 0,5 mol) Glukose pro Tag. Hierbei werden etwa 80 % der benötigten Energie für den Signalstoffwechsel benötigt, während die restlichen 20 % zum Erhalt der Membranstabilität dienen [17, 18]. So können auch anhaltend hypoglykämische Zustände zu irreversiblen Schäden des zentralen Nervensystems (ZNS) führen, welche klinisch zerebrale Durchblutungsstörungen imitieren können. Da die Energiereserven des Nervengewebes stark limitiert sind, entstehen bei Hypoxie im Kerngebiet der Ischämie somit innerhalb kürzester Zeit irreversible Zellschäden. Gleichzeitig bildet sich mit der Penumbra eine angrenzende Gewebsregion neuronalen Gewebes, welches in der Funktionalität eingeschränkt und vital gefährdet ist, aber prinzipiell überleben und sich von zeitweiligen Störungen des Energiestoffwechsel erholen kann. Bei Störungen der zerebralen Blutversorgung löst somit zunächst der Abfall der Sauerstoffkonzentration eine komplexe Kaskade verschiedener biochemischer Reaktionen aus (*Abbildung 1*). Zum einen ist durch den raschen Abfall von

Adenosintriphosphat (ATP) ein vermehrter Einstrom von Kalzium - Ionen ( $\text{Ca}^{2+}$ ) in die Zellen nachweisbar, welche sowohl über eine direkte Depolarisation der Zellmembran als auch über die vermehrte Freisetzung von Stickstoffoxid (NO) zu einer Störung der neuronalen Erregbarkeit führt [10, 15]. Zum anderen kommt es durch den intrazellulären Anstieg von Adenosindiphosphat (ADP), Phosphat und Protonen ( $\text{H}^+$ ) mit der resultierenden Verschiebung des pH - Wertes in den sauren Bereich zur Entstehung eines sowohl zytotoxischen als auch vasogenen Hirnödems (*Abbildung 2*).

Da im primären Kerngebiet der Ischämie zuerst eine Vielzahl von biologisch aktiven Substanzen freigesetzt werden, ist das Gewebe der Penumbra nicht nur durch die zerebrale Ischämie, sondern auch sekundär durch die angestoßenen biochemisch- immunologischen Prozesse gefährdet. Innerhalb von Minuten bis Stunden nach einer Ischämie sind messbar erhöhte Konzentrationen von verschiedenen inflammatorische Substanzen nachweisbar [19]. Unter den Cytokinen sind hier besonders *Interleukin 1* (IL1) und *Tumornekrosefaktor  $\alpha$*  ( $\text{TNF}\alpha$ ) als proinflammatorische und mit zeitlicher Verzögerung auch die Interleukine IL6, IL10 und der *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF $\beta$ ) als antiinflammatorische Substanzen zu erwähnen [20]. In einem komplexen Gebilde aus gegenseitiger Stimulation und Inhibition führt die vermehrte Freisetzung von IL1 zu einer primären entzündlichen Gewebsreaktion, der Freisetzung weiterer Mediatoren und einer chemotaktischen Aktivierung von Immunzellen aus dem Blutstrom und der Mikroglia (*Abbildung 3*). Die Wirkungen von  $\text{TNF}\alpha$  ist vom jeweiligen Rezeptor abhängig. Die Bindung am  $\text{TNF}\alpha$  Rezeptor1 führt zu einer weiteren Verstärkung und Ausbreitung der entzündlichen Reaktion sowie zur vermehrten Apoptose der Zellen in der Penumbra. Über der  $\text{TNF}\alpha$  Rezeptor2 kommt es zur Stimulation antiinflammatorischer Faktoren und somit zur Aktivierung möglicher neuroprotektiver Mechanismen. Gleichzeitig ist aus nahezu allen betroffenen Zellen in Infarktgebiet (Neuronen, Astrozyten, Mikroglia) sowie den migrierten Leukozyten eine vermehrte Freisetzung von NO nachweisbar [19]. Dieses wirkt primär vasoaktiv, kann aber auch proinflammatorische bzw., über eine direkte Schädigung der DNA, negative Effekte an den betroffenen Zellen hervorrufen. Gleiches gilt für die ebenfalls vermehrte Expression von Sauerstoffradikalen (*reactive oxygen species (ROS)*), welche über zahlreiche unspezifische oxydative Prozesse, die Bildung von anderen reaktiven Substanzen, wie z.B. Wasserstoffperoxid, die Zellen auf unterschiedlichste Art und Weise schädigt. Durch die vermehrte Expression von Matrix-Metalloproteinasen (MMP) wird der Abbau von Matrixproteinen verstärkt, welche durch eine Funktionsstörung der Blut - Hirn - Schranke und eine verminderte Integrität von

Zellmembranen die entzündlichen Reaktionen aber auch das Entstehen eines Hirnödems und die hämorrhagische Infarkttransformation begünstigt (*Abbildung 4*) [19].

Die Hochregulation von Komponenten der Immunglobulin- Superfamilie, wie *intercellular adhesion molecule* (ICAM) und *vascular cell adhesion molecule* (VCAM), basiert auf der Freisetzung von TNF $\alpha$  und IL1, und erleichtert die Adhäsion und Migration von Leukozyten an bzw. durch Endothelzellen [19]. Im Tierexperiment scheint dieser Mechanismus durch einen Diabetes mellitus und die damit verbundenen Prozesse der Glykosylierung in erheblichem Maße verstärkt zu werden [13]. Gleichzeitig erfolgt aber auch von Seiten der Leukozyten die gesteigerte Expression von Integrinen, welche als Transmembranproteine eine verbesserte Adhäsion und Rezeptorbindung am Endothel bewirken. In diesem Fall scheinen hypoxische Zustände diesen Mechanismus zusätzlich zu begünstigen. Im Hirngewebe selbst führt die Infiltration von Immunzellen zur Freisetzung von Chemokinen, wie z.B. des *monocyte chemoattractant proteins 1* (MCP1), welches eine erhöhte Permeabilität des Endothels und eine Funktionsstörung der *tight junctions* bewirkt, und somit die Integrität der Blut - Hirn - Schranke weiter in Mitleidenschaft zieht [21].

Durch den vermehrten Einstrom von Kalzium - Ionen in die Zellen kommt es bereits frühzeitig über die Aktivierung weiterer Stoffwechselwege zur vermehrten Bildung von Derivaten der Arachidonsäure, welche als proinflammatorische Substanzen die Entzündungsreaktion begünstigen, gleichzeitig aber auch zu einer direkten Schädigung der Blut - Hirn - Schranke und einer gesteigerten Vulnerabilität von Nervenzellen gegenüber äußeren Einflüssen führt [9, 15]. Die Entzündungsreaktion wird im weiteren Verlauf nicht nur durch eingewanderte hämatologische Immunzellen unterhalten. Zusätzlich kommt es nach Aktivierung zur Transformation der Mikroglia in eine Zellform, die morphologisch und funktionell Makrophagen gleicht. Des Weiteren resultieren aus der Expression von *major histocompatibility complex* (MCH II) - Molekülen bei Astrozyten Veränderungen, welche in Analogie zu T - Lymphozyten sowohl zu antigenpräsentierenden als auch zu cytotoxischen Immunprozessen führen [22].

Somit besteht neben der eigentlichen primären Zellschädigung, welche durch die Ischämie und die Störung des Energiestoffwechsels bedingt ist, in einem zweiten Schritt eine rasche immunologisch vermittelte Entzündungsreaktion, die zur zusätzlichen Schädigung des Nervengewebes führt. Die Prozesse sind im Nervensystem unabhängig von den auslösenden Faktoren sowohl nach Ischämie, primärer Blutung, Tumoren oder nach operativen Eingriffen sowohl im Gehirn als auch im Rückenmark in jeweils vergleichbarem zeitlichen Ablauf und Ausprägung nachweisbar [23]. Die beschriebenen biochemischen und immunologischen

Prozesse sind daher mit einem auf das ZNS begrenzten systemischen inflammatorischen Syndrom (*systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*) vereinbar [22].

### 1.1.3. Komplikationen zerebraler Ischämien

Aufgrund der verschiedenen zugrunde liegenden Ätiologien und der ausgeprägten einhergehenden immunologischen Veränderungen kommen die unterschiedlichsten Komplikationen nach zerebralen Durchblutungsstörungen zustande. Durch die zu Beginn der zerebralen Ischämie bestehende noch veränderliche Penumbra demarkiert sich die endgültige Infarktausdehnung erst im Verlauf der Erkrankung. Vor diesem Hintergrund kann es auch zu erheblichen Fluktuationen der neurologischen Beschwerden kommen. Im Wesentlichen ist hier in den ersten Tagen nach dem Ereignis eine sekundäre Verschlechterung des klinischen Zustandes infolge der endgültigen Infarktdemarkierung und der oben beschriebenen immunologischen Vorgänge zu erwarten. Im Rahmen des Postaggressionsstoffwechsels, wie er bei einem SIRS zu finden ist [22], werden wiederholt Entgleisung des Blutdruckes, des Blutzuckers und der Elektrolyte registriert. Diese wirken sich ihrerseits wiederum negativ auf das gesamte kardiovaskuläre System und das bereits beeinträchtigte Nervensystem aus. Gleiches gilt für die, später ausführlich beschriebene, Sympathikusaktivierung und das damit verbundene erhöhte Risiko neuer kardiovaskulärer Ereignisse, wie das Auftreten erneute zerebrale Ischämien, Herzrhythmusstörungen oder Myokardinfarkte [8, 9, 24, 25].

Die in ihrer Funktionsfähigkeit und Stabilität beeinträchtigte Blut - Hirn - Schranke führt in Kombination mit den freigesetzten inflammatorischen und vasoaktiven Substanzen zu einem vermehrten Wassereinstrom in das Infarktareal. Das so resultierende Hirnödem kann durch raumfordernde, verdrängende Effekte und einen steigenden intrakraniellen Druck zu einer weiteren Verschlechterung bestehender bzw. zum Entstehen neuer neurologischer Defizite führen [26]. Gleichzeitig steigt durch die funktionsgestörte Blut - Hirn - Schranke bei ebenfalls beeinträchtigter Regulation des Blutdruckes das Risiko von sekundären Einblutungen [9, 10, 15]. Da die neurologischen Defizite für gewöhnlich mit einer eingeschränkten Mobilität bis hin zur Bettlägerigkeit einhergehen können, steigt ebenfalls das Risiko von vermehrtem Auftreten tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien [14, 15]. Infolge des Substanzdefektes nach einer zerebralen Ischämie ist neben dem anhaltenden neurologischen Defizit mit Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens und der Selbstständigkeit das Risiko einer symptomatischen Epilepsie vorhanden [22]. Gleichzeitig

wirkt sich der Verlust der Selbstständigkeit bereits frühzeitig im Krankheitsverlauf negativ auf die Psyche des Patienten aus und begünstigt das Auftreten von Depressionen.

Abgesehen von den bereits genannten Komplikationen stellen Infektionen die mit Abstand häufigste Komplikation nach zerebralen Ischämien dar [26]. Hierbei werden überproportional häufig das Auftreten von Fieber, Infektionen der Atemwege und / oder des Urogenitaltrakts beobachtet [9, 15, 26, 27]. Der Großteil dieser Infektionen lässt sich dessen ungeachtet nicht ausschließlich auf bestehende Vorerkrankungen, eine eingeschränkte Mobilität oder beeinträchtigte Hirnstammreflexe infolge des neurologischen Defizits zurückführen. Vielmehr ist davon auszugehen, dass die im Rahmen der durch die zerebrale Ischämie bedingten Entzündungsreaktion freigesetzten biochemisch aktiven Substanzen sich ihrerseits nachteilig auf das Immunsystem aufwirken können [13, 28]. Auf den Zusammenhang von zerebraler Ischämie und Immunsystem wird unter *Punkt 1.3.2.* gesondert eingegangen.

## 1.2. Epidemiologie und Einteilung von Pneumonie

Bei Pneumonien handelt es sich definitionsgemäß um infektiöse Erkrankungen des Lungenparenchyms. Hinsichtlich des zu erwartenden Erregerspektrums hat sich die Einteilung in ambulant erworbene Pneumonie (*AEP bzw. community aquired pneumonia (CAP)*) und nosokomiale Infektionen bewährt [29]. Während sich die ambulant erworbene Pneumonie im natürlichen (häuslichen) Umfeld des Patienten entwickelt hat, treten bei der nosokomialen Pneumonie erste Beschwerden frühestens 48 Stunden nach Aufnahme in ein Krankenhaus auf [30]. Insgesamt wird in der Bundesrepublik Deutschland die Zahl der ambulant erworbenen Pneumonien auf etwa 400.000 Erkrankungen pro Jahr geschätzt [31]. Hiervon müssen circa 50% der Patienten stationär behandelt werden. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Inzidenz von Pneumonien deutlich mit dem Lebensalter ansteigt und somit im Zuge des demographischen Wandels eine weitere Zunahme der Erkrankungszahlen zu erwarten ist. Absolut gesehen sind Pneumonien die weltweit am häufigsten zum Tode führende Infektionserkrankung [29]. Im Hinblick auf die oben beschriebene Unterteilung in ambulant erworbene und nosokomiale Pneumonien bestehen erhebliche Diskrepanzen bezogen auf die Prognose des Patienten. So beträgt die Letalität bei im Vorfeld gesunden Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie etwa 1 %. Die Letalität von nosokomialen Pneumonien liegt hingegen zwischen 30 und 70 % und steigt insbesondere bei Patienten, welche intensivmedizinisch versorgt werden müssen, dramatisch an [29].

Zusätzlich hat sich im klinischen Alltag die weitere Unterscheidung in primäre und sekundäre Pneumonien etabliert [31]. So sind primäre Pneumonien als Erkrankungen bei Patienten ohne prädisponierende Faktoren definiert. Im Hinblick auf das zu erwartende Erregerspektrum sind im Wesentlichen bakterielle Infektionen mit Streptokokken, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, „atypische“ Erreger wie Chlamydien oder *Mycoplasma pneumoniae* bzw. virale Infektionen mit Influenza und Parainfluenza zu erwarten. Erschwerend kommt hinzu, dass bei etwa der Hälfte aller Patienten mit primärer Pneumonie kein Erregernachweis gelingt [31].

Patienten mit sekundären Pneumonien weisen typische Risikofaktoren auf. Vorbestehende strukturelle Erkrankungen der Lunge, wie zum Beispiel chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), ein Lungenemphysem, Bronchiektasen, Endothelschäden durch inhalative Noxen wie beispielsweise chronischen Nikotinkonsum oder konsumierende Erkrankungen mit oder ohne Einengung des Bronchialsystems, stehen neben kardialen Vorerkrankungen mit bestehender Linksherzinsuffizienz, verminderter Immunkompetenz, wie z.B. bei Diabetes mellitus, HIV - Infektionen oder chronischem Alkoholmissbrauch, ebenso wie eine mangelnde Mobilisation bei Bettlägerigkeit im Vordergrund [29, 31]. Das Erregerspektrum der primären Pneumonien erweitert sich bei sekundären Pneumonien im bakteriellen Spektrum um Staphylokokken, verschiedene Streptokokken Spezies, gramnegative Stäbchen, wie *Klebsiella*, *Serratia* und *Proteus species*, Anaerobier und Nonfermenter, wie Pseudomonaden, in viralen Spektrum um Adenoviren und andere Viridae der Herpesgruppe sowie um mykotische Infektionen z.B. mit *Candida species* [30, 31].

### 1.2.1. Pathophysiologie von Pneumonien

Da beim gesunden Menschen die unteren, distal der Hauptbronchien gelegenen, Atemwege im Gegensatz zu den oberen Atemwege steril sind, führt das Eindringen von Erregern, wie Bakterien, Viren oder Pilzen, aber auch die Exposition gegenüber inhalativen Noxen zur Aktivierung des Immunsystems [1, 32]. Hierbei beruhen die Infektionswege im Wesentlichen auf der Inhalation bzw. der Aspiration von Erregern. Da etwa 50 % der Erwachsenen im Schlaf aspirieren, ist der weitere Verlauf einer möglichen Infektion neben der Art, Menge und Virulenz der auslösenden Faktoren von zahlreichen prädisponierenden Faktoren seitens des Patienten und dessen aktuellen Zustandes der Immunabwehr abhängig [33]. So ist bei eingeschränkter mukoziliarer Clearance das Vordringen von Erregern in die tiefen Atemwege und das Auslösen einer immunologischen Reaktion begünstigt [31].

Makroskopisch wird eine frühe exsudative Phase mit Störung der Mikrozirkulation, Beeinträchtigung der Epithelienfunktion, einer gesteigerten Membranpermeabilität sowie der Freisetzung eines protein- und fibrinreichen Exsudats, von einer sekundären proliferativen Phase mit der immunologischen Beseitigung des pathologischen Agens und beginnenden reparativen Prozessen unterschieden [29, 34].

Immunologisch resultiert aus der initialen Phagozytose und Opsonierung der Infektionserreger zunächst die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren, wie NO, Sauerstoffradikalen und Cytokinen, wie TNF $\alpha$  und IL1, welche über oxidative Prozesse zu einer vermehrten Permeabilität und Störung der Integrität von Epi- und Endothelien führen [34, 35, 36]. Gleichzeitig können Erreger auch mit Thrombozyten interagieren, was ebenfalls zur Expression von proinflammatorischen und prokoagulatorischen Cytokinen führt [37]. Hieraus resultiert der Beginn eine kaskadenartige Reaktion, welche eine im Verlauf vermehrte Expression von weiteren inflammatorischen Substanzen, wie dem *insulin like growth factor* (IGF), dem Angiotensinrezeptor 2 (ACE2), *platelet derived growth factor* (PDGF), MCP1, IL4, IL6, IL8, , TGF $\beta$ , ICAM1 zur Folge hat. Diese begünstigt die Adhäsion und Migration von weiteren Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten in das Lungengewebe [33, 36, 38, 39, 40, 41]. Zusätzlich erfolgt über die parallele Aktivierung von Fibroblasten, Pneumozyten und Myofibroblasten der Beginn von reparativen Vorgängen im Lungenparenchym [34].

Die beschriebenen Vorgänge verlaufen in relativ gleichförmiger Abfolge nicht nur im Rahmen von bakteriellen, viralen oder mykotischen Infektionen, sondern können in dieser Art und Weise auch bei physikalischen Schädigungen durch inhalative Noxen, wie z.B. Rauchgas, Zigarettenrauch, exzessive Luftverschmutzung, sowie ionisierende Strahlung oder unphysiologische intraalveoläre Druckverhältnisse auftreten.

Zusammenfassend resultiert daraus eine inflammatorische Reaktion, welche bei fehlender Beseitigung des auslösenden Agens zu einer zunehmenden Fibrosierung und Organisation des entzündeten Gewebes führt [1]. Solange das immunologische Geschehen auf die Lunge begrenzt bleibt, kann neben der eigentlichen Pneumonie auch ein akutes Atemnotsyndrom (*adult respiratory distress syndrome (ARDS)*) entstehen. Bei systemischer Mitbeteiligung des Immunsystems entsteht aus einem ARDS ein SIRS. Insgesamt sind die bei Schädigung der Lunge ablaufenden immunologischen Prozesse aufgrund der zahlreichen freigesetzten immunologisch aktiven Substanzen, der Adhäsion und Migration von Immunzellen sowie der entzündlichen Reaktionen bei gleichzeitigem Beginn von reparativen Vorgängen mit den

bereits beschriebenen Immunreaktionen infolge einer zerebralen Schädigung vergleichbar (*Abbildung 5*) [36].

### 1.3. Pneumonien bei zerebraler Ischämie

Wie in Abschnitt 1.1.3. erwähnt, stellt das Auftreten von Infektionen die häufigste Komplikation infolge einer zerebralen Ischämie dar [42, 43]. Neben Harnwegsinfekten stehen Infektionen der Atemwege im Vordergrund [32, 44]. In einer Vielzahl von Studien konnte nachgewiesen werden, dass Pneumonien bei Schlaganfallpatienten die 30 - Tage - Mortalität und auch das langfristige Outcome drastisch negativ beeinflussen [45, 46, 47]. Daher wurde intensiv nach Prädiktoren gesucht, welche ein erhöhtes Infektionsrisiko nach einem ischämischen Schlaganfall anzeigen. So weisen zum Beispiel ältere Patienten deutlich häufiger Infektionen als jüngere Schlaganfallpatienten auf [48]. In diesem Zusammenhang muss jedoch gleichzeitig eine Vielzahl von Kofaktoren, welche sich negativ auf den Gesundheitszustand auswirken, wie z.B. Begleiterkrankungen, bestehende Medikation und die Lebensumstände, berücksichtigt werden. Weiteres Augenmerk liegt auf dem aktuellen Zustand des Immunsystems und seinem Vermögen, auf die infektiologischen Veränderungen adäquat und effektiv zu reagieren. Prädisponierende Faktoren, welche das Immunsystem negativ beeinflussen, sind z.B. Diabetes mellitus, chronische Herz- oder Lungenerkrankungen (Herzinsuffizienz, COPD, Lungenemphysem), konsumierende Erkrankungen aus dem hämatologisch - onkologischen Fachgebiet, aber auch Aspekte der Lebensführung, wie Übergewicht, eingeschränkte Mobilität, chronischer Nikotin- oder Alkoholmissbrauch [30, 46, 49, 50]. Somit ist die Kapazität eines bereits multipel vorgeschädigten Organismus mit reduziertem Allgemeinzustand und beeinträchtigtem Immunstatus, auf zusätzliche akute gesundheitliche Schäden zu reagieren und diese zu kompensieren, insgesamt deutlich reduziert. Zur Abschätzung des individuellen Infektionsrisikos hat sich im klinischen Alltag die Angabe des kalendarischen Alters in Kombination mit den jeweiligen untersuchten Zusatzparameter als Surrogatparameter als praktikabel erwiesen [31, 32].

Klinische Scores werden auch zur Einordnung der Schwere von zerebralen Ischämien bzw. des Ausmaßes des neurologischen Defizits (*National Institute of Health Stroke scale (NIHSS)*, Rankin - Scale, Barthel - Index etc.) angewandt [51]. Diese Skalen und Punktesysteme werden im Rahmen von Studien, der Qualitätssicherung aber auch im Hinblick auf therapeutische Entscheidungen zur Vereinheitlichung und besseren Vergleichbarkeit eingesetzt [51]. Obwohl die jeweils angewandten Instrumente für gewöhnlich nur einen

vereinfachten Überblick über das neurologische Defizit, wie z.B. der Grad der Hilfsbedürftigkeit bei alltäglichen Verrichtungen, das Ausmaß der Mobilitätseinschränkung und ähnliche Aspekte geben, besteht insgesamt ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Infektionsrisiko und der Schwere des neurologischen Defizits in diesen Skalen [46, 49]. Gleiches gilt für den Zusammenhang zwischen Infarktausdehnung bzw. Infarktvolumen und dem Infektionsrisiko [52, 53]. Hier liegt für gewöhnlich die Annahme zugrunde, dass die Größe der zerebralen Ischämie mit einem entsprechend großen neurologischen Defizit vergesellschaftet ist. Als Besonderheit sind Infarkte im Bereich des Hirnstamms bzw. der Medulla oblongata, wo zahlreiche relevante anatomische Strukturen auf engstem Raum gebündelt sind, anzusehen [42]. In diesen Fällen müssen besondere Gesichtspunkte, welche das Infektions- bzw. das Aspirationsrisiko beeinflussen, wie z.B. der Grad der Vigilanz, Schluckstörungen oder die Beatmungspflichtigkeit, berücksichtigt werden [27]. In diesem Zusammenhang erscheint es verständlich, dass Patienten mit entsprechend schwerwiegendem neurologischem Defizit nicht nur per se ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen, sondern Durch die notwendige intensive und oftmals invasive medizinische Versorgung des Patienten mit Nutzung von Kathetern, venösen Zugängen, Magensonden etc. das Infektionsrisiko zusätzlich negativ beeinflusst wird [32].

### 1.3.1. Dysphagie und Aspiration nach zerebraler Ischämie

Um das Auftreten von Schluckstörungen infolge von zerebralen Schädigungen als Risikofaktor für das Entstehen von Pneumonien zu verstehen, ist es zunächst notwendig, den Ablauf des Schluckaktes unter physiologischen Bedingungen zu betrachten. Dieser wird in drei verschiedene Phasen unterteilt, welche nicht nur durch die beteiligten anatomischen Strukturen, sondern auch anhand der übergeordneten Nervenzentren unterschieden werden [54].

Am Anfang des Schluckens steht die „orale Phase“, die im Wesentlichen als willkürliche motorische Aktion unter der Kontrolle des Großhirns mit Einbeziehung des Cingulums, des sensomotorischen und des parietalen Kortex steht [52, 55]. Nach Initialisierung des Schluckaktes erfolgt jedoch die weitere Aktivierung von relevanten Hirnnervengebieten auf Hirnstammebene, wie z.B. die Hirnnerven V, VII, IX, X, XII aber auch der Formatio reticularis, Nucleus ambiguus und des Nucleus tractus solitarius [54, 56]. In dieser Phase wird die Nahrung nach Verschluss der Lippen und des Kiefers durch Heben der Zunge aus der Mundhöhle in Richtung Pharynx transportiert. Gleichzeitig erfolgt der Verschluss des Nasen -

Rachenraumes durch Hebung des weichen Gaumens. Sobald der Nahrungsbolus weit genug in den Pharynx gelang ist, beginnt die zweite, hauptsächlich unwillkürlich verlaufende „pharyngeale Phase“. Die nun ablaufenden reflektorischen Prozesse finden auf Ebene des Hirnstamms und der Medulla oblongata statt. Neben dem Transport der Nahrung ist vor allem der Schutz der Atemwege vor möglicher Aspiration notwendig. So wird nicht nur durch Verschluss der Stimmritze die Atmung kurzzeitig unterbrochen. Zusätzlich werden die Atemwege, sowohl durch Kontraktion der oberen Muskulatur des Pharynx mit Verlagerung des Kehlkopfes und des Zungenbeines nach kranial als auch durch den passiven Druck auf die Epiglottis nach caudal, gegenüber der Nahrung abgeschirmt [17]. Durch Kontraktion der hinteren Zungenmuskulatur wird der Nahrungsbolus weiter in den Pharynx gedrückt. Nach Aktivierung des M. constrictor pharyngis wird schließlich der obere Ösophagussphinkter geöffnet [54]. Somit ist die Koordination von fünf Hirnnerven und etwa fünfzig Muskeln mit verhältnismäßig kleinen motorischen Einheiten in einem komplexen, zeitlich eng begrenzten Zusammenspiel notwendig [55].

Nachdem die Nahrung den oberen Ösophagussphinkter passiert hat, wird diese in der dritten „ösophagealen Phase“ durch periodische Kontraktion der Ösophagusmuskulatur in Richtung Magen transportiert. Diese erfolgt hauptsächlich unter der Kontrolle des N. vagus sowie lokale Druckdifferenzen im Ösophagus und resultiert in einer peristaltischen Welle [17]. Infolge von Druckdifferenzen und der lokalen Freisetzung von Transmittern, wie z.B. NO, erfolgt die reflektorische Tonusabnahme im unteren Ösophagussphinkter. Nachdem die Nahrung den unteren Ösophagussphinkter infolge einer kurzzeitigen Relaxation passieren konnte, wird dieser durch Wiederherstellung des Ruhetonus automatisch verschlossen [17].

Somit stellt der Schluckakt ein geregeltes Zusammenspiel einer Vielzahl von willkürlicher und reflektorisch innervierten Muskeln dar. Da diese Steuerung durch zahlreiche Regionen des ZNS inklusive der kaudalen Hirnnervenkerne erfolgt, ergeben sich infolge von zerebralen Störungen, wie Ischämien, Blutungen oder Raumforderungen, vielfältige Möglichkeiten das komplexe System des Schluckaktes nachhaltig zu stören [57]. So sind Schluckstörungen nicht nur bei Patienten mit Hirnstamminfarkten, also einer direkten Schädigung von Kerngebieten relevanter Hirnnerven, nachweisbar [58]. Abhängig von der angewandten Untersuchungsmethode können bei 30 bis 50 % aller Schlaganfallpatienten Schluckstörungen nachgewiesen werden [27]. Obwohl die fiberoptische endoskopische Schluckdiagnostik (*fiberoptic endoscopic examination of swallowing* (FEES)) die höchste Sensitivität zur Diagnose von Schluckstörungen aufweist, konnte sich diese Untersuchungsmethode aufgrund der technischen Anforderungen sowie der apparativen, personellen und zeitlichen

Anforderungen bislang nicht als Routine im klinischen Alltag durchsetzen [48]. Bei Infarkten im vorderen Stromgebiet scheint neben der Schwere des neurologischen Defizits, dem Infarktvolume eine weitere Korrelation zwischen einer Dysphagie und der Infarktlokalisation unter Einbeziehung parietotemporaler Regionen, des Inselkortex und des Gyrus präcentralis zu bestehen [55, 59, 60]. So führen beispielsweise insuläre Infarkte zu einer vermehrten buccofacialen Apraxie und somit zu einem erhöhten Dysphagierisiko [61]. Da bei Auftreten einer Dysphagie wiederum die Gefahr einer Aspiration und anschließender Atemwegsinfektion erhöht ist, kann davon ausgegangen werden, dass sich diese direkt negativ auf das Überleben und Outcome von Patienten nach zerebraler Ischämie auswirkt [58]. In diesem Zusammenhang kann sich die frühzeitige Diagnose von Schluckstörungen mittels Wasserschlucktest, FEES etc. sowie die daraus folgenden therapeutischen Konsequenzen, wie Anpassung der Kostform, spezifische physiotherapeutische und logopädische Maßnahmen bzw. die zeitweise oder auch dauerhafte Anlage von Magensonden oder einer PEG positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken [27, 48, 62, 63, 64].

### 1.3.2. Post - Stroke - Immundefizienz - Syndrom

Neben bestehenden Risikofaktoren, wie Alter und Vorerkrankungen, werden die neurologischen Defizite unterschiedlicher Ausprägung, wie eine eingeschränkte Mobilität, Bettlägerigkeit, Vigilanzschwankungen, Sprech- und Schluckstörungen sowie beeinträchtigte Hirnstammreflexe für das erhöhte Infektionsrisiko verantwortlich gemacht [14, 47, 50]. Das Auftreten von Infektionen ist dementsprechend mit der Schwere des neurologischen Defizits korreliert [65]. Darüber hinaus ist es plausibel, dass ein Zusammenhang zwischen der Infarktausdehnung und dem Risiko von Infektionen besteht, da in der Regel große Infarktareale mit einer ausgeprägten neurologischer Symptomatik einhergehen [52, 53, 66, 67]. Zusätzlich zu diesen nahe liegenden Zusammenhängen stellt die zerebrale Ischämie selbst einen eigenständigen, immunologisch vermittelten Risikofaktor für das Entstehen von Infektionen dar. Das ZNS hat sowohl unter physiologischen als pathologischen Bedingungen einen Einfluss auf das Immunsystem.

Im Rahmen der zerebralen Ischämie wird pathophysiologisch eine ganze Kaskade von biochemischen und immunologischen Prozessen ausgelöst, welche einer, auf das ZNS begrenzten, inflammatorischen Reaktion entspricht [22]. Neben den proinflammatorischen Substanzen werden jedoch im Rahmen verschiedener Netzwerke aus gegenseitiger Aktivierung und Inhibition auch zunehmend antiinflammatorische Mediatoren ausgeschüttet.

So sind nach einer zerebralen Ischämie erhöhte Konzentrationen von IL10 und TGF $\beta$  messbar [68]. Weiterhin erfolgt über bislang nicht eindeutig geklärte Mechanismen eine zentralnervös bedingte Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) und, über die Achse Hypothalamus - Hypophyse – Nebenniere (*hypothalamic - pituitary - adrenal - axis* HPA), auch des endokrinen Systems (*Abbildung 6*) [28]. Im Tierexperiment konnte der Hypothalamus mit seinen zahlreichen Verknüpfungen im ZNS, wie z.B. der *Formatio reticularis*, dem *Nucleus tractus solitarius* und dem Inselkortex, als wahrscheinlicher zentraler Knotenpunkt identifiziert werden. So sind als Zeichen des aktivierten sympathischen Nervensystems deutlich erhöhte Konzentrationen von Catecholaminen bzw. deren Abbauprodukten im Tierexperiment bzw. bei Patienten nachweisbar [69, 70]. Diese Sympathikusaktivierung führt wiederum einerseits zu einer Inhibition von proinflammatorischen Cytokinen, wie IL1 und TNF $\alpha$ , und der Aktivierung der zellulären Immunabwehr sowie andererseits zur gesteigerten Expression von antiinflammatorischen Cytokinen, wie IL10 [71, 68, 72]. In diesem Zusammenhang sind alle Zelllinien des Immunsystems, wie neutrophile Granulozyten, Monozyten und die führenden Lymphozytensubpopulationen (T - Helferzellen (TH), zytotoxische T - Zellen (TC) und B - Zellen) betroffen [68, 66, 73]. Gleichzeitig konnten innerhalb von Stunden nach einer zerebralen Ischämie sowohl wiederholt eine Leukopenie im Blutbild als auch mit zeitlicher Verzögerung eine Reduktion immunologisch relevanter Zellen in den primären und sekundären lymphatischen Organen, wie z.B. den Lymphknoten, der Milz, des Knochenmarks, des Thymus oder des *mucosa - assoziierten lymphatischen Gewebes* (*mucosa - associated - lymphoid - tissue* (MALT)), nachgewiesen werden [71, 74].

Die Aktivierung des neuro - endokrinen Systems mittels der Achse Hypothalamus - Hypophyse - Nebenniere resultiert in der vermehrten Sekretion von Glukokortikoiden (*Abbildung 7*) [70]. Diese weisen neben den bekannten kardiovaskulären und metabolischen Effekten, wie Blutdrucksteigerung, Steigerung der Glukoneogenese sowie des Lipid- und Proteinstoffwechsels, ausgeprägte immunsuppressive Wirkungen auf. Einerseits wird die Bildung und Wirkung von proinflammatorischen Mediatoren unterdrückt. Andererseits sind anhaltend antiproliferative Effekte auf die verschiedenen Zelllinien des Immunsystems nachweisbar [71].

Ähnlich, wie unterschiedliche auslösende Mechanismen eine initial relativ uniforme proinflammatorische Immunreaktion hervorrufen, erfolgt durch begleitende Expression von entsprechenden Mediatoren eine antiinflammatorische Gegenreaktion. Diese Prozesse konnten nicht nur bei zerebralen Ischämien, sondern auch bei Patienten mit primären

intrazerebralen Blutungen, Traumata oder Raumforderungen des ZNS in wiederholt reproduzierbaren Abläufen nachgewiesen werden [23]. Vor diesem Hintergrund wurde für diese verhältnismäßig regelhaften Vorgänge der Begriff des *compensatory antiinflammatory response syndrome* (CARS) geprägt [71, 72]. Dieses wirkt als ausgleichender Gegenpart bei entzündlichen Reaktionen, welche beispielsweise im Rahmen eines SIRS zu einer unkontrollierten, ausufernden Entzündungsreaktion führen können. Gleichzeitig wird auch eine neuroprotektive Aufgabe eingeräumt, welche das, normalerweise dem Immunsystem nur bedingt zugängliche, ZNS nach vorangegangener Schädigung infolge von Ischämien, Blutungen, Traumata etc. schützen soll. Da nach entsprechender zerebraler und spinaler Schädigung mit Störung der Blut - Hirn - Schranke dem Immunsystem bislang verborgene Epitope präsentiert werden, besteht mittel- bis langfristig die potentielle Gefahr des Entstehens von Autoimmunprozessen [74]. Unter der Prämisse des notwendigen Schutzes des ZNS erfolgt mittels Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie der hypothalamisch - hypophysär - adrenergen Achse eine systemische Inhibition des Immunsystems [70, 74]. Da die inflammatorischen Reaktionen im Körper und im ZNS in vergleichsweise geregelten Bahnen, d.h. in nachweislich ähnlicher Art und Weise, ablaufen, ist im ZNS mit einer im Wesentlichen uniformen, neuroprotektiven Gegenreaktion unabhängig von einer systemischen oder auf das ZNS begrenzten Ursache zu rechnen. Somit führt eine auf das ZNS beschränkte Pathologie, auch ohne begleitende adäquate systemische Entzündung, mit zeitlicher Verzögerung zu einer systemischen Immunsuppression [74]. In diesem Zusammenhang wurde der Begriff des *CNS- injury induced immunodepression syndrome* (CIDS) bzw. der Schlaganfall - assoziierten Immunsuppression (*stroke induced immunodepression syndrome* (SIDS)) definiert (Abbildung 8).

Insbesondere im Tierexperiment konnte nach induzierten Infarkten im Stromgebiet der A. cerebri media (MCA) wiederholt das Auftreten eines SIDS bzw. das spontane Auftreten von Infektionen nachgewiesen werden. Dass in diesem Zusammenhang eine vermehrte Aktivität des sympathischen Nervensystems den maßgeblichen Anteil an der Immunsuppression und dem einhergehenden gestiegenem Infektionsrisiko hat, wird durch die Tatsache belegt, dass eine effektive Blockade des SNS mittels  $\beta$  - Rezeptor - Antagonisten zu einer drastischen Reduktion der Infektionsrate und somit zu einem deutlich verbesserten Outcome führt [23, 50, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80].

Zusätzlich konnte ebenfalls im Tierexperiment wiederholt der gleiche positive Effekt im Hinblick auf die Infektionsrate, das Überleben und auch das Infarktvolume sowohl durch die prophylaktische Therapie mit Antibiotika als auch anderen Medikamenten, wie z.B. Statinen,

reproduziert werden [81, 82, 83]. In klinischen Studien war es jedoch bislang nicht möglich, die positiven Effekte einer prophylaktischen Medikamentengabe aus dem Tierexperiment zu wiederholen [83, 84, 85].

#### 1.4. Hintergründe der vorliegenden Studie

Das Überleben und die weitere klinische Entwicklung nach einem Schlaganfall hängt neben primären Komplikationen der Grunderkrankung, wie zum Beispiel der Entwicklung eines Hirnödems oder sekundären Hirnblutungen mit begleitender Herniation, im Wesentlichen vom Auftreten von Infektionen ab [43, 49]. So entwickeln etwa ein Drittel aller Patienten innerhalb der ersten Tage nach einer akuten zerebralen Ischämie Infektionen, wobei Infekte des Respirations- und Urogenitaltraktes im Vordergrund stehen [28]. Insbesondere das frühzeitige Auftreten von Atemwegsinfektionen ist die führende Todesursache und trägt entscheidend zur 30 - Tage - Mortalität nach einem ischämischen Schlaganfall bei [45, 47].

Durch prophylaktische Therapien konnte im Tierexperiment ein dramatisch verbessertes Überleben der Labortiere mit induziertem zerebralen Territorialinfarkt für verschiedene Substanzklassen nachgewiesen werden. Obwohl der Zusammenhang zwischen Schlaganfall - assoziierten Infektionen (*stroke associated infection (SAI)*) und einer erhöhten Mortalität bzw. einer deutlich schlechteren Langzeitprognose bereits hinlänglich bekannt ist, erbrachte die prophylaktische Behandlung von Schlaganfallpatienten mit verschiedenen antibiotischen Wirkstoffen nicht den im Tierexperiment nachweisbaren, positiven Effekt hinsichtlich einer verbesserten Langzeitprognose [26, 42, 45, 47, 86, 87, 88, 89]. Studien zeigen allerdings, dass zumindest in selektierten Patientengruppen ein positiver Effekt durch diese prophylaktische Behandlung erzielt werden konnte [80, 85]. Hierzu ist es notwendig, Kriterien zur Auswahl von Risikopatienten zu definieren, welche ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko haben und damit am Ehesten von einer prophylaktischen Therapie profitieren können. So wurden bereits in zahlreichen veröffentlichten Studien Prädiktoren für das Auftreten von SAI infolge einer zerebralen Ischämie, wie zum Beispiel ein schwerwiegendes neurologisches Defizit mit gestörter Vigilanz und eingeschränkten Schutzreflexen, Dysphagie und Aspiration, ein höheres Lebensalter, Diabetes mellitus, maschinelle Beatmung und der Gebrauch von transurethralen Blasenkathetern identifiziert [42, 63, 65, 68, 70, 49, 90, 91]. Mittlerweile gibt es, sowohl aus Tierexperimenten als auch aus klinischen Studien bei Patienten mit zerebralen Ischämien, vermehrt Anhaltspunkte dafür, dass die Schlaganfall - assoziierten Immunsuppression auch direkt durch messbare Parameter quantifizierbar ist [22, 92]. Um das

individuelle Infektionsrisiko für einzelne Patientengruppen zu bestimmen, wurden verschiedene laborchemische Parameter zur Beurteilung der Aktivität des Immunsystems und des sympathischen Nervensystems untersucht. So wurden insbesondere erhöhte IL10 -, Meta- und Normetanephrinspiegel, Veränderungen im Differenzialblutbild mit erhöhten Werten für neutrophile Granulozyten und Monozyten sowie erniedrigten Werten für Lymphozyten und insbesondere zytotoxischen T-Lymphozyten und T-Helferzellen in den Lymphozytensubpopulationen nachgewiesen, welche bereits kurz nach dem Initialereignis mit einem deutlich erhöhten Infektionsrisiko einhergehen [66, 68, 70, 73, 80, 93]. Weiterhin ist aus verschiedenen Studien der Zusammenhang zwischen dem Infarkt volumen nach zerebraler Ischämie und dem Auftreten einer Leukopenie und einer gestörten Monozytenfunktion bekannt [53]. Ein Zusammenhang zwischen einem veränderten Immunstatus und der Infarktlokalisation wurde bislang nicht beschrieben. Es konnte aber eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems infolge von zerebralen Ischämien mit besonderer Einbeziehung des Inselkortex bzw. der Lateralisation des Infarkt areals nachgewiesen werden [24, 94, 95, 96]. So besteht eine direkte Assoziation zwischen einer verminderten Herzratenvarianz und Infarkten des rechten Inselkortex [97]. Gegenwärtig existieren mehrere aktuelle Studien, welche eine Beziehung zwischen einem erhöhten Infektionsrisiko, Schluckstörungen oder Beeinträchtigungen des vegetativen Nervensystems und Infarkten des Inselkortex vermuten lassen [52, 60, 61, 70, 98, 99, 100]. Allerdings bleibt die Frage, ob isolierte Inselinfarkte oder ein ausreichend großes Infarktvolumen, im Sinne einer „kritischen“ Masse, mit oder ohne Einbeziehung des Inselkortex in das Infarkt areal mit dem vermehrten Auftreten von SAI einhergehen, im Moment unbeantwortet.

Ziel dieser Studie ist es, unter Berücksichtigung der Ergebnisse vorangegangener Studien eine Kombination klinischer, epidemiologischer, laborchemischer und radiologischer Risikofaktoren herauszuarbeiten, welche dem behandelnden Arzt ein Instrument in die Hand gibt, mit großer Wahrscheinlichkeit und möglichst geringem Aufwand das Auftreten von Infektionen nach zerebraler Ischämie abzuschätzen. Besonderes Augenmerk wird hierbei auf die Frage gelegt, ob die Infarktlokalisation im Inselkortex mit einer anschließenden Immunsuppression und daraus resultierender Infektion assoziiert ist. Aus diesem Grund wurden mehr als 500 Patienten in die monozentrische prospektive Beobachtungstudie PRECAST (*Predictors of Early Chest Infektion in Acute Ischemic Stroke*; ClinicalTrials.gov identifier NCT00906542) eingeschlossen und untersucht.

## 1.5. Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Studie „PRECAST“ besteht in der Identifizierung von Prädiktoren für pulmonale Infektionen nach zerebraler Ischämie. Hierzu werden zunächst die grundlegenden epidemiologischen Daten und wesentlichen Begleiterkrankungen erfasst. Die Dokumentation der Schwere des neurologischen Defizits erfolgt standardisiert bei Erstkontakt im Krankenhaus. Weiterhin wurde bei jedem Patienten eine standardisierte Untersuchung mittels eines bettseitigen Wasserschlucktests durchgeführt, um mögliche Schluckstörungen zu detektieren und somit das Aspirationsrisiko abschätzen zu können.

Alle für die statistische Auswertung relevanten Blutentnahmen erfolgten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme. Parallel dazu erfolgte die Auswertung der radiologischen Befunde hinsichtlich der Infarktlokalisierung, der Infarktausdehnung im MCA - Stromgebiet und der Einbeziehung des Inselkortex in das Infarktareal.

Anhand der gewonnenen Daten sollen somit die folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Welche Kombination von den innerhalb der ersten 24 Stunden erhobenen klinischen, epidemiologischen, laborchemischen und radiologischen Daten hat den besten Vorhersagewert im Hinblick auf das Auftreten von Infektionen?
2. In welcher Häufigkeit, Art und Lokalisation traten Infektionen auf?
3. Welche Krankheiterreger konnten gesichert werden?
4. Wie häufig konnten Schluckstörungen nachgewiesen werden?
5. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Infarktlokalisierung und dem Auftreten von Schluckstörungen?
6. Welche Veränderungen waren in den laborchemischen Untersuchungen im Hinblick auf eine mögliche Immunsuppression nachweisbar?
7. Ist ein Einfluss von Infarktausdehnung und / oder Infarktlokalisierung auf veränderte laborchemische Parameter hinsichtlich einer Immunsuppression nachweisbar?
8. Wie waren die Häufigkeiten von Infektionen im Bezug auf Infarktausdehnung und -lokalisierung verteilt?

## 2. Patienten, Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Patientenrekrutierung

Im Zeitraum von Mai 2009 bis Februar 2010 wurden insgesamt 527 Patienten mit erstmaliger oder wiederholter zerebraler Ischämie, welche der Stroke Unit der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Rostock zugewiesen wurden, für die PRECAST- Studie rekrutiert. Die Versorgung auf der Stroke Unit erfolgt nach dem 24/7 Prinzip und umfasst sechs Überwachungsbetten im Sinne der *intermediate care* und acht Intensivbetten mit Beatmungsmöglichkeit auf einer Station der Maximalversorgung.

Die Diagnose einer zerebralen Ischämie beruht neben einem wegweisenden klinischen Befund auf dem Nachweis frischer ischämischer Veränderungen in der zerebralen Bildgebung. Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf hyperintensiven Signalen in den diffusionsgewichteten Sequenzen in der Magnetresonanztomographie (MRT). Im Falle von Kontraindikationen für die MRT, wie z.B. implantiertem Herzschrittmacher, wurden gegebenenfalls auch wiederholte Untersuchungen mittels Computertomographie (CT) zum Nachweis akuter zerebraler Veränderungen durchgeführt.

Patienten mit einem vorübergehenden neurologischen Defizit bzw. spontaner Regredienz der Beschwerden, im klinischen Sinne einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) oder eines prolongierten ischämischen neurologischen Defizits (PRIND), wurden bei Nachweis von akuten ischämischen Veränderungen in der zerebralen Bildgebung ebenfalls in die Studie eingeschlossen.

Für die beschriebene Studie liegt das Einverständnis der lokalen Ethikkommission der Universität Rostock (Identifizierungsnummer A 2009 31) vor.

Der Einschluss von Patienten erforderte zwingend das Vorliegen folgender Kriterien:

- Volljährigkeit des Patienten zum Zeitpunkt des neurologischen Defizits
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten bzw. eines gesetzlichen Vertreters
- Einschluss innerhalb von maximal 24 Stunden nach Symptombeginn
- Gesicherte Diagnose durch einen erfahrenen Arzt in Kombination mit wegweisenden Befunden der zerebralen Bildgebung.

Patienten mit mindestens einem der folgenden Punkte wurden ausgeschlossen:

- Nachweis von primären intrazerebralen Blutungen, Sinusvenenthrombosen, Epi- oder Subduralhämatome bzw. Subarachnoidalblutungen
- Nachweisbare Infektionen zum Zeitpunkt der Vorstellung bzw. innerhalb der ersten 24 Stunden nach stationärer Aufnahme
- Einnahme von Antibiotika in den Tagen vor bzw. zum Zeitpunkt der zerebralen Ischämie.

Darüber hinaus gab es im Hinblick auf Vorerkrankungen, die bestehende Begleitmedikation, die Durchführung einer systemischen oder lokalen Thrombolyse keine weiteren Beschränkungen zur Studienteilnahme.

Die Aufklärung der Patienten zur Studienteilnahme, die notwendigen Blutentnahmen, die Dokumentation der demographischen und klinischen Daten, Angaben zu Vorerkrankungen und Begleitmedikation der Aufnahmebefunde sowie über die Nutzung von Blasenkathetern bzw. maschinelle Beatmung erfolgte durch die behandelnden Ärzte der Intensivstation bzw. Stroke Unit der Klinik für Neurologie der Universität Rostock. Zusätzlich wurde die Beurteilung einer möglichen Dysphagie, wie unter *Punkt 2.2.* beschrieben, durchgeführt. Weiterhin wurden die im Rahmen der Qualitätssicherung erhobenen Daten für die German Stroke Registers Study Group über klinische Symptome und Schlaganfallsubtypen berücksichtigt [45]. Zur Beurteilung der Schwere des neurologischen Defizits wurde bei jedem Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme bzw. innerhalb der ersten 24 Stunden die NIHSS (National Institute of Health Stroke scale) bestimmt [101].

Als Outcome Parameter wurden Infektionen (Pneumonien, Harnwegsinfekte, Sepsis) während der ersten 7 bzw. 14 Tage nach akutem Hirninfarkt mit einem standardisierten Protokoll durch die behandelnden Ärzte erfasst (*Punkt 2.2.*). Die mit der Behandlung der Infekte betrauten Ärzte waren bezüglich weiterer studienspezifischer Daten geblindet.

So wurden in der präsentierten unizentrischen Studie die standardisierte Durchführung aller diagnostischen und therapeutischen Prozeduren und das Entstehen eines homogenen Datensatzes sichergestellt. Um eine mögliche Beeinflussung durch die behandelnden Ärzte, welche mit der Patientenbetreuung, der medizinischen Vorgeschichte und der klinischen Routinediagnostik während des Studienzeitraums betraut waren, zu minimieren, wurden die studienspezifischen laborchemischen und radiologischen Befunde mit zeitlicher Verzögerung von 6 bis 8 Wochen durch einen unabhängigen Untersucher (Autor der Arbeit) nach Abschluss des Krankenhausaufenthaltes erfasst und analysiert.

## 2.2. Definitionen von Infektion

Der im Vordergrund stehende Studienendpunkt zielt auf das Auftreten von Atemwegsinfektionen (*early chest infection* (ECI)) insbesondere innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden bis 7 Tage (*early chest infection seven days* (ECI7d)) nach stationärer Aufnahme ab. Patienten, welche bereits bei Aufnahme bzw. innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme eine Infektion aufwiesen, wurden nicht in der Ergebnisanalyse berücksichtigt. Die Diagnose einer Infektion wurde durch erfahrene, klinisch tätige Ärzte anhand der modifizierten Kriterien des Center of Disease Control and Prevention (CDC) gestellt [63, 102, 103].

Die Diagnosestellung einer ECI erfordert mindestens drei der nachfolgenden Kriterien:

- Fieber (Körperkerntemperatur über 38,0° C)
- Produktiver Husten mit Nachweis von eitrigem Sputum
- Abnormaler respiratorischer Untersuchungsbefund (vermehrtes Bronchialatmen oder inspiratorisches Knistern) bzw. Tachypnoe (Atemfrequenz über 22 /min)
- Tachykardie (Herzfrequenz über 100 /min)
- Laborchemischer Anhalt für Infektionen (Leukozytose, Anstieg des C - reaktiven Proteins (CRP) oder Procalcitonin (PCT)) [104]
- Nachweis von pulmonalen Infiltraten im Röntgen Thorax
- Arterielle Hypoxämie in der Pulsoximetrie (pO<sub>2</sub> unter 70 %) bzw. in der Blutgasanalyse
- Nachweis von relevanten Erregern (Kultur oder Gram - Präparat) [22, 105].

Falls mindestens 24 Stunden nach Intubation und maschineller Beatmung die Kriterien für eine ECI erfüllt sind und zusätzlich der röntgenologische Nachweis von pulmonalen Infiltraten gelang, konnte die Diagnose einer Respirator - assoziierten Pneumonie (*ventilator associated pneumonia* (VAP)) gestellt werden [106]. Zusätzlich wurden auch alle Schlaganfall - assoziierten Infektionen (SAI) in frühe Atemwegsinfektionen (ECI), Infektionen des Urogenitaltraktes (UTI) und Sepsis in oben beschriebenen Zeitraum unterteilt.

Die Definition von Infektionen des Urogenitaltraktes (UTI) beruht auf dem Erfüllen von mindestens drei der nachfolgenden Kriterien:

- Fieber (Körperkerntemperatur über 38,0° C)
- Klinische Symptome für Infektionen des Urogenitaltraktes (Polyurie, Dysurie, klopfschmerzhaftes Nierenlager)
- Abnormaler Urinstatus (Leukozyturie, Nachweis von Nitrit)

- Laborchemischer Nachweis einer Infektion (Leukozytose, Anstieg von CRP oder PCT)
- Positive Urinkultur mit Nachweis typischen Pathogenen des Urogenitaltraktes ( $>10^5$  koloniebildende Einheiten /ml).

Die Diagnosestellung einer Sepsis folgt den *International Sepsis Conference* Kriterien und macht neben den oben genannten Kriterien für ECI und UTI auch den systemischen Erregernachweis in mindestens einer Blutkultur und / oder den Einsatz von Katecholaminen notwendig [107].

Bei allen Patienten mit vermuteten SAI wurden zur Diagnosesicherung wiederholte Trachealsekrete, Urinkulturen und mindestens drei Blutkulturen zum mikrobiologischen Nachweis von Bakterien gewonnen bzw. im Falle von anhaltend schwerwiegenden Infektionen unter antibiotischer Therapie die Erregersuche auf pathogene Pilze zum Nachweis von Mykosen ausgeweitet.

### 2.3. Definition der Dysphagie

Da im Rahmen der Fragestellung besonderes Augenmerk auf mögliche Schluckstörungen infolge von zerebralen Ischämien zur Beurteilung eines möglichen Aspirationsrisikos gelegt wurde, erfolgte bei jedem Patienten unmittelbar nach Aufnahme die Durchführung eines standardisierten Schlucktests. Dieser konnte bei Bedarf auch am Morgen des Folgetages wiederholt werden. Im selben Zeitraum erfolgte bei jedem Patienten zunächst eine gesonderte Untersuchung der kaudalen Hirnnerven zur Einschätzung und klinischen Bewertung einer möglichen Dysphagie. Hierbei wurden zunächst die Funktion der mimischen Muskulatur und die Motilität der Zunge geprüft. Anschließend wurde der Patient aufgefordert zu sprechen, kräftig zu gähnen und zu husten, um die pharyngeale Muskulatur zu testen. Als nächster Schritt wurde der Patient aufgefordert, 10 bis 20 ml Wasser unter pulsoximetrischer Kontrolle zu trinken [108]. Um eine mögliche stille Aspiration bei klinisch regelrechten Hirnnervenstatus zu detektieren, wurde zusätzlich ein Sättigungsabfall um mehr als 2 % in der Pulsoxymetrie innerhalb von zwei Minuten nach einem bettseitigen Wasserschluck Test als Dysphagie 1. Grades gewertet [49, 109].

Es wurden folgende Punktwerte festgelegt:

0. Regelrechter Hirnnervenstatus, keine Dysphagie
1. Beeinträchtigung der kausalen Hirnnerven, stille Aspiration oder Husten
2. Zusätzlich Beeinträchtigung der Stimme und Verschlucken

### 3. Klinisch kein Schlucken infolge Vigilanzminderung oder Intubation.

Bei nachweisbarer Schluckstörung erfolgt je nach Schweregrad neben einer Anpassung der Kostform bzw. dem Andicken von Flüssigkeiten in der Regel zumindest die vorübergehende Versorgung mit einer nasogastralen Sonde. Im Einzelfall wurde bei besonderen klinischen Fragestellungen zusätzlich eine fiberendoskopische Schluckdiagnostik durchgeführt.

## 2.4. Radiologische Diagnostik

Die zerebralen Bildgebungen wurden durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universität Rostock durchgeführt. Für die MRT wurde ein 1,5 Tesla - Gerät (Siemens) verwendet. Die CT wurden mit einem 12 - Zeilen - Gerät (Philips Brilliance) durchgeführt. Die elektronische Bildverarbeitung und Wiedergabe erfolgte mittels des Systems IMPAX>ES, Web 1000 5.1 Clinical Review Station (Agfa, Deutschland). Die Beurteilung und Dokumentation der Infarktausdehnung und –lokalisierung der MRT bzw. CT - Bildgebung wurde durch einen klinisch erfahrenen Radiologen vorgenommen, welcher für die weiteren klinischen und laborchemischen Daten der Patienten geblindet war. Die Infarktausdehnung im MCA - Stromgebiet wurde gesondert klassifiziert:

1. Lakunärer Infarkt,
2. Nicht - lakunär, weniger als ein Drittel des Stromgebietes betroffen,
3. 33 bis 66 % des Stromgebietes betroffen,
4. Mehr als 66% des Stromgebietes betroffen.

Lakunäre Infarkte wurden als subcortikal bzw. in den Basalganglien lokalisierten zerebrale Läsionen mit weniger als 15 mm Durchmesser definiert.

Zur Infarktlokalisierung wurden den anatomischen Strukturen folgende Regionen von besonderem Interesse definiert (*Tabelle 3*). Insbesondere das Versorgungsgebiet der A. cerebri media (MCA) wurde nach der anatomischen Lokalisation in einen frontalen, parietotemporalen und okzipitalen Abschnitt unterteilt. Unabhängig davon wurde die Infarzierung des Inselkortex bzw. der Basalganglien als gesonderter Aspekt der Infarktlokalisierung registriert (*Abbildung 9*).

## 2.5. Laborchemische Untersuchungen

Unmittelbar bei Aufnahme erfolgte bei jedem Patienten eine standardisierte Routine - Blutentnahme, welche ein Blutbild, den Status der Blutgerinnung, die Serumelektrolyte, die

Leberenzyme, Kreatinin, Harnstoff, CRP, TSH sowie die Herzenzyme inklusive Troponin T beinhaltet. Die Entnahme aller zur weiteren Auswertung herangezogenen laborchemischen Parameter wurde am ersten Tag nach Aufnahme zwischen 8:00 und 9:00 Uhr morgens durchgeführt [69]. Diese umfasste ein Blutbild inklusive Differentialblutbild und Lymphozytensubpopulationen, CRP, PCT, IL10, sowie Meta- und Normetanephrin [28, 68, 104, 110]. Somit besteht eine maximale Latenz von 24 Stunden zwischen Beginn der neurologischen Symptomatik und der Entnahme der studienrelevanten ausgewählten Laborparameter. Diese Auswahl erfolgte in Anlehnung an bereits veröffentlichte Studien zu vergleichbaren Fragestellungen. Alle klinisch chemischen Untersuchungen wurden durch das Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universität Rostock ohne Kenntnis weiterer klinischer Aspekte durchgeführt.

Zur Bestimmung des Differentialblutbildes, Leukozytenzahl ( $\cdot 10^9/l$ ), neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulozyten ( $\cdot 10^9/l$ ) sowie Monozyten ( $\cdot 10^9/l$ ) und Lymphozyten ( $\cdot 10^9/l$ ) diente die automatisierte Flusszytometrie und Zytochemie (haematological analyzer XE- 5000, Sysmex GmbH, Norderstedt, Germany). Die Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen anhand der exprimierten Oberflächenmarker erfolgte im Fluoreszenz - aktivierten Zell - Sortierer (FACS) (Epics XY MCL Beckman Coulter, Krefeld, Germany) unter Nutzung eines CD45 - FITC - Rasters, um eine Bestimmung sowohl von CD4 - RD1 (T - Helfer Lymphozyten (TH)) als auch von CD8- ECD (zytotoxische T – Lymphozyten (TC)) zu gewährleisten.

Die Bestimmung von Metanephrin und Normetanephrin erfolgte mittels Radioimmunoassay (Beckman Coulter GmbH, Sinsheim, Germany). Hierbei lagen die untere Nachweisgrenze bei 19 ng/l für Metanephrin bzw. 24 ng/l für Normetanephrin. Die Serumkonzentration von Procalcitonin wurde im Kryptor Analysator (TRACE Technology, BRAHMS AG, Henningsdorf, Germany) bestimmt. Die Konzentrationsbestimmung von IL10 erfolgte im Immulite Analysator (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Germany). Hierbei lag die untere Nachweisgrenze bei 1 pg/ml.

## 2.6. Daten- Analyse und statistische Auswertung

Basierend auf vorangegangenen Studien, welche mit einer Genauigkeit von 85 % das Auftreten von Infektionen bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall anhand der Kombination aus klinischen Daten und bildgebenden Befunden vorhersagen konnten, erfolgten alle weiteren Berechnungen für die vorliegende Studie [49]. So wurde, um die

angestrebte Vorhersagegenauigkeit von 90 % bei einer Stärke von 80 % mit gleichzeitiger Signifikanz von 5 % zu erreichen, eine notwendige Studienpopulation von 500 Patienten errechnet. Die klinischen Daten wurden zunächst in einer Datenbank (Microsoft Access™) bzw. eine Tabellenkalkulation (Microsoft Excel™) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der *Statistical Package for the Social Science software* (SPSS™, Version 15.0). Der maßgebliche Studien - Endpunkt war die Entwicklung einer ECI innerhalb von sieben Tagen nach Aufnahme. Zur statischen Auswertung wurde der Student's t - Test zur Analyse von normal verteilten fortlaufenden Variablen, der Mann - Whitney U - Test zur Analyse von nicht normal verteilten fortlaufenden Variablen und der  $\chi^2$  - Test zur Analyse von bedingten Variablen genutzt. Alle Wahrscheinlichkeiten waren zweidimensional. Um das Auftreten von ECI innerhalb von sieben Tagen nach Aufnahme vorherzusagen, wurden insgesamt 28 im Vorfeld definierte Risikofaktoren analysiert. Um einen p - Wert von  $< 0,05$  zur Abgrenzung dieser Risikofaktoren zu erreichen, wurde eine Bonferroni - Korrektur für multivariate Korrelationen durchgeführt. Ein p - Wert von  $< 0,001$  wurde als statistisch signifikant eingestuft. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert mit Standardabweichung, Median mit Interquartilenabstand oder als Anzahl bzw. Prozent angegeben. Zur Unterscheidung zwischen dem Auftreten bzw. Fehlen von ECI innerhalb der ersten sieben Tage als abhängige Variable wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt. Gleiches gilt zur Analyse für das Auftreten bzw. das Fehlen von weiteren SAI. Ziel dieser Analyse war die Identifizierung von Risikofaktoren, welche anhand von Grenzwerten eine Schlüsselrolle bei der Vorhersagbarkeit zur Entwicklung von Infektionen spielen. Um den Vorhersagewert zwischen klinischen Befunden und laborchemischen Parametern zu bestimmen, wurden *Receiver operating characteristic* (ROC) Kurven gedruckt und die *Area under the curve* (AUC) bestimmt. Auf diese Weise wurden die besten Grenzwerte zur Unterscheidung zwischen Patienten mit bzw. ohne ECI bestimmt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Epidemiologische Patientendaten

Im Zeitraum von Mai 2009 bis Februar 2010 wurden insgesamt 819 Patienten mit einem akuten zerebralen Ereignis auf die Stroke unit bzw. Intensivstation der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Rostock zugewiesen. Wie aus *Abbildung 10* ersichtlich wird, wurden hier bereits 78 Patienten mit primären intrazerebralen Blutungen und weitere 18 Patienten mit anderen Diagnosen, wie Subduralhämatomen, Subarachnoidalblutungen oder Sinusvenenthrombosen nach Studienprotokoll ausgeschlossen. Anhand der unter *Punkt 2.1.* beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien konnten letztendlich von den verbleibenden 723 Patienten mit akuter zerebraler Ischämie 527 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Bei den verbleibenden 196 Patienten mussten 107 Patienten, welche mit einer Beschwerdedauer von über 24 Stunden seit Symptombeginn zugewiesen wurden, 43 Patienten ohne endgültigen radiologischen Infarktnachweis, 32 Patienten mit bereits zum Zeitpunkt der Vorstellung nachweisbaren Infekten und 14 Patienten, bei denen keine schriftliche Einverständniserklärung vorlag, entsprechend der definierten Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden. Von den 527 eingeschlossenen Patienten konnten letztendlich die Daten von 489 Patienten zur Analyse der unter *Punkt 1.5.* aufgeführten Fragestellungen herangezogen werden. Die Gründe, die zum weiteren Ausschluss von insgesamt 38 Patienten führten, waren, dass 20 Patienten bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme eine Infektion entwickelten, weitere drei Patienten innerhalb der ersten sieben Tage verstarben, ohne hierbei den definierten Endpunkt einer Infektion zu erreichen. Die Daten von 15 Patienten wurden aufgrund von Unvollständigkeit nicht in der weiteren Analyse berücksichtigt.

Insgesamt waren 45 % der analysierten Patienten (n = 220) Frauen und dem entsprechend 55 % (n = 269) der analysierten Patienten Männer. Das durchschnittliche Alter lag bei  $70,0 \pm 13,4$  Jahren (22 bis 100 Jahre). Wie aus *Diagramm 1* hervorgeht, war ein Großteil der Patienten zum Zeitpunkt des Ereignisses bereits älter als 60 Jahre.

Im Hinblick auf begleitende Vorerkrankungen waren bei 88,9 % (n = 435) ein arterieller Hypertonus, bei 71,8 % (n = 351) eine Hypercholesterinämie, bei 33,7 % (n = 165) ein Diabetes mellitus, bei 32,5 % (n = 159) eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, bei 28,2 % (n = 138) eine koronare Herzerkrankung, bei 13,7 % (n = 67) eine chronische Niereninsuffizienz und bei 7,6 % (n = 37) eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung zum

Zeitpunkt der Vorstellung nachweisbar (*Tabelle 1*). Zusätzlich waren 23,1 % (n = 113) der analysierten Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses Raucher.

Um die Schwere des neurologischen Defizits bei den analysierten Schlaganfallpatienten zu dokumentieren, wurde der NIHSS bei Aufnahme bestimmt. In *Tabelle 2* sind die gruppierten Werte der analysierten Patienten abgebildet. Der Mittelwert des NIHSS beträgt 7. Während der Medianwert mit 5 bzw. der Modalwert mit 2 im unteren Bereich der Skala liegen, umfasst die Spannweite mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 29 nahezu den kompletten Wertebereich. In der vorliegenden Studie dominieren mit 56,8 % (n = 278) Patienten mit einem NIHSS von  $\leq 5$  und somit einem allenfalls leichtgradigen neurologischen Defizit. Gleichzeitig weisen 23 Patienten (4,7 %) mit einem NIHSS von  $\geq 20$  ein schwerwiegendes Defizit auf.

### 3.2. Infektionen

Von den analysierten 489 Patienten entwickelten insgesamt 125 Patienten (25,6 %) eine ECI während des gesamten Krankenhausaufenthaltes. Hiervon waren bei 117 Patienten (23,9 %) eine ECI innerhalb der ersten Woche nach Aufnahme nachweisbar (ECI7d). Somit stellten die ersten sieben Tage nach einer zerebralen Ischämie bei Auftreten von 93,6 % (117 von 125) aller ECI den besonders kritischen Zeitraum dar. Vergleichbares tritt bei Patienten mit schlechtem klinischen Zustand und der daraus resultierenden Notwendigkeit von invasiven medizinischen Maßnahmen zutage. Die Ergebnisse der Analyse von Infektionsraten und NIHSS werden in *Tabelle 2* dargestellt und zeigten, dass mit zunehmender Schwere des neurologischen Defizits ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko verbunden ist. So war bei 278 Patienten mit einem NIHSS von  $\leq 5$  lediglich bei 4,7 % (n = 13) dieser Patientengruppe eine ECI7d nachweisbar. Ab einem NIHSS von  $> 6$  steigt die Infektionsrate der Patienten auf 49,3 % (104 von 211) an. Weiterhin traten bei allen 23 Patienten mit einem NIHSS von  $\geq 20$  Infektionen auf. In der ROC - Analyse konnte der Wert von NIHSS  $\geq 10$  als statistisch signifikanter Trennwert ( $p < 0,001$ ) zur Beurteilung des Infektionsrisikos gefunden werden (*Punkt 3.6.*).

Weiterhin war bei 12 von 14 (85,7 %) Patienten, welche aufgrund von schwerwiegenden neurologischen Defiziten beatmungspflichtig waren, eine ECI7d nachweisbar. Somit hatten 9,6 % aller Patienten mit ECI bzw. 10,2 % aller Patienten mit ECI7d eine respiratorassoziierte Pneumonie. Während des Krankenhausaufenthalts verstarben im analysierten Patientengut insgesamt 21 Patienten (4,3 %), wobei hier 20 von 21 Patienten

(95,2 %) auch eine ECI7d bzw. eine ECI aufwiesen. Somit verstarben im Verlauf 16 % aller Patienten mit einer ECI bzw. 17,1 % aller Patienten mit einer ECI7d.

Bei insgesamt 35 der Patienten (29,9 %) mit ECI7d konnten im Trachealsekret und / oder in der bronchoalveolären Lavage die folgenden Erreger nachgewiesen werden:

- *Candida albicans* (23 Fälle)
- *Staphylococcus aureus* (13 Fälle)
- *Candida glabrata* (8 Fälle)
- *Haemophilus parainfluenzae* und *Escherichia coli* (jeweils 4 Fälle)
- *Stenotrophomonas maltophilia* (3 Fälle)
- *Candida tropicalis*, *Enterococcus cloacae*, *Proteus mirabilis* und  $\beta$ -hämolisierende Streptokokken (jeweils 2 Fälle)
- *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Pseudomonas putida*, *Klebsiella oxitoca* und *Serratia marcescens* (jeweils 1 Fall).

Unter den 35 betroffenen Patienten waren bei 14 Infektionen mit Nachweis mehrerer Erreger nachweisbar. Bei den verbleibenden 21 Patienten mit ECI7d konnte der Erregernachweis, trotz der im Studienprotokoll festgelegten intensivierten mikrobiologischen Probengewinnung, nicht geführt werden. Die Ergebnisse der parallel untersuchten Blutkulturen erbrachten keine Erweiterung des Erregerspektrums, obwohl hier die ausgedehnte mykologische Diagnostik nur in Ausnahmefälle in die Wege geleitet wurde.

Gleichzeitig waren bei 84 Patienten (17,2 %) Infektionen der Harnwege nachweisbar. Allerdings wurde bei insgesamt 221 Patienten (45,2 %) zumindest zeitweise Gebrauch von transurethralen Blasenkathetern gemacht. Isolierte Harnwegsinfektionen ließen sich bei 57 Patienten nachweisen. Somit bestand bei 27 Patienten mit einer ECI (21,6 %) während des gesamten Krankenhausaufenthalts ein komorbider Harnwegsinfekt.

Von den 11 Patienten (2,2 %), welche per Definition eine Sepsis entwickelten, erfüllten alle auch die Definition einer ECI7d bzw. einer ECI.

Auf die Ergebnisse des Dysphagie - Screenings und die damit verbundenen Häufigkeiten von Infektionen wird unter *Punkt 3.4.* gesondert eingegangen.

### 3.3. Infarktausdehnung und Infarktlokalisierung

Sowohl aus den epidemiologischen Daten (*Punkt 3.1.*) als auch in *Abbildung 9* wird deutlich, dass ausschließlich Patienten mit definitivem Infarktnachweis zur Analyse der Daten herangezogen wurden. Die radiologische Beurteilung wurde unter *Punkt 2.3.* im Hinblick auf die Infarktausdehnung und die Lokalisation bereits beschrieben. Hierzu wurden zur Diagnosesicherung im Einzelfall sowohl wiederholte CT - (n = 336) als auch MRT - Untersuchungen (n = 395) bzw. die Kombination aus beiden Verfahren (n = 247) durchgeführt.

In der zerebralen Bildgebung kamen so die folgenden Infarktausdehnungen im Stromgebiet der A. cerebri media zur Darstellung:

- 107 lakunäre Ischämien (21,9 %)
- 281 Infarkte (57,5 %); nicht - lakunär,  $\leq 33$  % des betroffenen Stromgebietes
- 56 Infarkte (11,5 %); 33 bis 66 % des betroffenen Stromgebietes
- 45 Infarkte (9,2 %);  $\geq 66\%$  des betroffenen Stromgebietes

Zerebrale Ischämien im vorderen Stromgebiet dominierten mit über 85 % (n = 416) deutlich gegenüber vertebrobasilären Durchblutungsstörungen. In *Tabelle 3* sind die jeweils in das Infarktgeschehen einbezogenen Hirnareale dargestellt. Da hier lediglich einzelne Hirnareale aufgeführt werden, kann sich insbesondere bei Patienten mit nicht - lakunären zerebralen Ischämien die Infarktausdehnung über mehrere, im Vorfeld definierte, Areale erstrecken. Im vertebrobasilären Stromgebiet konnten bei insgesamt 73 Patienten 21 Infarkte (4,3 %) des Mesencephalons, 57 Hirnstamminfarkte (11,7 %) und 54 Ischämien des Kleinhirns (11,0 %) nachgewiesen werden. Aufgrund einer möglichen Versorgung über Kollateralgefäße wurden Thalamusinfarkte und Ischämien im Stromgebiet der A. cerebri posterior (PCA) mit 13,3 % (n = 65) zusammen erfasst. Da keine isolierten Infarkte im Stromgebiet der A. cerebri anterior (ACA) innerhalb des analysierten Patientenkollektivs nachweisbar waren, sondern diese immer mit einer gleichzeitigen Infarzierung des frontalen MCA - Abschnitts verbunden waren, wurden diese nicht gesondert aufgelistet sondern den frontalen MCA - Infarkten zugeordnet. Besonderes Augenmerk wurde auf die Infarktlokalisierung im Versorgungsgebiet der A. cerebri media (MCA) gelegt. Gemäß der anatomischen Lokalisation wurde ein frontaler, parietotemporaler und okzipitaler Abschnitt unter Aussparung des Inselkortex und der Basalganglien definiert. So stellten sich bei 416 Patienten 120 (28,8 %) Ischämien im frontalen Abschnitt, 260 (62,5 %) Infarkte im mittleren bzw. parietotemporalem Abschnitt und weitere 111 (26,7 %) Ischämien im okzipitalen Abschnitt zur Darstellung. Hier gab es bei

Beachtung der Lateralisation keine relevanten Unterschiede zwischen der rechten (n = 191) und der linken (n = 228) Hirnhälfte ( $\chi^2$  - Test  $p > 0,05$ ). Vor dem Hintergrund der unter *Punkt 1.5.* aufgeführten Fragestellungen wurden Infarkte der Basalganglien (n = 176; 42,3 %) und Ischämien der Inselrinde (n = 149, 35,8 %) als Regionen von besonderem Interesse gesondert aufgeführt (*Abbildung 9*). Im Hinblick auf die Lateralisation konnten bei 73 Patienten Ischämien der rechten und bei 75 Patienten Infarkte der linken Inselrinde gefunden werden. Zusätzlich wies ein Patient eine Infarzierung beider Inselkortex auf.

Die Ergebnisse der Analyse einer möglichen Abhängigkeit der Infektionsrate von der Infarktgröße sind *Tabelle 4* aufgeführt. Trotz der verhältnismäßig einfachen Unterteilung der Infarktgrößen durch Drittelung des abhängigen versorgenden Gefäßareals fällt auf, dass die kritische Infarktgröße bei  $> 33$  % des infarzierten Versorgungsgebietes anzusehen ist. In der Gegenüberstellung von Infarktausdehnung und ECI7d kamen die folgenden Konstellationen zur Darstellung:

- Lakunäre Ischämien; 14 von 107 Patienten (13,1 %)
- Nicht - lakunäre Infarkte bis maximal 33 % des versorgenden Gefäßareals; 30 von 281 Patienten (10,7 %)
- Infarkte  $\geq 33$  % des versorgenden Gefäßareals; 32 von 56 Patienten (57,1 %)
- Infarkte  $\geq 66$  % des versorgenden Gefäßareals; 41 von 45 Patienten (91,1 %)

Weiterhin ergab sich eine Korrelation zwischen dem Auftreten von ECI und der Infarktgröße ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,01$  Spearman Test). Hierbei stellte die Ausdehnung der zerebralen Ischämie von mehr als einem Drittel des betroffenen ipsilateralen MCA - Stromgebietes einen statistisch signifikanten Parameter dar (*Punkt 3.6.*).

Obwohl insgesamt 62,4 % (73 von 117) aller ECI7d bei Patienten mit einer Infarktgröße von  $\geq 33$  % des ipsilateralen MCA – Stromgebietes auftraten, war das Infektionsrisiko nicht ausschließlich von der Größe des Infarktareals abhängig (*Punkt 3.6.*).

#### 3.4. Dysphagie

Das Vorgehen und die Durchführung des Wasserschlucktests sowie die Einteilung nach Schwere der Dysphagie sind unter *Punkt 2.2.* ausführlich beschrieben. Bei einzelnen Patienten erfolgte zusätzlich eine fiberendoskopische Schluckdiagnostik. In Anbetracht der Patientenzahl konnte diese aber nicht in ausreichendem Umfang durchgeführt werden, um in der statistischen Auswertung berücksichtigt werden zu können.

Insgesamt war im Schlucktest bei 68,9 % der analysierten Patienten (n = 337) keine Dysphagie nachweisbar, während bei 152 Patienten (31,1 %) eine Schluckstörung unterschiedlicher Ausprägung vorhanden war. Die Aufschlüsselung nach den verschiedenen Schweregraden zeigt folgende Verteilung:

- Dysphagie I° bei 32 Patienten (21,1 %)
- Dysphagie II° bei 56 Patienten (36,8 %)
- Dysphagie III° bei 64 Patienten (42,1 %)

Wie aus *Tabelle 5* ersichtlich ist, bestanden bei Patienten der folgende Zusammenhang zwischen ECI7d und dem Schweregrad der Dysphagie:

- Keine Dysphagie: 17 von 337 Patienten (5,0 %)
- Dysphagie I°: 20 von 32 Patienten (62,5 %)
- Dysphagie II°: 18 von 56 Patienten (32,1 %)
- Dysphagie III°: 62 von 64 Patienten (96,9 %)

Bei insgesamt 85,5 % der 117 Patienten mit einer ECI7d (n = 100) war eine Schluckstörung mehr oder weniger starker Ausprägung nachweisbar. Weiterhin korreliert das Auftreten einer Dysphagie unabhängig vom Schweregrad mit dem Auftreten einer ECI (r = 0,69, p = 0,001 Spearman Test).

Von insgesamt 152 Patienten mit einer nachgewiesenen Dysphagie wurden 73,7 % (n = 112) mit einer nasogastralen Sonde versorgt.

Unter Berücksichtigung des neurologischen Defizits anhand des NIHSS wird aus *Tabelle 6* deutlich, dass mit zunehmender klinischer Ausprägung des Krankheitsbildes auch zunehmende Schluckstörungen auftreten. Beispielsweise waren bei 241 von 278 Patienten (86,7 %) mit einem NIHSS von  $\leq 5$  keine Schluckstörungen vorhanden. Im Gegensatz dazu konnte ab einem NIHSS von  $> 6$  bei 115 von 211 Patienten (54,5 %) eine Dysphagie nachgewiesen werden.

In dieser Gruppe sind die Schweregrade der Dysphagie, wie folgt, verteilt:

- Dysphagie I° bei 26 Patienten (22,6 %)
- Dysphagie II° bei 29 Patienten (25,2 %)
- Dysphagie III° bei 60 Patienten (52,2 %)

In dieser Gruppe kamen bei 115 Patienten insgesamt 101 (87,8 %) nasogastrale Sonden zur Anwendung. Weiterhin weisen aber von den 23 Patienten mit einem NIHSS von  $\geq 20$  alle Patienten eine Schluckstörung und immerhin 20 Patienten (87,0 %) eine Dysphagie III° auf. Die Kombination beider Parameter weist eine Korrelation von 0,63 auf und ist damit noch statistisch signifikant (p < 0,01).

### 3.5. Laborchemische Daten

Wie unter *Punkt 2.2.* beschrieben, erfolgte neben der Routine - Blutentnahme unmittelbar bei Zuweisung ins Krankenhaus am Morgen des ersten Tages die standardisierte Entnahme der studienrelevanter Laborparameter.

In *Tabelle 7* sind zunächst die untersuchten Laborparameter mit besonderem Augenmerk auf Entzündungsparameter, Differentialblutbild, Lymphozytensubpopulationen und Katecholaminmetaboliten aufgeführt.

Zunächst erfolgte eine univariate Analyse der Einzelparameter (*Tabelle 7, Tabelle 9*). Die dabei signifikanten Parameter (*Tabelle 9*) wurden anschließend einer ROC - Analyse unterzogen, um die diagnostische Relevanz weiter einzugrenzen. Dabei definierten wir in der ROC - Analyse eine AUC > 65 % als Kriterium für diagnostische Relevanz. Die Analyse ergab für die in *Tabelle 8* aufgelisteten Parameter Grenzwerte, welche zwischen dem Auftreten und Fehlen von ECI7d unterscheiden und mit einem p < Wert von < 0,001 jeweils statistische Signifikanz aufweisen.

Die anderen untersuchten Laborparameter, CRP, Monozyten, basophile Granulozyten und IL10, erwiesen sich mit einer AUC von < 65 % als wenig diagnostisch relevant und wurden daher in den weiteren statistischen Analysen nicht berücksichtigt.

Die anschließend durchgeführte multivariate Regressionsanalyse ermöglichte die Ermittlung von unabhängigen laborchemischen Prädiktoren im Hinblick auf das Auftreten von ECI7d. Diese Ergebnisse werden im nachfolgenden Punkt gesondert betrachtet.

### 3.6. Prädiktoren für Infektionen nach zerebraler Ischämie

Hinsichtlich der Fragestellung des Auftretens von ECI7d wurden zunächst ausgewählte epidemiologische, klinische, radiologische und laborchemische Parameter zusammengefasst (*Tabelle 9*).

Die univariate Analyse der epidemiologischen und klinischen Daten erbrachte im Hinblick auf die Infektionsrate statistisch signifikante Werte für die folgenden Parameter:

- Höheres Lebensalter
- Maschinelle Beatmung
- Schwerwiegendes neurologisches Defizit mit entsprechend hohem NIHSS
- Nachweis jeglicher Art von Dysphagie.

Schließlich konnten nach Erstellen der ROC - Kurven (*Abbildung 11*) und den Kriterien einer AUC von  $\geq 65\%$  und einem p - Wert von  $< 0,001$  die folgenden Parameter mit der größten diagnostischen Relevanz identifiziert werden:

- Alter  $> 76$  Jahren (Sensitivität von  $63\%$ , Spezifität von  $71\%$ )
- NIHSS  $\geq 10$  (Sensitivität von  $77\%$ , Spezifität von  $90\%$ )
- Dysphagie mindestens I° (Sensitivität von  $85\%$ , Spezifität von  $86\%$ ).

Die so gefundenen Werte erwiesen sich nach der multivariaten Regressionsanalyse als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von ECI7d und sind in *Tabelle 10* zusammengefasst.

Im Gegensatz dazu konnten jedoch weder anhand der bestehenden Vorerkrankungen, des Geschlechts, noch des Nikotinkonsums signifikante Kriterien zur Unterscheidung zwischen Infektionen und Infektionsfreiheit gefunden werden.

Im Hinblick auf die radiologischen Befunde zeigten sich in der univariaten Analyse, wie in *Tabelle 9* dargestellt, die folgende Punkte als diagnostisch relevant für das Auftreten von ECI7d:

- Ein Infarktvolume mit Einbeziehung von  $> 33\%$  des betreffenden Stromgebietes
- Die Infarktlokalisierung im frontalen und / oder parietotemporalen Anteil des MCA - Stromgebietes
- Die Einbeziehung der Stammganglien und / oder des Inselkortex
- Die Infarzierung von mehreren Stromgebieten im Bereich der vorderen Zirkulation.

Zur Bestimmung der Trennschärfe hinsichtlich des Auftretens von ECI7d wurden auch hier ROC - Kurven erstellt und die AUC bestimmt. Hier stellte eine Infarktgröße von  $> 33\%$  des ipsilateralen Medialstromgebietes unabhängig von weiteren Infarktlokalisationen einen relevanten prädiktiven Parameter (Sensitivität von  $71\%$ , Spezifität von  $91\%$ ) dar. In der multivariaten Regressionsanalyse waren sowohl die Infarktgröße von  $> 33\%$  des ipsilateralen MCA - Stromgebietes als auch jede nicht - lakunäre Infarzierung des Inselkortex unabhängig von der Lateralisation unabhängige radiologische Prädiktoren für die Entwicklung einer ECI7d.

Wie bereits unter *Punkt 3.5.* aufgeführt, wurden insgesamt 12 laborchemische Parameter einer univariaten Regressionsanalyse unterzogen und in *Tabelle 8* aufgelistet. Obwohl letztendlich auch die p - Werte für IL10, Monozyten, Leukozyten und basophile Granulozyten mit  $< 0,001$  eine statistische Signifikanz aufwiesen, wurde diese trotz eines positiven diagnostischen

Effektes bei einer AUC von jeweils  $< 65\%$  nicht als Prädiktoren gewertet und daher im weiteren Verlauf nicht weiter analysiert.

Die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse ergaben für die Laborparameter (*Tabelle 8*), die folgenden als diagnostisch relevant:

- Neutrophile Granulozyten mit  $> 5,6 \cdot 10^9/l$
- Eosinophile Granulozyten mit  $> 0,06 \cdot 10^9/l$
- Lymphozyten mit  $< 1,4 \cdot 10^9/l$
- Metanephrin mit  $> 43\text{ ng/l}$
- Normetanephrin mit  $> 80\text{ ng/l}$ .

Unter Einschluss aller in den Voranalysen signifikanten epidemiologischen, klinischen, radiologischen und laborchemischen Parameter konnten in der multivariaten Regressionsanalyse die folgenden als unabhängige Prädiktoren für das Entstehen einer ECI7d identifiziert werden:

- NIHSS von  $> 10$  Punkten bei Aufnahme
- Nachweis von mindestens einer Dysphagie I° (jede Art von Schluckstörung)
- Infarkte mit Affektion von  $> 33\%$  des ipsilateralen Medialstromgebietes
- Normetanephrin von  $> 80\text{ ng/l}$

Weitere Einzelheiten werden in *Tabelle 10* genauer aufgeführt. Werden die vier Parameter Schluckstörung, NIHSS, Infarktgröße und Normetanephrin miteinander kombiniert, weisen diese für das Entstehen einer ECI7d eine Sensitivität von  $79\%$ , eine Spezifität von  $95\%$  und eine Genauigkeit, als Maß für die richtige Klassifizierung, von  $71\%$  auf. Im Hinblick auf die 125 Patienten, welche in Verlauf des gesamten Krankenhausaufenthaltes eine ECI entwickelten, betragen die Sensitivität, die Spezifität und die Genauigkeit  $72\%$ ,  $90\%$  und  $83\%$ .

### 3.7. Besonderheiten bei Infarkten des Inselkortex

Abschließend wurde die Rolle von Infarkten des Inselkortex im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang mit Schlaganfallassoziierte Infektionen bzw. eine Schlaganfallassoziierte Immunsuppression gesondert analysiert. Unabhängig von der endgültigen Infarktausdehnung war in der Gesamtheit aller Patienten mit einer ECI7d bei  $66,7\%$  ( $n = 78$ ) eine Infarzierung des Inselkortex nachweisbar (*Tabelle 9*). Betrachtet man zunächst ausschließlich Patienten mit einer Infarktgröße von  $\geq 33\%$  des betreffenden ipsilateralen MCA – Stromgebietes, sind mit zunehmender Infarktgröße steigende Werte für die Katecholaminmetabolite (Meta- und

Normetanephrin), Leukozytenzahlen und neutrophile Granulozyten bei gleichzeitig sinkenden Werten für eosinophile Granulozyten und T - Helferzellen nachweisbar (*Diagramm 2A*). In diesem Zusammenhang besteht eine proportionale bzw. umgekehrt proportionale Verbindung zur Menge des geschädigten zerebralen Gewebes und den analysierten Laborparametern. Gleichzeitig ist aber eine gesonderte Analyse über die Bedeutung einzelner Hirnregionen aufgrund des in *Diagramm 2A* dargestellten Masseneffektes unter diesen Voraussetzungen nicht möglich. Daher erfolgte in einem zweiten Schritt die gesonderte Analyse von nicht lakunären Ischämien mit einer Infarktausdehnung bis maximal 33 % des betroffenen ipsilateralen MCA - Stromgebiets unter Berücksichtigung einzelner Hirnregionen. Jeder der so ermittelten 170 von 281 Patienten wies einen isolierten Infarkt in jeweils nur einer der definierten Hirnregionen des MCA – Stromgebiets auf. So wurde das Stromgebiet in einen frontalen und parietotemporalen Abschnitt mit jeweiliger Aussparung des Inselkortex und der Stammganglien sowie in isolierte Infarkte der Inselrinde und der Basalganglien unterteilt. Mit besonderem Augenmerk auf Patienten mit Infarzierung des Inselkortex wurden auch hinsichtlich einer vermehrten Aktivierung des sympathischen Nervensystems die maßgeblichen epidemiologischen, klinischen und laborchemischen Daten in *Tabelle 11* zusammengefasst.

Unter klinischen Gesichtspunkten fällt bei den Patienten mit insulären Infarkten ein statistisch signifikant höherer Wert des NIHSS und der Dysphagietestung gegenüber den Patienten ohne Infarzierung der Inselrinde auf. Zusätzlich waren bei Patienten mit insulären Infarkten im Vergleich der untersuchten laborchemischen Parameter deutlich erhöhte Werte für Normetanephrin, Leukozyten sowie neutrophile Granulozyten und gleichzeitig erniedrigten Werten für eosinophile Granulozyten, Lymphozyten und T - Helferzellen nachweisbar. Wie in *Diagramm 2B* dargestellt ist, erreichen die aufgeführten Parameter im Vergleich zwischen Ischämien des Inselkortex und anderen Hirnregionen mit einem p - Wert von 0,05 eine statistische Signifikanz.

Im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Infarzierung des Inselkortex waren trotz vergleichbarer Infarktausdehnung ECI7d häufiger bei Patienten mit insulären Infarkten (n = 13, 23,1 %) als bei den Patienten mit nicht insulären Infarkten (n = 9, 7,9%, p < 0,005).

Hinsichtlich der untersuchten Vitalparameter, wie systolischer Blutdruck, Herzfrequenz und Herzratenvarianz gab es zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede. Auch erbrachte der Vergleich der einzelnen Hirnregionen untereinander keine Unterschiede bezüglich der aufgeführten Vitalparameter.

Bei der vergleichenden Analyse von Patienten mit Infarkten des rechten ( $n = 73$ ) und Patienten mit Infarkten des linken ( $n = 75$ ) Inselkortex war lediglich für die Herzratenvarianz eine signifikante Reduktion rechts ( $4,7 \pm 1,2$ ) gegenüber links ( $7,9 \pm 3,4$ ) nachweisbar ( $p < 0,05$ ). Die anderen untersuchten klinischen und laborchemischen Parameter unterschieden sich nicht. Insbesondere traten beim Vergleich zwischen Infarkten des rechten und linken Inselkortex keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von ECI7d auf.

## **4.0      Diskussion**

Mit der präsentierten Studie wurden zwei wesentliche Ziele verfolgt. Zum Einem sollte eine praktikable Kombination von klinischen, radiologischen und laborchemischen Parametern gefunden werden, welche bereits kurz nach Zuweisung aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls das Auftreten einer Atemwegsinfektion mit hoher Sensitivität und Spezifität vorhersagen kann. Zum Anderem sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer schlaganfall- assoziierten Immunsuppression infolge einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der Infarzierung des Inselkortex untersucht werden. Weiterhin ist in diesem Zusammenhang in Kombination der ersten und zweiten Fragestellung auch die Frage eines erhöhten Infektionsrisikos in Abhängigkeit von der Infarktlokalisierung mit besonderem Augenmerk auf den Inselkortex von Bedeutung.

Obwohl bereits in vorangegangenen Studien zahlreiche klinische, radiologische und laborchemische Risikofaktoren für das Auftreten von ECI infolge einer zerebralen Ischämie identifiziert und als Prädiktoren bestätigt wurden, sollte in dieser Studie die Kombination einer möglichst kleinen Anzahl der zahlreichen möglichen Variablen definiert werden, welche im klinischen Alltag eine aussagekräftige Risikobestimmung für das Entstehen einer ECI ermöglicht. Diese gefundenen Parameter könnten die frühe Identifizierung von besonders infektgefährdeten Patientensubgruppen innerhalb der Gesamtheit von Patienten mit ischämischem Schlaganfall ermöglichen, welche von einer besonders intensiven Betreuung bzw. prophylaktischen Therapien nach akuter zerebraler Ischämie profitieren könnten.

Insgesamt waren bei 25,6 % (n = 125) der Patienten eine ECI nachweisbar. Der überwiegende Teil der ECI traten mit 93,6 % (117 von 125) innerhalb einer Woche nach Aufnahme ins Krankenhaus auf. Diese Ergebnisse decken sich mit den Resultaten anderer Studien [42, 49, 111]. Die Palette der untersuchten klinischen, radiologischen und laborchemischen Risikofaktoren orientierte sich an den Ergebnissen vorangegangener Untersuchungen. Insbesondere die analysierten laborchemischen Parameter, welche bereits in früheren Studien mit dem Auftreten eines SIDS bzw. einer SAI assoziiert worden sind, wurden in der gegenwärtigen Studie reproduziert und wiesen statistisch signifikante Relevanz auf.

Die analysierten epidemiologischen Angaben und klinischen Prädiktoren sind nach dem klinischen Erstkontakt verfügbar und ergeben sich im Rahmen der klinisch - neurologischen

Untersuchung. Hierbei stellte sich lediglich ein höheres Lebensalter von  $\geq 76$  Jahren als Prädiktor für eine ECI heraus. In diesem Punkt stimmt das Ergebnis mit den Resultaten anderer Studien überein [26, 42, 46, 49, 51, 63, 112]. Im Gegensatz dazu konnte ein möglicher Einfluss von Begleiterkrankungen oder Nikotinkonsum auf das Infektionsrisiko nicht reproduziert werden [26, 45, 63, 112]. Im Hinblick auf die Schwere des neurologischen Defizits stellt in der aktuellen Studie ein NIHSS von  $\geq 10$  einen unabhängigen Prädiktor dar. Dieses Ergebnis bestätigt den in anderen Studien anhand des NIHSS ermittelten Zusammenhang zwischen der Schwere des neurologischen Defizits und dem Infektionsrisiko infolge einer zerebralen Ischämie [45, 49, 51, 63, 112]. Gleiches gilt für die Notwendigkeit zur maschinellen Beatmung als Surrogatparameter für den schlechten Gesundheitszustand des Patienten [42].

Aufgrund der komplex zusammenwirkenden Mechanismen ist der Schluckakt im Rahmen von zerebralen Ischämien auf mehreren Ebenen störanfällig. Während bei infratentoriellen Läsionen mit Störung relevanter Hirnnervenfunktionen eine Beeinträchtigung der unwillkürlich ablaufenden Prozesse des Schluckens im Vordergrund stehen, sind bei supratentoriellen Schädigungen die Planung und die willkürlichen motorischen Aspekte des Schluckaktes gestört. Beispielsweise sind Infarzierungen des Inselkortex mit dem vermehrten Auftreten von Schluckstörungen aufgrund einer buccofacialen Apraxie assoziiert [60,61]. Gleichzeitig ist der Nachweis von Schluckstörungen insgesamt als prognostisch ungünstiger Parameter nach zerebraler Ischämie anzusehen [58]. Vor diesem Hintergrund kann ein systematisches Dysphagie - Screening und deren gezielte, frühzeitige Behandlung bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie der möglicherweise entscheidende Schritt zur Reduktion von ECI und somit der Verbesserung der Gesamtprognose darstellen [80]. Das in dieser Studie angewandte Verfahren in Form eines bettseitigen Wasserschlucktests kann auch ohne großen technischen Aufwand frühzeitig durchgeführt und bei Bedarf im Verlauf wiederholt werden. Im Gegensatz zur FEES handelt es sich dem durchgeführten Test um ein verhältnismäßig einfaches diagnostisches Instrument, weist aber hinsichtlich der verschiedenen Phasen des Schluckens und dem Ausschluss einer stillen Aspiration Defizite auf [58]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen aber eine hinreichende Sensitivität und Spezifität zur Identifizierung klinisch relevanter Schluckstörungen. Zusammenfassend stellt das bloße Vorliegen einer auch klinisch nur leichtgradigen Schluckstörung in der diagnostischen Untersuchung und dem Wasserschlucktest einen unabhängigen Prädiktor für

das Auftreten von ECI dar. Gleichzeitig konnten bei Einbeziehung des Inselkortex in das Infarktareal ein vermehrtes Auftreten von Schluckstörungen nachgewiesen werden.

Zusammenfassend stellen der Nachweis einer Dysphagie und das damit verbundene Aspirationsrisiko einen bedeutenden prognostischen Faktor für das Auftreten einer ECI infolge einer zerebralen Ischämie dar. Obwohl Schluckstörungen im klinischen Alltag eine eher untergeordnete Rolle spielen und in den Skalen zur Beurteilung des neurologischen Defizits nach zerebraler Ischämie nicht explizit berücksichtigt werden, zeigte sich in der Beurteilung der Patienten mittels NIHSS ein Zusammenhang zwischen der Schwere des neurologischen Defizits und dem wahrscheinlichen Auftreten von Schluckstörungen. Weiterhin ist die Häufigkeit von verwendeten nasogastralen Sonden als Ausdruck klinischer Notwendigkeit bei einer vorhandenen Dysphagie bzw. schwerwiegendem neurologischem Defizit als Surrogatparameter, aber nicht als selbstständiger prognostischer Faktor für das Auftreten von ECI, zu werten.

Anhand der vorliegenden radiologischen Daten waren hinsichtlich des Infektionsrisikos zwei maßgebliche Faktoren nachweisbar. Das Ergebnis, dass mit zunehmender Größe des Infarktareals ein steigendes Infektionsrisiko vergesellschaftet ist und diese einen unabhängigen Prädiktor darstellt, stimmt mit den Resultaten vorangegangener Studien überein [53, 67, 98]. Ab einer bestimmten Infarktgröße ist die Betrachtung einzelner Hirnareale hinsichtlich ihrer spezifischen Relevanz für das Auftreten von Infektionen nicht mehr möglich. Nach Begrenzung der maximalen Infarktausdehnung auf nicht-lakunäre Infarkte mit  $\leq 33\%$  des betroffenen MCA-Stromgebiets konnte hier ein Zusammenhang zwischen der Infarzierung des Inselkortex und dem Infektionsrisiko gefunden werden.

Die Ergebnisse der laborchemischen Analysen belegen schlaganfallassoziierte Veränderungen zahlreicher Parameter. Hier konnte jeweils eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit erhöhten Werten für Metanephrin und Normetanephrin sowie Veränderungen im Blutbild nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse decken sich mit den Befunden vorangegangener Studien [44, 70, 99]. Vergleichbar mit anderen Studien wiesen Patienten mit erhöhten Werten für Monozyten und Lymphozyten ein erhöhtes Infektionsrisiko auf [28, 68]. So führen große ischämische Infarkte zu einer apoptotischen Reduktion von Lymphozyten und einer Verschiebung von T-Helferzellen zu zytotoxischen T-Zellen, welche durch eine katecholaminvermittelte verminderte frühe Lymphozytenaktivierung hervorgerufen wird [66, 73]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass erhöhte Laborparameter, wie Metanephrin, Normetanephrin, Procalcitonin, Lymphozyten, neutrophile

und eosinophile Granulozyten sowie T - Helferzellen und zytotoxische T - Zellen, mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert sind. Die Befunde für die Nephrine, Granulozyten, Lymphozyten und Lymphozytensubpopulationen als Prädiktoren für eine ECI stimmen mit den Ergebnissen vorangegangener Studien überein [28, 44, 66, 70, 73, 70, 99]. Zusätzlich stellten sich, im Gegensatz zu anderen Studien [104], auch erhöhte Werte für Procalcitonin als Prädiktor für ECI dar. Ein Zusammenhang zwischen SAI und erhöhten Werten für IL10 konnte jedoch nicht reproduziert werden [68]. Die zur Immunsuppression führenden Prozesse laufen nach einer zerebralen Ischämie regelhaft ab. Die bei der Entwicklung eines SIDS freigesetzten Mediatoren sind das direkte Resultat aus Zelluntergängen im Gehirn infolge der Ischämie. Während der Zusammenhang zwischen der Größe der Infarktausdehnung bzw. vom Ausmaß der Gewebsschädigung im Sinne eines Masseneffektes und einer Beeinträchtigung von verschiedenen Immunzellen mit konsekutiver Steigerung des Infektionsrisikos bereits wiederholt nachgewiesen wurde [49, 53, 63, 67, 98, 100], ist der Einfluss von Infarkten spezifischer Hirnregionen auf diese Prozesse bislang nicht eindeutig geklärt. In der vorliegenden Studie konnte die bekannte Assoziation zwischen der Infarktausdehnung und dem Auftreten eines SIDS bzw. einer Infektion reproduziert werden [28, 44, 66]. Unterschiede zwischen dem Infektionsrisiko je nach Lateralisation der zerebralen Ischämie waren im Gegensatz zu anderen Studien [103] nicht nachweisbar. Alternativ ist die Möglichkeit, dass die Schädigung spezifischer Hirnareale mit der Beeinträchtigung von Schlüsselfunktionen die ablaufenden immunologischen Prozesse besonders begünstigt, in Betracht zu ziehen. Die Analyse dieser Fragestellung wird durch die Tatsache, dass bei ausgedehnten Territorialinfarkten die vermutlich relevanten Hirnregionen nahezu zwangsläufig mit in das Infarktgeschehen einbezogen sind, erschwert. Vorangegangene Studien zielten im Wesentlichen auf die grundlegenden Mechanismen zur Entstehung eines SIDS bzw. Veränderungen von klinisch - chemischen Parametern in Abhängigkeit von zerebralen Ischämien ab. Hier wurde erstmalig explizit die Bedeutung von Infarkten des Inselkortex unter diesen Gesichtspunkten analysiert. Insbesondere wurde durch laborchemisch messbare Parameter eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit resultierender Immunsuppression nachgewiesen. Wir konnten einen Zusammenhang zwischen ischämischer Schädigung des Inselkortex und einem erhöhten Infektionsrisiko belegen. Da zur Analyse von insulären Infarkten lediglich nicht - lakunäre Ischämien bis maximal 33 % des betroffenen MCA - Stromgebiets berücksichtigt wurden, konnte der Einfluss der Menge des geschädigten Gewebes auf die nachweisbaren Effekte mit entsprechenden laborchemischen Veränderungen minimiert werden. Bei zunehmender Infarktausdehnung sind dann die Einflüsse des

Inselkortex an der Gesamtheit der immunologischen Prozesse lediglich als Teilsaspekte anzusehen. In einer vergleichbaren früheren Studie konnte kein Effekt spezifischer Hirnregionen hinsichtlich des Auftretens von SIDS und SAI nachgewiesen werden [100].

Insgesamt treten bei einer Schädigung des Inselkortex eine Vielzahl potentiell prognostisch ungünstiger Phänomene auf. So nimmt der Inselkortex eine zentrale Rolle bei der Interaktion zwischen ZNS und Immunsystem ein. Neben einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems als maßgeblicher pathophysiologischer Aspekt eines SIDS sind nach Schädigung dieser Hirnregion auch Beeinträchtigungen des autonomen Nervensystems mit Störung der neuroendokrinen Regulation und Schluckstörungen nachweisbar. Die aktuellen Ergebnisse sind im Hinblick auf die Schluckstörungen und einer Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems mit Abnahme der Herzratenvarianz mit den Resultaten anderer Studien vergleichbar [24, 25, 60, 61]. Einflüsse auf den Blutdruck oder unterschiedliche Einflüsse abhängig von der Infarktlocalisation konnten in der aktuellen Studie nicht nachgewiesen werden [24, 94, 99]. Zusammenfassend stellt bei Patienten mit zerebraler Ischämie eine Infarzierung des Inselkortex einen gesonderten Risikofaktor dar, welcher über verschiedene Mechanismen das Auftreten von Infektionen begünstigt. Ob diese Mechanismen nach Infarzierung des Inselkortex auch einen Einfluss auf andere Komplikationen infolge zerebraler Ischämie, wie z.B. dem Auftreten einer Post - Stroke - Depression, haben, bleibt gegenwärtig offen. In wie fern über die Schädigung von Netzwerken auch andere möglicherweise relevante Hirnareale, wie z.B. die Stammganglien, die Thalamuskern und andere, in diese Prozesse eingebunden sind, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend klären.

Das Infektionsrisiko wird durch die Kombination von Schluckstörung, größerer Schwere des neurologischen Defizits, insulärer Infarktlocalisation und größerer Infarktausdehnung maßgeblich determiniert.

In den vorhandenen Studien zur prophylaktischen Therapie mit Antibiotika bei Schlaganfallpatienten konnten die positiven Ergebnisse tierexperimenteller Studien mit einer drastischen Reduktion der Infektionsraten infolge einer zerebralen Ischämie nicht reproduziert werden. Abhängig von dem prophylaktisch angewandten Antibiotikum war in der Gesamtheit aller Patienten mit zerebraler Ischämie allenfalls ein positiver Trend zur Verhinderung von Infektionen zu erkennen [43, 85, 87, 88, 89]. Im klinischen Alltag spielt aufgrund des begrenzten Nutzens die prophylaktische Antibiotikatherapie bislang keine Rolle. Nicht zuletzt sind potentielle Nebenwirkungen und Resistenzentwicklungen durch eine prophylaktische Behandlung mit Antibiotika zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie

zeigen, dass Patienten mit einer Kombination bestimmter Risikofaktoren innerhalb der unselektierten Gesamtheit aller Schlaganfallpatienten ein besonders erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen. So könnten z.B. Patienten mit besonders großen MCA - Infarkten, Infarkten des Inselkortex oder auch nur leichtgradigen Schluckstörungen durchaus von einer prophylaktischen Antibiotikatherapie profitieren. Vor diesem Hintergrund bieten sich neue Ansatzpunkte für weitere klinische Studien zu prophylaktischen Therapiestrategien in einem selektiertem Patientenkollektiv, welche zu einer relevanten Reduktion der Infektionsraten nach ischämischem Schlaganfall führen könnten, an.

## **5. Zusammenfassung**

Zerebrale Durchblutungsstörungen sind die häufigste Ursache für akute neurologische Defizite und stehen in den westlichen Industrienationen hinsichtlich der Todesursachen zerebrale Ischämien nach akuten kardialen Erkrankungen und malignen Neoplasien an dritter Stelle. Gegenwärtig erleiden in der Bundesrepublik Deutschland etwa 200.000 bis 250.000 Patienten pro Jahr eine zerebrale Ischämie. Hiervon versterben jährlich etwa 65.000 Patienten infolge zerebraler Ischämien. Bei 30 bis 40 % aller Patienten bleibt infolge der zerebralen Ischämie eine dauerhafte Behinderung mit Pflegebedürftigkeit unterschiedlichen Ausmaßes bestehen. Infektionen stellen die häufigste Komplikation nach zerebralen Ischämien dar. Hierbei werden überproportional häufig das Auftreten von Fieber, Infektionen der Atemwege und / oder des Urogenitaltrakts beobachtet, welche als langfristig ungünstiger prognostischer Faktor anzusehen ist. Infolge der zerebralen Ischämie wird eine komplexe Kaskade verschiedener biochemischer Reaktionen angestoßen, welche über die Freisetzung von verschiedenen inflammatorischen und vasoaktiven Substanzen mit einem auf das ZNS begrenzte inflammatorisches Syndrom vereinbar ist. Dieser initial proinflammatorischen Immunreaktion folgt eine zeitlich verzögerte antiinflammatorische Gegenreaktion, welche mittels Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie der hypothalamisch - hypophysär - adrenergen Achse zu einer systemischen Immunsuppression führt. Die im Tierexperiment erfolgreiche Blockade dieser Prozesse mittels prophylaktischer medikamentöser Therapie führte zu einer deutlichen Reduktion der Infektionsraten. Dieses Ergebnis konnte in klinischen Studien nur bedingt reproduziert werden. Ziel der vorliegenden Studien war die Identifizierung von Prädiktoren für pulmonale Infektionen nach zerebraler Ischämie sowie das Auftreten einer Schlaganfall - assoziierten Immunsuppression, da bestimmte Patienten innerhalb der unselektierten Gesamtheit aller Schlaganfallpatienten ein besonders erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen und gegebenenfalls von einer prophylaktischen medikamentösen Behandlung profitieren könnten. Nach Auswertung von 489 Patienten mit akuter zerebraler Ischämie konnten die folgenden Risikofaktoren für eine Schlaganfall - assoziierten Pneumonie abgegrenzt werden:

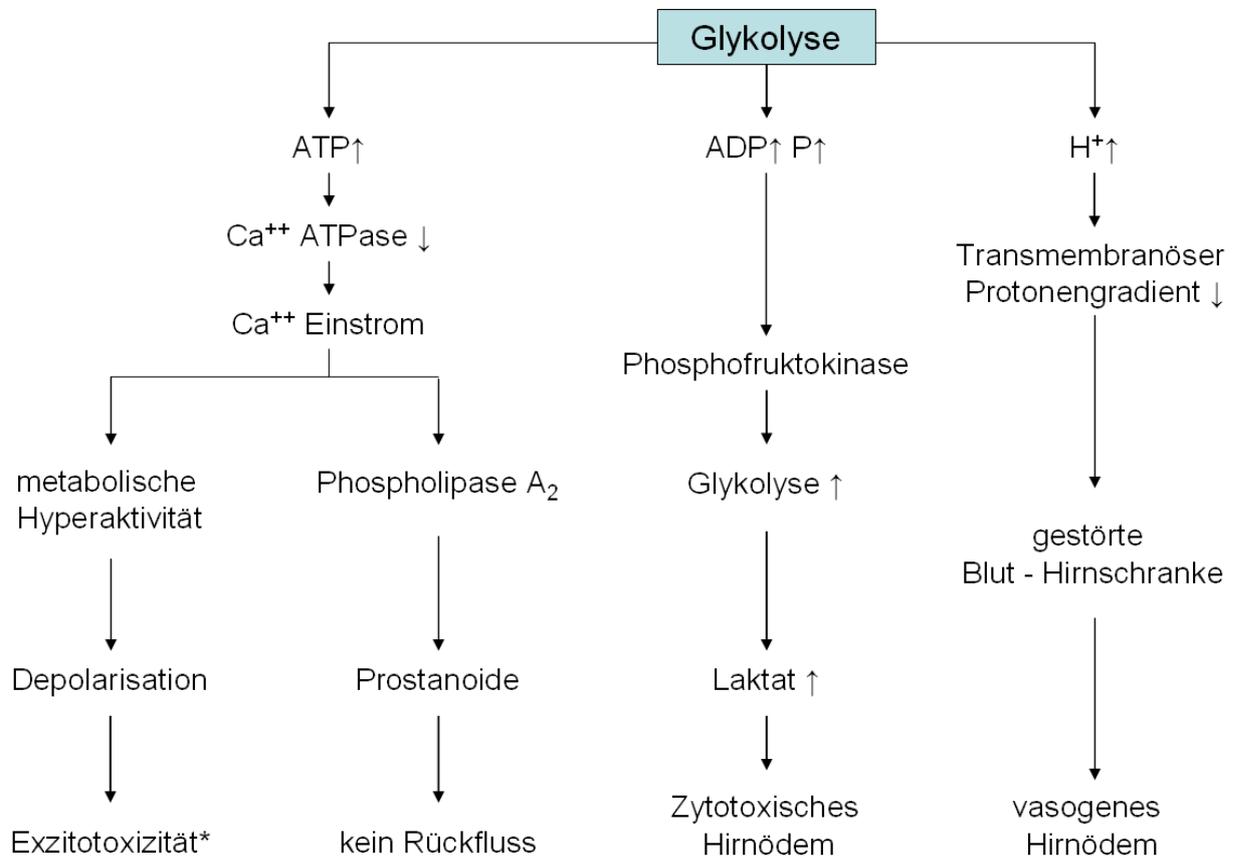
- Ein NIHSS von > 10 Punkten bei Aufnahme
- Der Nachweis einer Dysphagie jeglicher Ausprägung
- Nicht - lakunäre Infarkte mit Affektion von > 33 % des ipsilateralen MCA - Stromgebietes
- Isolierte Infarktlokalisierung im Inselkortex

- Normetanephrin Serumspiegel von > 80 ng/l

und als unabhängige Prädiktoren für Atemwegsinfektionen identifiziert werden. Weiterhin wurde die pathophysiologische Rolle von Infarkten des Inselkortex unter den Gesichtspunkten einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit resultierender Immunsuppression, Schluckstörungen und einem erhöhten Infektionsrisiko analysiert. Es zeigte sich, dass insuläre Infarkte über eine vermehrte Sympathikusaktivierung, aber auch eine zusätzlich erhöhte Dysphagierate unabhängig das Infektionsrisiko erhöhen.

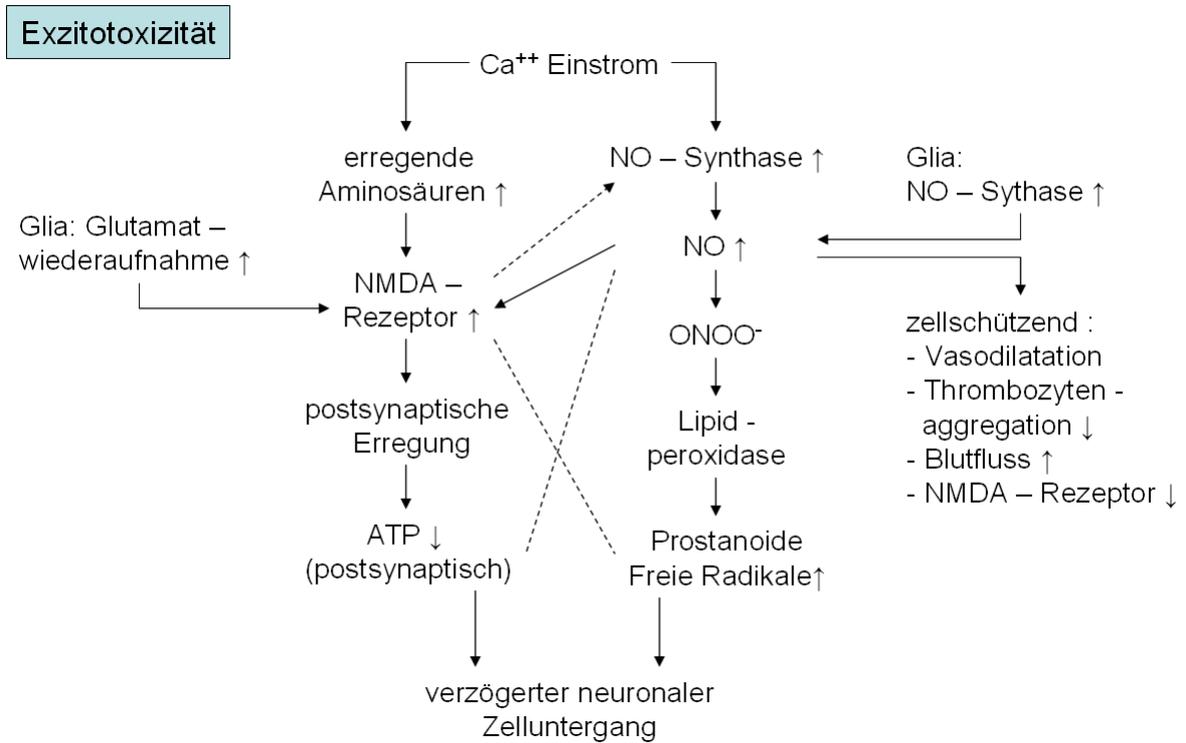
## 6. Abbildungen und Tabellen

**Abbildung 1.** Kaskade der ischämiebedingten Stoffwechselprozesse im ZNS



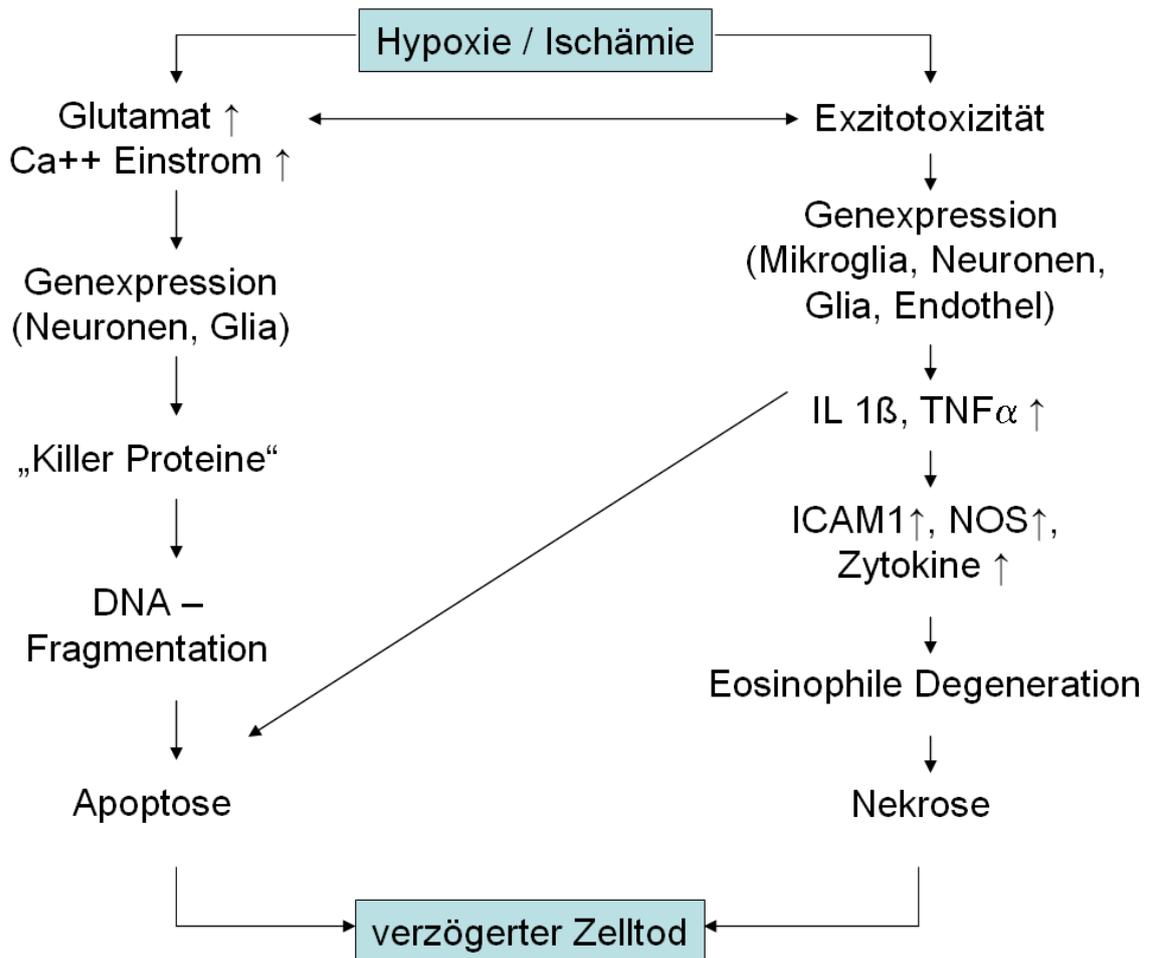
nach Prange H; „Neurologische Intensivmedizin, Praxisleitfaden für Neurologische Intensivstationen und Stroke units“ [10]

**Abbildung 2.** Biochemische Prozesse der Exzitotoxizität im ZNS



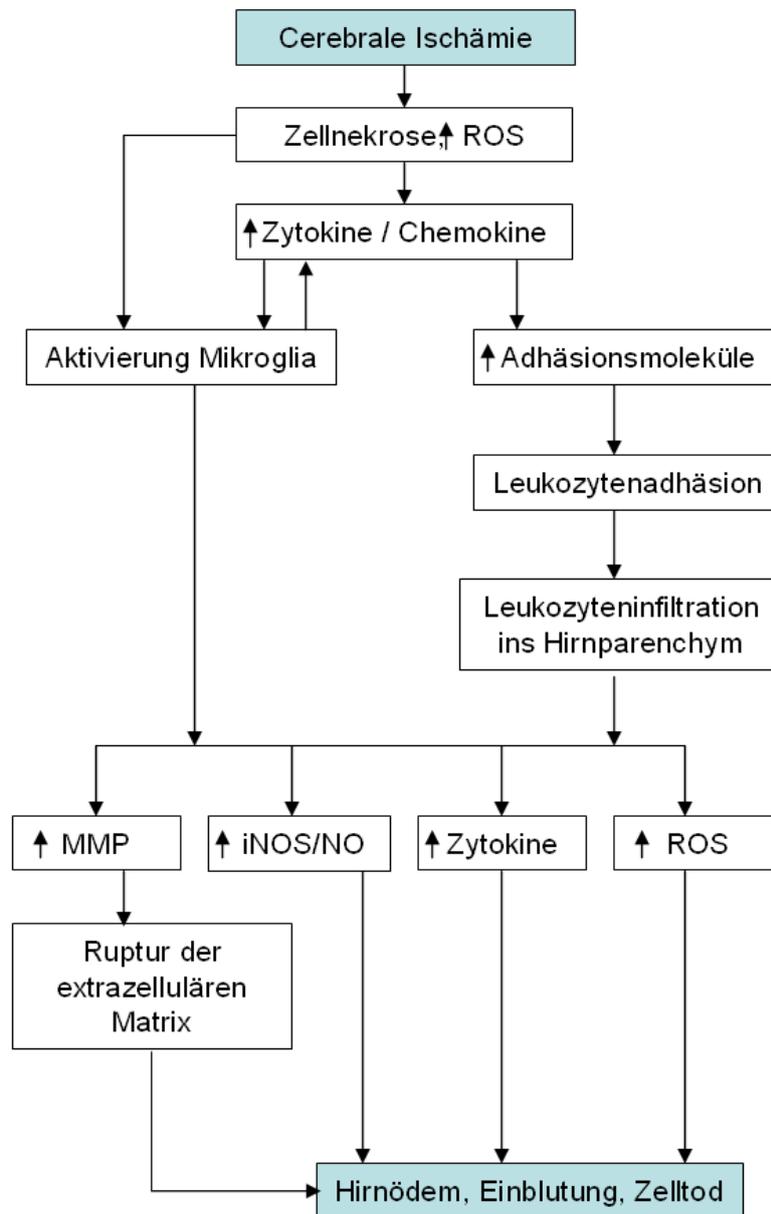
nach Prange H; „Neurologische Intensivmedizin, Praxisleitfaden für Neurologische Intensivstationen und Stroke units“ [10]

**Abbildung 3.** Kaskade ischämiebedingten Zelluntergangs im ZNS



nach Prange H, „Neurologische Intensivmedizin, Praxisleitfaden für Neurologische Intensivstationen und Stroke units“ [10]

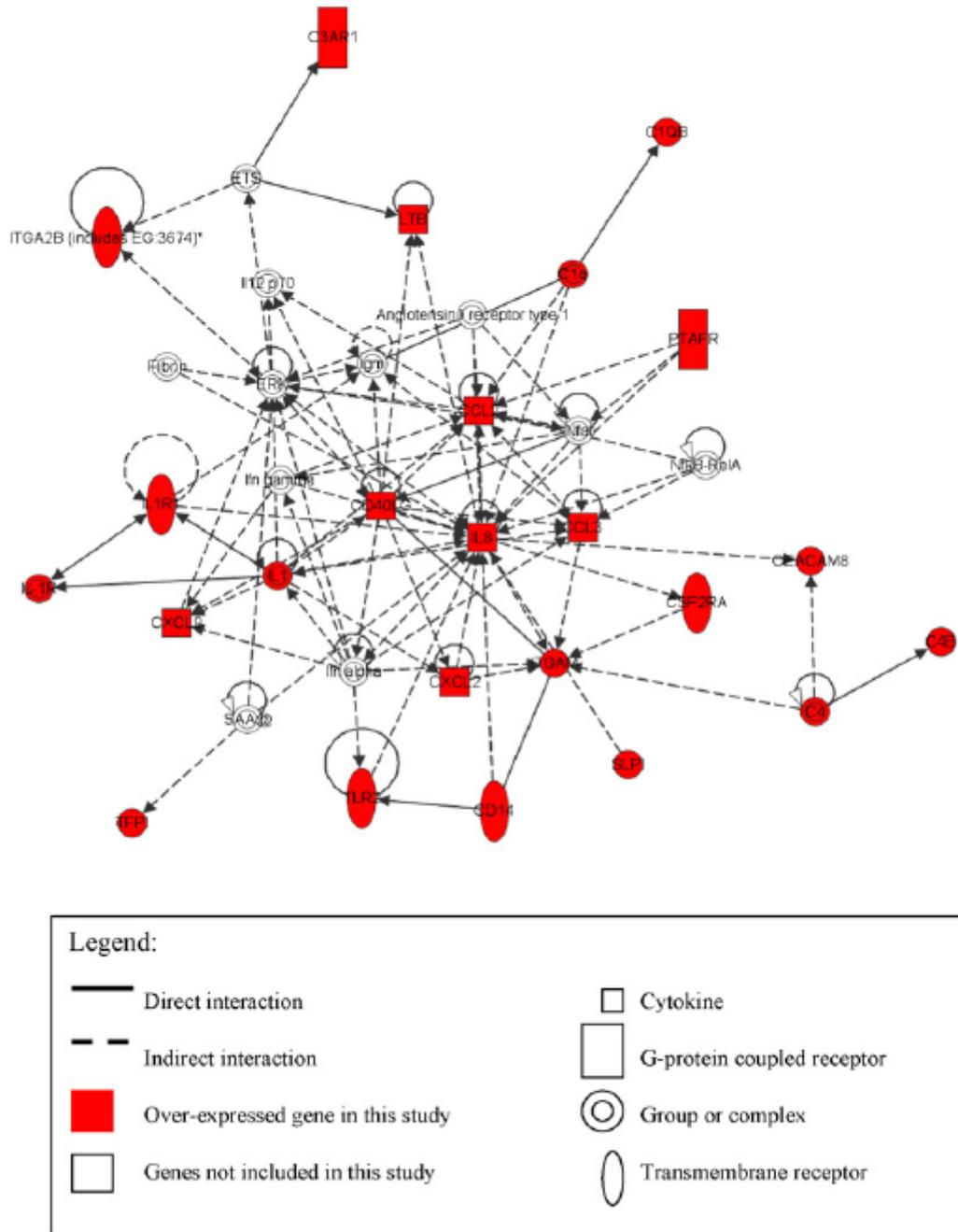
**Abbildung 4.** Entzündungsreaktion nach zerebraler Ischämie



**Abbildung 4: Entzündungsreaktion nach zerebraler Ischämie:** Die zerebrale Ischämie verursacht eine entzündliche Reaktion hervorgerufen durch den Zelluntergang, die Freisetzung von Sauerstoffradikalen (ROS) und die Produktion von entzündlichen Zyto- und Chemokinen. Durch Aktivierung der Mikroglia erfolgte die weitere Freisetzung von Zytokinen mit einer Hochregulation von Adhäsionsmolekülen im Gefäßsystem. Chemokine bewirken die Chemotaxis entzündlicher Zellen ins Gehirn. Adhäsionsmoleküle vermitteln die Adhäsion von zirkulierenden Leukozyten an die Gefäßwand und die Infiltration ins Hirnparenchym. Im Gehirn werden durch die aktivierte Mikroglia und Leukozyten eine Vielzahl an inflammatorischen Mediatoren, wie Matrixmetalloproteinasen, aktivierte Stickoxid-Synthetase (iNOS) mit Freisetzung von Stickoxid (NO), Zytokinen und ROS, welche zur Entwicklung eines Hirnödems, Einblutungen und Zelltod führen. Die MMP spielen durch Ruptur der extrazellulären Matrix eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Hirnödem und Einblutung.

nach Wang Q. et al, „The inflammatory response in stroke“ [19]

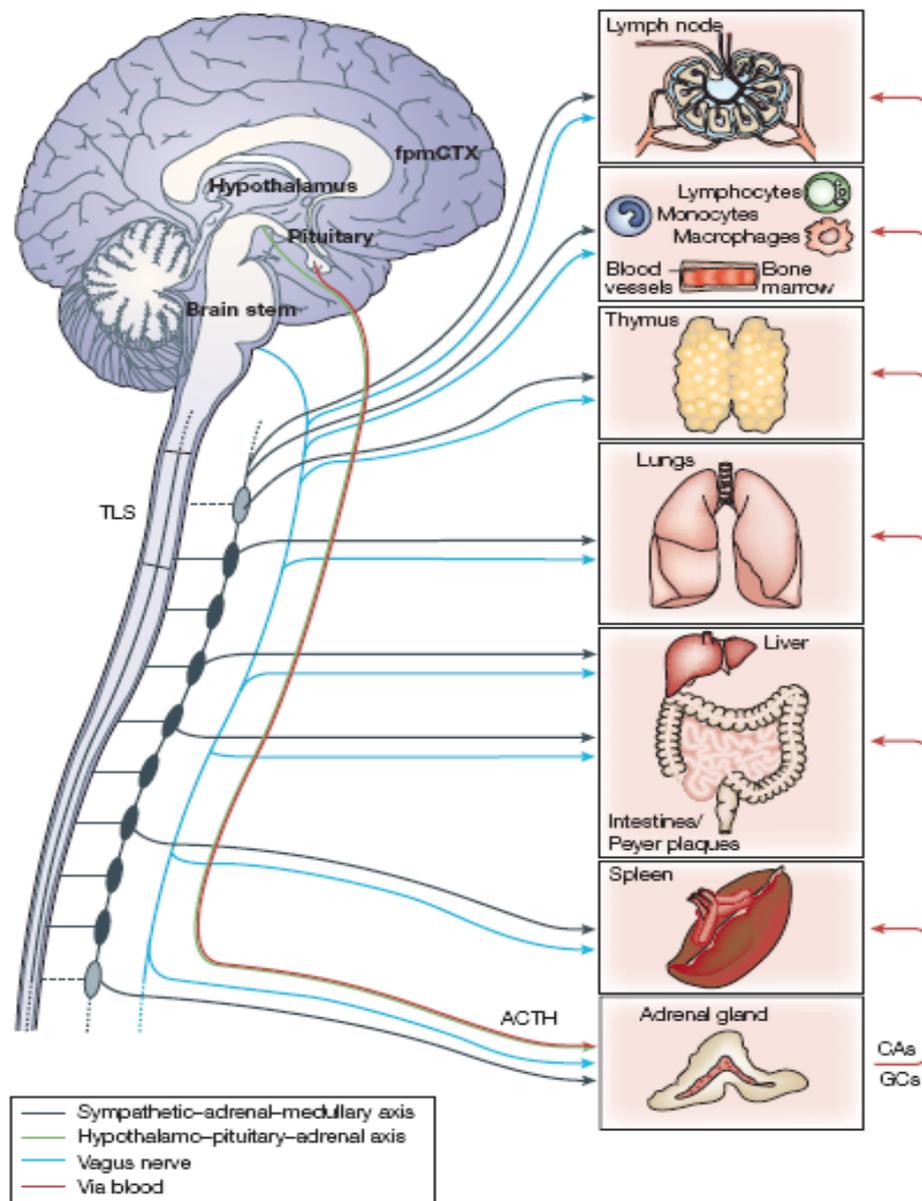
**Abbildung 5.** Immunreaktion gegen virale oder bakterielle Infektionen



nach Kong S.L. et al, „Elucidating the molecular physipathology of acute respiratory distress syndrome in severe acute respirarory distress syndrome patients” [36]

Abbildung 6.

Bidirektionale Kommunikation zwischen ZNS und Immunsystem



**Abbildung 6: Bidirektionale Kommunikations - wege zwischen den zentalem Nervensystem und dem Immunsystems.** Sensoren im zentralen und peripheren autonomen Nervensystem verarbeiten Informationen über den Zustand des Immunsystems. Die Informationen werden im zentralen Nervensystem unter Einbeziehung des frontalen prämotorischen Kortex (fpmCTX), dem Hypothalamus, die Hypophyse und des Hirnstammes verarbeitet. Die resultierenden homöostatischen Signale gelangen über drei neuroimmunologische Signalwege, die hypothalamisch - hypophysäre Achse (HPA), die symphatico - adrenerge Achse (SAM) und den parasympathischen Nervensystem (Nervus vagus), zu verschiedenen Organen des Körpers. Die Aktivierung der HPA und der SAM führen zur vermehrten Produktion von Glukokortioden (GCs) und Katecholaminen. ACTH, adrenokortikotropes Hormon; TLS, thorako - lumbales System.

nach Meisel C et al, "Central nervous system injury - induced immune deficiency syndrome"  
[74]

Abbildung 7.

Post - Stroke - Immundefizienz - Syndrom

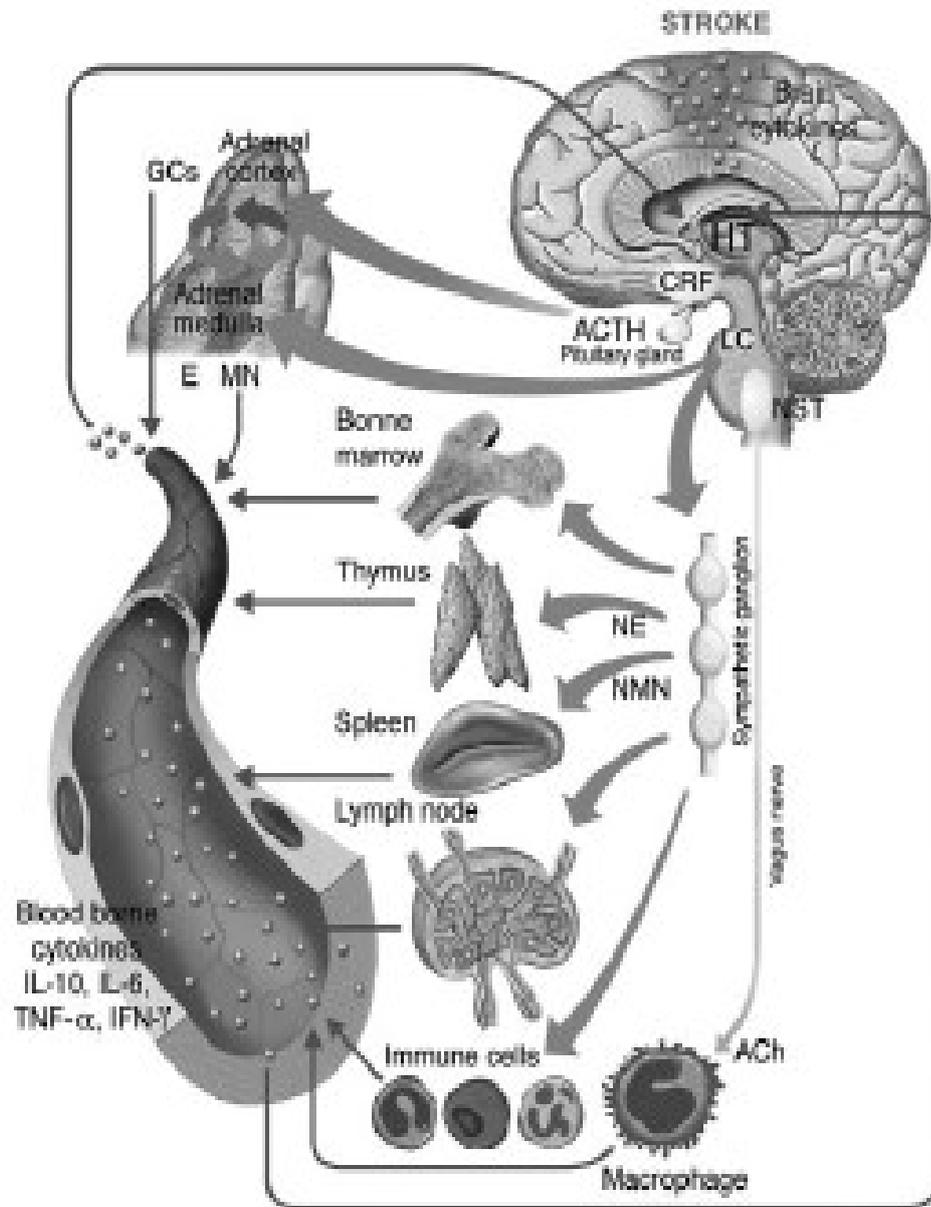


Abbildung 7 Schematische Darstellung der grundlegenden Einflusswege zwischen zentralem Nervensystem und dem Immunsystem: ACTH: adrenokortikotrophes Hormon, CRF: Kortikotropin releasing Faktor, E: Adrenalin, GCs: Glukokortikoide, HT: Hypothalamus, LC: Locus coeruleus. MN: Metanephrin, NE: Noradrenalin, NMN: Normetanephrin, NST: Nucleus tractus solitarius

nach Chamorro A et al, "Infection After Ischemic stroke: A Manifestation of Brain- Induced Immunodepression" [28]

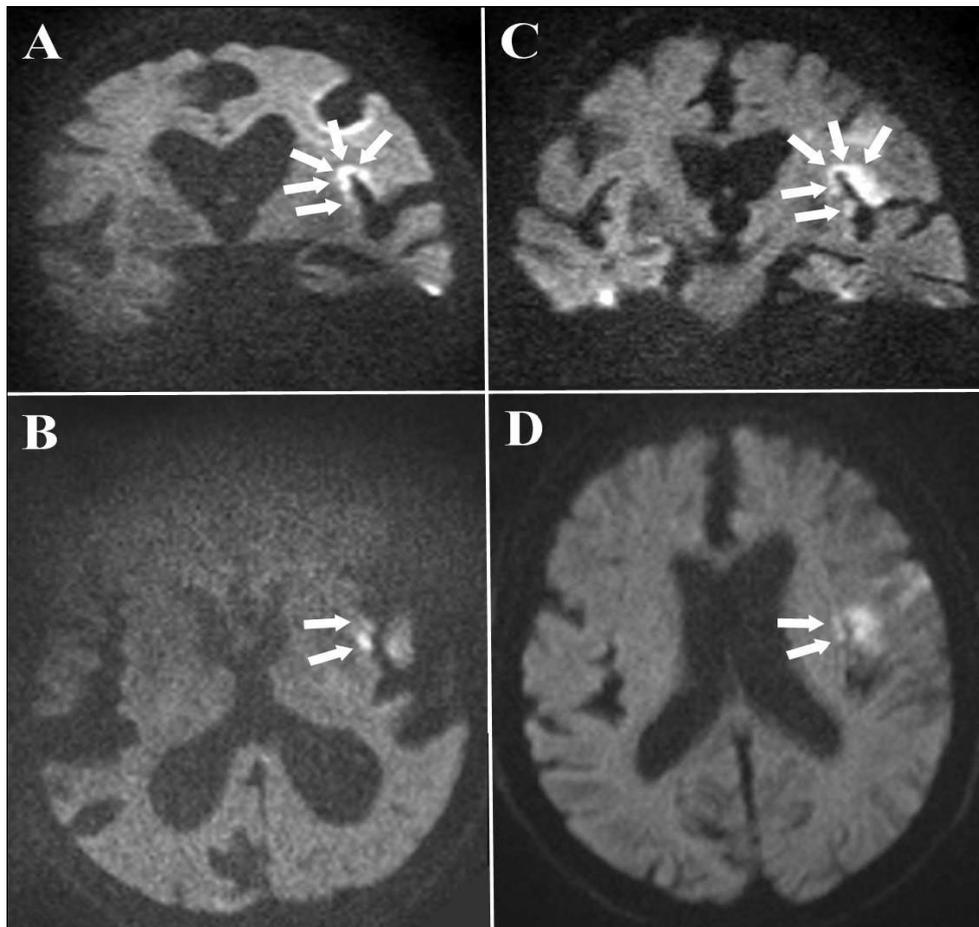
**Abbildung 8.** Mechanismen der Interaktion Gehirn- Immunsystem während CARS und CIDS

Variable	SNS	HPA- Achse	N. vagus
Auslöser (nur CIDS)	Neurogenetisch (Disinhibition oder Exzitation des autonomen Nervensystems durch Läsionen), inflammatorische Zytokine (fokale Produktion)		
Auslöser (CARS & CIDS)	Inflammatorische Zytokine (durch Blut und Afferenzen N. vagus)		
Sensor	Chemorezeptive Areale im Mittelhirn		
Vermittelt durch	Bahnen und Fasern des SNS	ACTH im Blut	Efferenzen des N. vagus
Effektoren	Catecholamine	Glucocorticoide	Acetylcholin
Ziele im Immunssystem	Lymphozyten / Monozyten / Makrophagen / Granulozyten		Gewebsmakrophagen

**Abbildung 8:** ACTH: adrenokortikotropes Hormon, CARS: compensatory antiinflammatory response syndrome, CIDS: CNS- injury induced immunodepression syndrome, HPA: Achse: hypothalamisch – hypophysäre (pituitär) - adrenerge Achse, SNS: sympathisches Nervensystem

nach Meisel C et al, “Central nervous system injury - induced immune deficiency syndrome”  
[74]

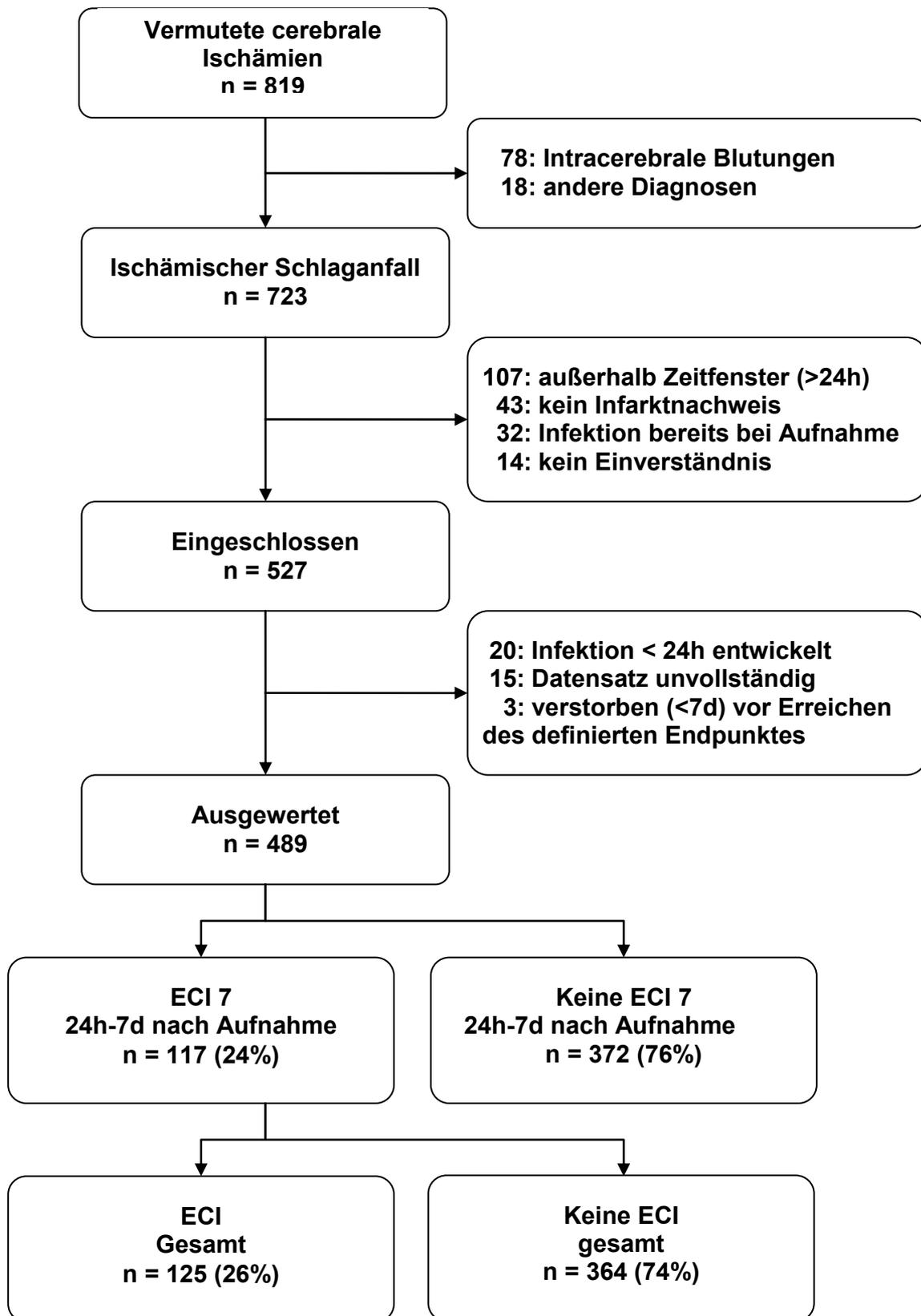
**Abbildung 9.** Darstellung von Infarkten des Inselkortex in den diffusionsgewichteten Sequenzen im CMRT



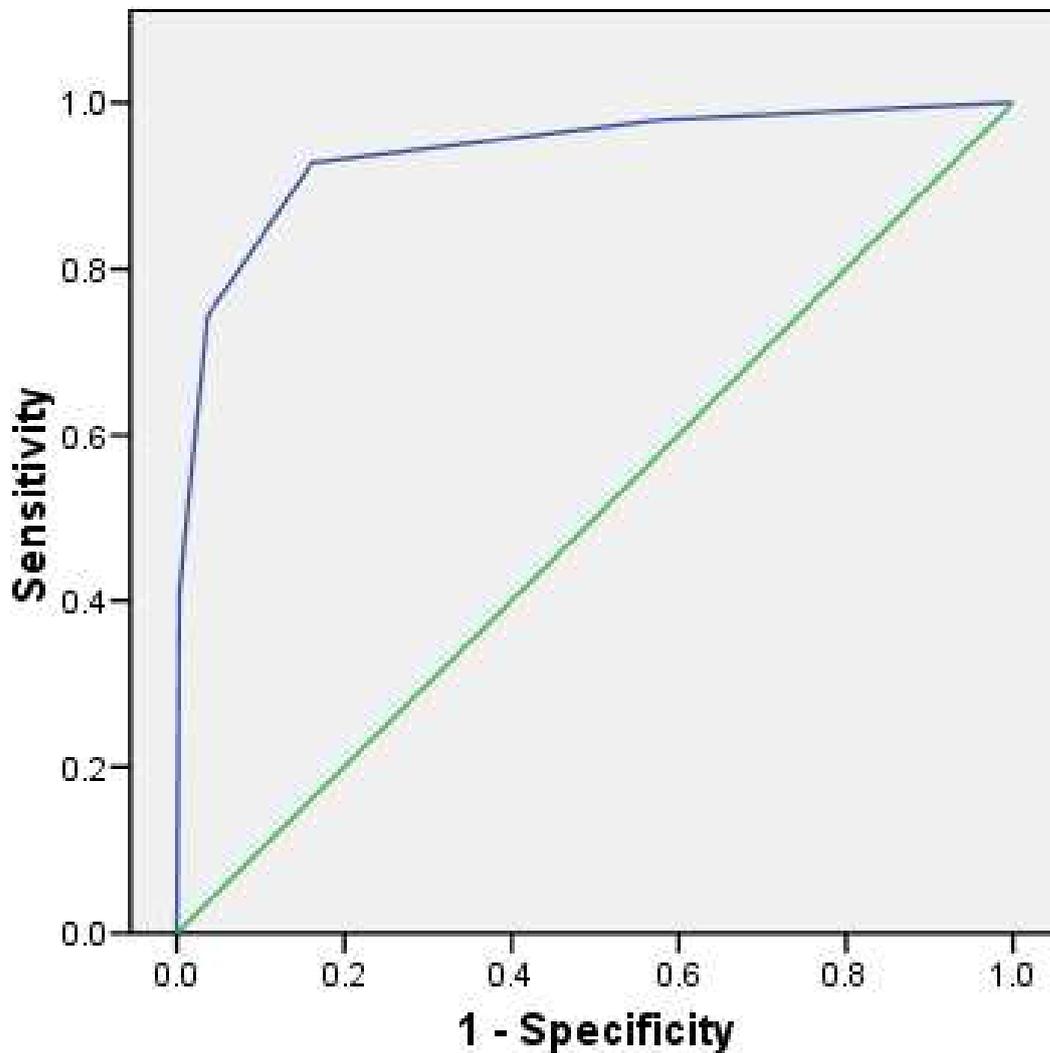
**Abbildung 9:** Diffusionsgewichtete Sequenzen im MRT von zwei Patienten mit akuter ischämischer Schädigung der Inselrinde und ECI.

Abbildung 10.

Zusammenfassung des untersuchten Patientengutes.



**Abbildung 11.** ROC für Prädiktoren einer ECI



**Abbildung 11** Receiver operating characteristic curve (ROC) berechnet für die Summe der Risikofaktoren einer ECI nach zerebraler Ischämie in Kombination Dysphagie, NIHSS >9, Normetanephrin >80 ng/l und nicht lakunären MCA- Infarkt mit >33% des MCA – Stromgebiets. Jedem Risikofaktor wird ein Wert von 1 zugeordnet bis zu einem maximalen Risiko von 4. Das Vorhandensein von mindestens einem Risikofaktor sagt eine ECI mit einer Sensitivität von 97,9 % und einer Spezifität von 42,4 % vorher. Das Vorhandensein von mindestens 2 (3 oder 4) Risikofaktoren weist eine Sensitivität von 92,8 % (74,2 %, 41,2 %) und eine Spezifität von 83,9 % (96,1 %, 99,7 %) auf.

**Tabelle 1:** Begleitende Vorerkrankungen im untersuchten Patientenkollektiv

	vorhanden		nicht vorhanden	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Hypertonie	435	89,0	54	11,0
Hypercholesterinämie	351	71,8	138	28,2
Vorhofflimmern	159	32,5	330	67,5
Diabetes mellitus	165	33,7	324	66,3
Koronare Herzerkrankung	138	28,2	351	71,8
Niereninsuffizienz	67	13,7	422	86,3
COPD	37	7,6	452	92,4
Raucher	113	23,1	378	76,9

**Tabelle 2:** Schweregrad des neurologischen Defizits anhand des NIHSS

NIHSS	Gesamt		ECI7d nicht vorhanden		ECI7d vorhanden	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0	31	6,3	30	6,1	1	0,1
1 - 5	247	50,5	235	48,1	12	2,5
6 - 10	88	18,0	72	14,7	16	3,3
11 - 15	51	10,4	22	4,5	29	5,9
16 - 20	49	10,0	13	2,7	36	7,4
21 - 25	20	4,1	0	0	20	4,1
26 - 30	3	0,6	0	0	3	0,6

**Tabelle 3:** Infarktlokalisationen

	vorhanden		nicht vorhanden	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Frontal - MCA / ACA	120	37,2	307	62,8
Parietotemporal - MCA	260	53,2	229	46,8
Okzipital - MCA	111	22,7	378	77,3
Inselkortex	149	30,5	340	69,5
Basalganglien	176	36,0	313	64,0
Thalamus / PCA	65	13,3	424	86,7
Mesencephalon	21	4,3	468	95,7
Hirnstamm	57	11,7	432	88,3
Kleinhirn	54	11,0	435	89,0

**Tabelle 4:** Gegenüberstellung Infarktgröße und Infektionsraten

Infarktgröße	ECI vorhanden		ECI nicht vorhanden	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
lakunär	14	2,9	93	19,0
< 33 %	30	6,1	251	51,3
33 - 66 %	32	6,5	24	4,9
> 66 %	41	8,4	4	0,8

**Tabelle 5:** Gegenüberstellung Dysphagie und Infektionsraten

	ECI7d vorhanden		ECI7d nicht vorhanden	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Keine Dysphagie	17	3,5	320	65,4
Dysphagie I°	20	4,1	12	2,4
Dysphagie II°	18	3,7	38	7,8
Dysphagie III°	62	12,7	2	0,4

**Tabelle 6:** Gegenüberstellung Schwere der Dysphagie und Schwere des neurologischen Defizits anhand des NIHSS

NIHSS	Dysphagie							
	Keine		I°		II°		III°	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0	30	6,1	0	0	0	0	1	0,1
1 - 5	211	43,1	6	1,2	27	5,5	3	0,6
6 - 10	63	12,9	6	1,2	15	3,1	4	0,8
11 - 15	23	4,7	6	1,2	10	2,0	12	2,5
16 - 20	10	2,0	11	2,2	4	0,8	24	4,9
21 - 25	0	0	3	0,6	0	0	17	3,5
26 - 30	0	0	0	0	0	0	3	0,6

**Tabelle 7:** Laborchemische Daten in 489 Patienten

Parameter	Einheit	Mittelwert	Median	Modalwert	Standardabweichung	Min	Max
CRP Tag 0	mg/l	11,81	3,81	1,0	24,61	1,00	260
CRP Tag 1	mg/l	16,41	5,87	1,0	29,57	1,00	296
Metanephrin	ng/l	44,18	35,40	10,0	35,40	1,00	249
Normetanephrin	ng/l	105,52	85,05	102	83,77	1,00	701
Leukozyten	10 <sup>9</sup> /l	8,84	7,87	10,9	6,65	1,09	138
Lymphozyten	10 <sup>9</sup> /l	1,73	1,62	1,21	1,13	0,42	21,3
TH	10 <sup>9</sup> /l	0,84	0,80	0,61	0,40	0,09	2,49
TC	10 <sup>9</sup> /l	1,32	0,32	0,18	20,17	0,04	433
Neutrophile	10 <sup>9</sup> /l	5,96	5,21	5,39	3,04	0,64	20,94
Eosinophile	10 <sup>9</sup> /l	0,14	0,10	0,0	0,16	0,00	1,49
Basophile	10 <sup>9</sup> /l	0,03	0,02	0,01	0,03	0,00	0,26
Monozyten	10 <sup>9</sup> /l	0,70	0,65	0,61	0,32	0,00	4,22
IL 10	pg/ml	3,89	3,00	3,0	5,04	3,00	61,6
PCT	ng/ml	0,18	0,09	0,08	0,56	0,02	8,90
Troponin T	µg/l	0,04	0,01	0,01	0,15	0,01	1,80

**Tabelle 8:** Grenzwerte relevanter Laborparameter in den Prädiktoren der ECI7d

	Grenzwert	Sensitivität	Spezifität	AUC	p - Wert
Procalcitonin	>0,12 ng/ml	48 %	80 %	68 %	< 0,001
Normetanephrin	> 80 ng/l	79 %	56 %	71 %	< 0,001
Metanephrin	>43 ng/l	62 %	71 %	73 %	< 0,001
Neutrophile	>5,6 *10 <sup>9</sup> /l	82 %	69 %	81 %	< 0,001
Eosinophile	>0,06 *10 <sup>9</sup> /l	76 %	63 %	75 %	< 0,001
Lymphozyten	<1,4 *10 <sup>9</sup> /l	65 %	71 %	73 %	< 0,001
TH	<0,9 *10 <sup>9</sup> /l	48 %	86 %	73 %	< 0,001
TC	<0,24 *10 <sup>9</sup> /l	74 %	56 %	69 %	< 0,001

**Tabelle 9:** Prädiktoren für frühe Atemwegsinfektionen (ECI7d) in 489 Patienten mit akuter zerebraler Ischämie (univariate Analyse)

Charakteristika der Patienten	ECI7d (n=117)	ohne ECI7d (n=372)	Signifikanz
<b>Klinische Angaben (0-24 h nach Aufnahme)</b>			
Durchschnittsalter, Jahre, (SD)	76.4 (11.8)	68.0 (12.9)	<i>p</i> <0.001
Geschlecht männlich <i>n</i> (%)	58 (50)	211 (57)	<i>p</i> =0.18
Diabetes mellitus <i>n</i> (%)	49 (42)	116 (31)	<i>p</i> =0.033
Raucher <i>n</i> (%)	21 (18)	94 (25)	<i>p</i> =0.10
COPD <i>n</i> (%)	13 (11)	24 (6)	<i>p</i> =0.10
Therapie mit unselektiven BB <i>n</i> (%)	3 (3)	18 (5)	<i>p</i> =0.29
Maschinelle Beatmung <i>n</i> (%)	14 (12)	1 (0.3)	<i>p</i> <0.001
NIHSS Wert, median (IQR)	16 (11-19)	4 (2-6)	<i>p</i> <0.001
Dysphagie Score, median (IQR)	3 (1-3)	0 (0-0)	<i>p</i> <0.001
<b>Infarktgröße / -lokalisierung</b>			
>33% des MCA- Stromgebietes <i>n</i> (%)	73 (62)	28 (8)	<i>p</i> <0.001
Rechts [vs. Links] MCA <i>n</i> (%)	52 [59] (47)	139 [169] (45)	<i>p</i> =0.76
Frontal <i>n</i> (%)	62 (53)	58 (16)	<i>p</i> <0.001
Parietotemporal <i>n</i> (%)	86 (74)	174 (48)	<i>p</i> <0.001
Basalganglien <i>n</i> (%)	60 (51)	116 (31)	<i>p</i> <0.001
Inselkortex <i>n</i> (%)	78 (67)	71 (19)	<i>p</i> <0.001
Rechter [vs. Linker] Inselkortex <i>n</i> (%)	37 [41] (47)	37 [34] (52)	<i>p</i> =0.57
Hemispherisch multiple <i>n</i> (%)	23 (20)	25 (7)	<i>p</i> <0.001
Vertebrobasilär multiple <i>n</i> (%)	8 (7)	14 (4)	<i>p</i> =0.16
<b>Laborchemische Ergebnisse (am Morgen nach Aufnahme)</b>			
Procalcitonin, ng/ml, median (IQR)	0.12 (0.08-0.17)	0.09 (0.07-0.11)	<i>p</i> <0.001
Metanephrin, ng/l, median (IQR)	48 (35-83)	31 (23-45)	<i>p</i> <0.001
Normetanephrin, ng/l, median (IQR)	123 (87-177)	75 (53-116)	<i>p</i> <0.001
Interleukin-10, pg/ml, median (IQR)	<0.5 (<0.5-<0.5)	<0.5 (<0.5-7.3)	<i>p</i> <0.001
Leukozytenzahl × 10 <sup>9</sup> /l, median (IQR)	10.2 (8.4-13.4)	7.4 (6.2-9.0)	<i>p</i> <0.001
Neutrophile Granulo × 10 <sup>9</sup> /l, median (IQR)	8.1 (6.0-10.3)	4.6 (3.4-6.0)	<i>p</i> <0.001
Basophile Granulo × 10 <sup>9</sup> /l, median (IQR)	0.01 (0.01-0.02)	0.02 (0.01-0.04)	<i>p</i> <0.001
Eosinophile Granulo × 10 <sup>9</sup> /l, median (IQR)	0.02 (0-0.09)	0.12 (0.06-0.22)	<i>p</i> <0.001
Lymphozytenzahl × 10 <sup>9</sup> /l, median (IQR)	1.21 (0.86-1.60)	1.78 (1.35-2.21)	<i>p</i> <0.001
Monozytenzahl × 10 <sup>9</sup> /l, median (IQR)	0.77 (0.58-0.95)	0.63 (0.50-0.81)	<i>p</i> <0.001
T- Helferzellenzahl × 10 <sup>9</sup> /l, median (IQR)	0.56 (0.36-0.79)	0.86 (0.62-1.13)	<i>p</i> <0.001
Cytotox. T- Lympho × 10 <sup>9</sup> /l, median (IQR)	0.22 (0.15-0.35)	0.35 (0.23-0.50)	<i>p</i> <0.001

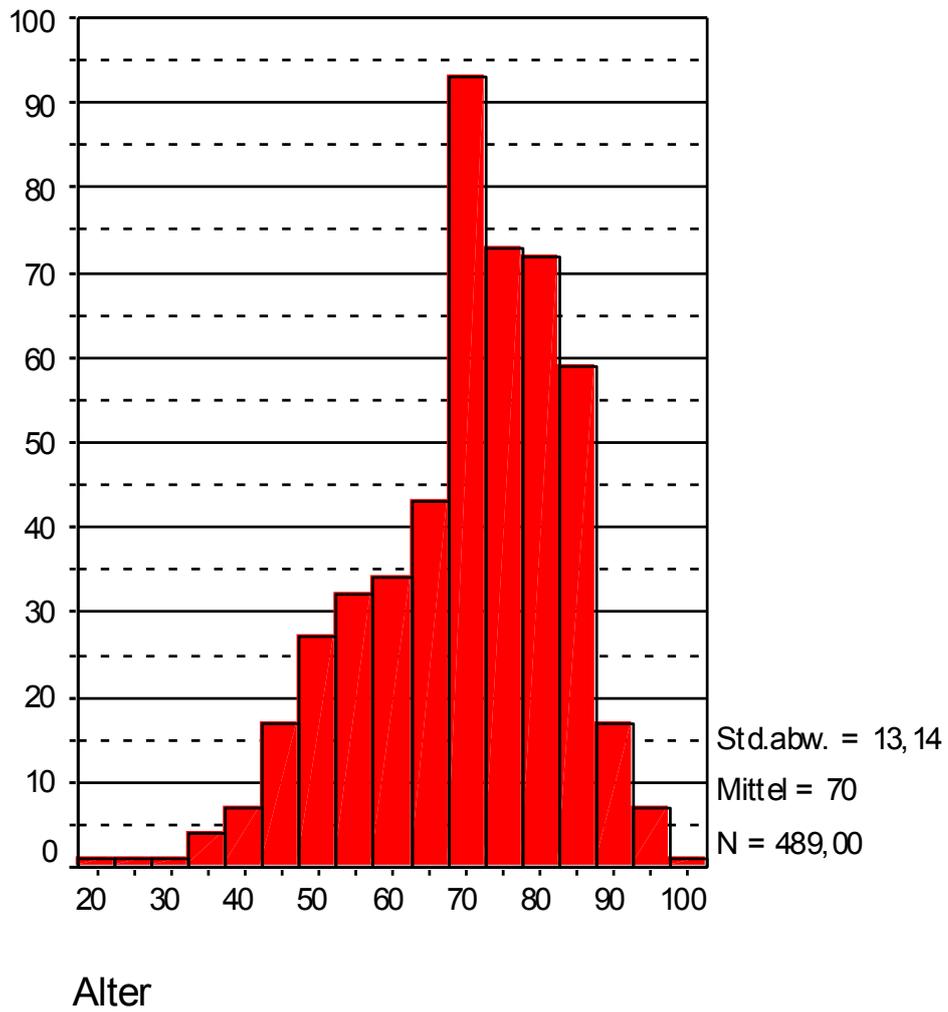
**Tabelle 10:** Unabhängige Prädiktoren für frühe Atemwegsinfektionen (ECI-7d) nach Aufnahme ins Krankenhaus bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie

Prädiktoren für ECI	OR (95% CI)	Signifikanz	Sensitivität (kumulativ)	Spezifität (kumulativ)
<i>Klinische Daten</i>			69%	96%
Dysphagie	16.5 (8.4-32.1)	$p<0.001$		
NIHSS $\geq 10$	12.9 (8.8-24.8)	$p<0.001$		
Alter >76 Jahre	2.6 (1.3-4.9)	$p=0.005$		
<i>Radiologische Befunde</i>			71%	90%
>33% des MCA Stromgebietes	12.9 (6.4-25.9)	$p<0.001$		
Infarzierung des Inselkortex	2.3 (1.2-4.6)	$p=0.018$		
<i>Laborchemische Befunde</i>			56%	91%
Neutrophile Granulozyten >5.6 /nl	4.3 (2.3-8.0)	$p<0.001$		
Lymphozytenzahl <1.4 /nl	2.5 (1.4-4.4)	$p=0.002$		
Eosinophile Granulozyten <60 / $\mu$ l	2.0 (1.1-3.6)	$p=0.021$		
Metanephrin >43 ng/l	2.0 (1.1-3.5)	$p=0.019$		
Normetanephrin >80 ng/l	2.1 (1.1-4.0)	$p=0.019$		
<i>Kombinationen der oberen Variablen</i>			79%	95%
Dysphagie	11.0 (4.7-25.7)	$p<0.001$	84%	86%
NIHSS $\geq 10$	10.3 (4.2-25.2)	$p<0.001$	72%	96%
>33% des MCA Stromgebietes	4.0 (1.6-10.0)	$p=0.003$	79%	95%
Normetanephrin >80 ng/l	4.7 (1.9-12.0)	$p=0.001$	73%	96%

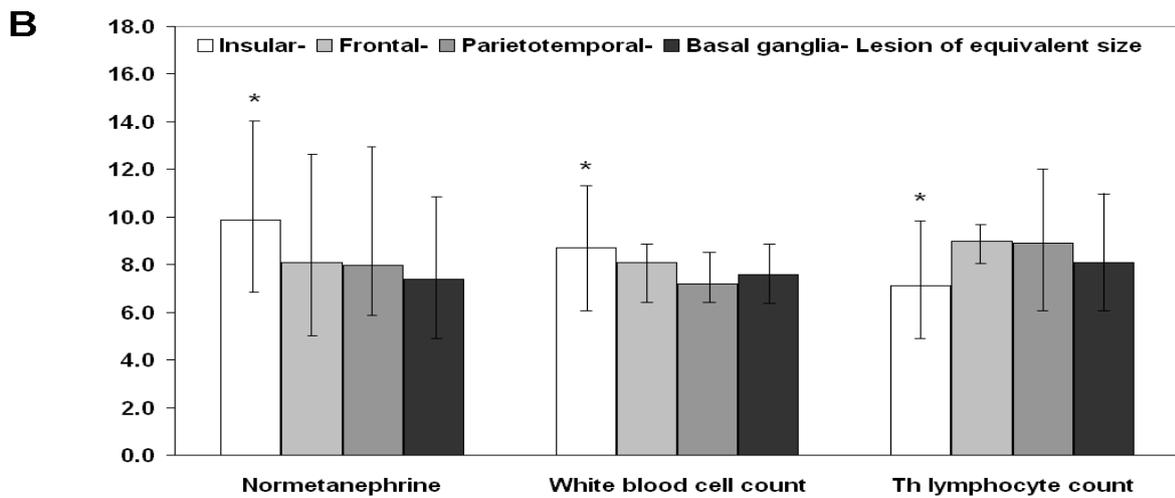
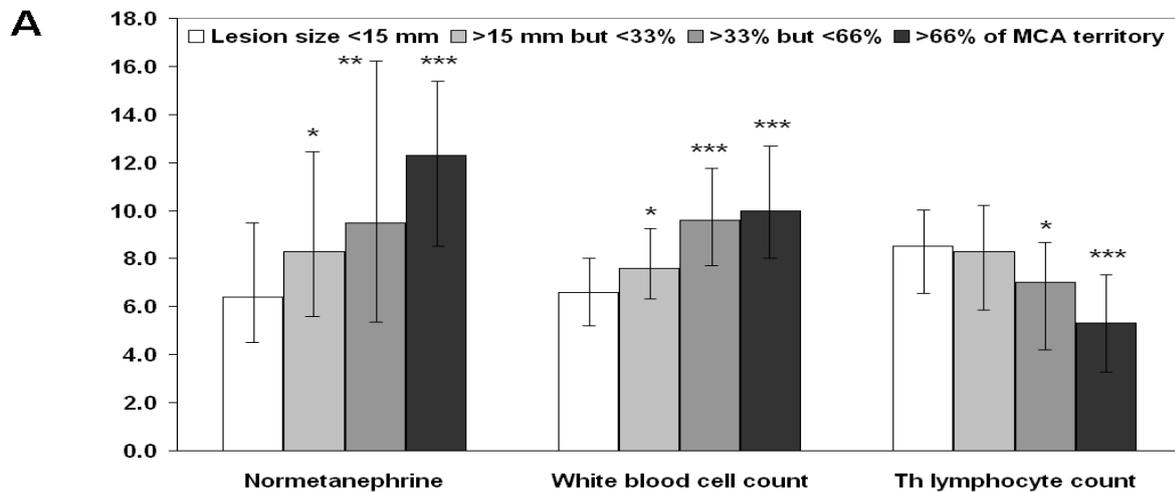
**Tabelle 11:** Klinische und laborchemische Befunde bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie mit und ohne Einbeziehung des Inselkortex bei nicht - lakunären Infarkt in < 33 % des MCA - Stromgebiets

Charakteristika der Patienten	Inselkortex <sup>1</sup> (n=56)	Nicht-Inselkortex <sup>1</sup> (n=114)	Signifikanz <sup>2</sup>
<b>Klinische Angaben (0-24 h nach Aufnahme)</b>			
Durchschnittsalter, Jahre, (SD)	71.5 (13.6)	70.4 (12.0)	<i>p</i> =0.59
Geschlecht männlich <i>n</i> (%)	26 (46)	75 (66)	<b><i>p</i>=0.016</b>
NIHSS Wert, median (IQR)	5 (3-13)	3 (2-6)	<b><i>p</i>=0.003</b>
Dysphagie Wert, median (IQR)	0 (0-1.5)	0 (0-0)	<b><i>p</i>=0.002</b>
Syst. Blutdruck, mmHg, median (IQR)	161 (147-181)	161 (146-180)	<i>p</i> =0.47
Herzfrequenz, min <sup>-1</sup> , mittel (SD)	80.7 (21.9)	81.9 (16.4)	<i>p</i> =0.70
HRV, relative SD, mittel (SD)	7.6 (5.0)	6.6 (2.0)	<i>p</i> =0.77
<b>Laborchemische Ergebnisse (am Morgen nach Aufnahme)</b>			
Procalcitonin, ng/ml, median (IQR)	0.09 (0.07-0.12)	0.09 (0.07-0.11)	<i>p</i> =0.38
Leukozytenzahl × 10 <sup>9</sup> /l, median (IQR)	8.4 (6.2-11.0)	7.6 (6.4-8.7)	<b><i>p</i>=0.031</b>
Neutrophile Granulozyten × 10 <sup>9</sup> /l, median (IQR)	5.5 (3.7-8.1)	4.8 (3.4-5.8)	<b><i>p</i>=0.008</b>
Basophile Granulozyten × 10 <sup>9</sup> /l, median (IQR)	0.02 (0.01-0.04)	0.03 (0.02-0.04)	<i>p</i> =0.11
Eosinophile Granulozyten × 10 <sup>9</sup> /l, median (IQR)	0.10 (0.03-0.17)	0.14 (0.09-0.23)	<b><i>p</i>=0.003</b>
Monozytenzahl × 10 <sup>9</sup> /l median (IQR)	0.72 (0.54-0.86)	0.64 (0.51-0.81)	<i>p</i> =0.11
Lymphozytentzahl × 10 <sup>9</sup> /l, median (IQR)	1.56 (1.18-1.94)	1.81 (1.35-2.33)	<b><i>p</i>=0.025</b>
T- Helferzellenzahl × 10 <sup>9</sup> /l, median (IQR)	0.71 (0.50-0.97)	0.87 (0.62-1.1)	<b><i>p</i>=0.015</b>
Zytotox. T- Lymphozyten × 10 <sup>9</sup> /l, median (IQR)	0.35 (0.22-0.49)	0.34 (0.25-0.54)	<i>p</i> =0.42
Interleukin-10, pg/ml, median (IQR)	<0.5 (<0.5-<0.5)	<0.5 (<0.5-<0.5)	<i>p</i> =0.31
Metanephrin, ng/l, median (IQR)	38 (25-68)	35 (24-52)	<i>p</i> =0.20
Normetanephrin, ng/l, median (IQR)	97 (59-139)	76 (56-120)	<i>p</i> =0.11
<b>Infektionen</b>			
ECI7d <i>n</i> (%)	13 (23)	9 (8)	<b><i>p</i>=0.005</b>
SAI <i>n</i> (%)	20 (36)	23 (20)	<b><i>p</i>=0.028</b>

**Diagramm 1.** Altersverteilung der 489 ausgewerteten Patienten



- Diagramm 2. A.** Darstellung ausgewählter Laborparameter in Abhängigkeit von der totalen Infarktausdehnung
- B.** Darstellung ausgewählter Laborparameter in Abhängigkeit der betroffenen Hirnregion bei nicht lakunären Infarkten bis maximal 33% des betroffenen ipsilateralen MCA- Stromgebiets



**Diagramm 2:** Angabe von Normetanephrin in ng/l, Leukozytenzahl in  $10^9/l$ , T- Helferzellenzahl in  $10^9/l$ , \* p – Wert <0,05, \*\* p – Wert < 0,01, \*\*\* p – Wert < 0,001

## 7. Literaturverzeichnis

1. Böcker W, Denk H, Heitz PU; "Pathologie"; Urban & Fischer Verlag 2. Auflage, ISBN 3-437-42380-0
2. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky- Rabas PL, Berger K; "Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland"; Akt Neurol 2010, 37, 333 – 340
3. Klingelhöfer J, Berthele A; „Klinikleitfaden Neurologie“; Urban & Fischer Verlag 4. Auflage, ISBN-13: 978-3-437-22292-4
4. Statistisches Bundesamt; „Die Todesursachenstatistik – Methodik und Ergebnisse 2004“; Wirtschaft und Statistik 6/ 2006, 614 – 629
5. Statistisches Bundesamt; „Todesursachenstatistik 1997“; [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)
6. Statistisches Bundesamt; „Todesursachenstatistik 2009“; [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)
7. Diderichs C, Mühlenbruch K, Lincke HO, Heuschmann PU, Ritter MA, Berger K; Predictors for dependency on nursing care after stroke: results from the Dortmund and Münster stroke registry“; Dtsch Arztebl Int 2011, 108 (36),592 – 599
8. Poeck H, Hacke W; „Neurologie“; Springer Verlag 11. Auflage, ISBN 3-540-41345-6
9. Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S; "Neurologie compact – Für Klinik und Praxis", Thieme Verlage, 5. Auflage, ISBN 978-3-13-117195-5
10. Prange H, Bitsch A; „Neurologische Intensivmedizin, Praxisleitfaden für Neurologische Intensivstationen und Stroke units“; Thieme Verlag 1. Auflage, ISBN 3-13-129821-9

11. Adams Hp Jr, Bendicksen BH, Kapelle LJ; “Classification of subtype of acute stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial, TOAST Trial of Org 10172 in acute stroke treatment”, *Stroke* 1993, 24, 35 – 41
12. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG; “New approach to Stroke Subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) Classification of Stroke”; *Cerebrovasc Dis* 2009, 27, 502 – 508
13. McColl BW, Allan SM, Rothwell NJ; ”Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke”; *Neuroscience* 2009, 158, 1049 – 1061
14. Norris JW, Hachinski VC; “Intensive Care Management of Stroke Patients”; *Stroke* 1976, 7, 573 – 577
15. Schwab S, Krieger D, Müllges W, Hamann G, Hacke W; „Neurologische Intensivmedizin“; Springer Verlag 1. Auflage, ISBN 3-540-65412-7
16. Ameriso SF, Wong VLY, Quismorio FP, Fisher M; “Immunohematologic Characteristics of Infection- Associated Cerebral Infarction”; *Stroke* 1991, 22, 1004 – 1009
17. Schmidt RF, Thews G, Lang F; „Physiologie des Menschen“; Springer Verlag 28. Auflage, ISBN 3-540-66733-4
18. Löffler G, Petrides PE; „Biochemie und Pathobiochemie“; Springer Verlag 6. Auflage, ISBN 3-540-64350-8
19. Wang Q, Tang XN, Yenari MA; “The inflammatory Response in Stroke”; *J Neuroimmunol* 2007, 184, 53 – 68
20. Emsley HCA, Smith CJ, Hopkins SJ; “Infection and Brain- Induced Immunodepression after Acute Ischemic Stroke”; *Stroke* 2008, 39, e7

21. Kleinschnitz C, Blecharz K, Kahles T, Schwarz T, Kraft P, Göbel K, Meuth SG, Burck M, Thum T, Stoll G, Förster C; “Glucocorticoid insensitivity at the hypoxic blood- brain barrier can be reversed by inhibition of the proteasome”; Stroke 2011, 42, 4, 1081 – 1089
22. Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, Harms H, Meisel C, Ziemssen T, Prass K, Meisel A; “Stroke- Induced Immunodepression: Experimental Evidence and Clinical Relevance”; Stroke 2007, 38, 770 – 773
23. Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, Ruscher K, Victorow IV, Priller J, Dirnagl U, Volk HD, Meisel A; “Stroke- Induced Immunodeficiency Promotes Spontaneous Bacterial Infections and is Mediated by Sympathetic Activation Reversal by Poststroke T Helper Cell Type 1- like Immunostimulation”; J Exp. Med 2003, 198, 725 – 736
24. Ay H, Koroshetz WJ, Brenner T, Vangel MG, Melinosky C, Arsava EM, Ayata C, Zhu M, Schwamm LH, Sorensen AG; “Neuroanatomic correlates of stroke- related myocardial injury“; Neurology 2006, 66, 1325 – 1329
25. Bugnicourt JM, Rogez V, Guillaumont MP, Rogez JC, Canaple S, Godefroy O; “Troponin Levels Help Predict New Onset Atrial Fibrillation in Ischaemic Stroke Patients: A Retrospective Studie”; Eur Neurology 2010, 63, 24 – 28
26. Weimar C, Roth MP, Zillesen G, Glahn J, Wimmer, MLJ, Busse O, Haberl RL, Diener HC; “Complications following Acute Ischemic Stroke”; Eur Neurol 2002, 48, 133 – 140
27. Rochester CL, Mohsenin V; “Respiratory Complications of Stroke”; Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2002, 23, 3, 248 – 260
28. Chamorro A, Xabier U, Planas AM; “Infection After Ischemic stroke: A Manifestation of Brain- Induced Immunodepression”; Stroke 2007, 38, 1097 – 1103

29. Braun J, Dormann AJ; „Klinikleitfaden Innere Medizin“; Urban & Fischer Verlag 10. Auflage, ISBN 978-3-437-23142-1
30. Bender A, Eichhorn V, Pfister HW; “Pneumonien in der neurologischen Intensivstation”; Akt Neurologie 2007, 34, 94 – 103
31. Alexander K, Daniel WG, Diener HC, Freund M, Köhler H, Matern S, Mauerer HH, Michel BA, Nowak D, Risler T, Schaffner A, Scherbaum WA, Sybrecht GW, Wolfram G, Zeitz M; “THIEMEs Innere Medizin- TIM”; Thieme Verlag, ISBN 3-13-112361-3
32. Zollmann D, Poetter C, Hilker R, Neveling M, Waitschies B, Klein W, Nolden- Koch M, Block F, Wenzel HM, Lemmen SW; “Periodische Surveillance nosokomialer Infektionen auf zwei neurologischen Intensivstationen“; Anaesthesist 2003, 52, 690 – 696
33. Bartusch O, Finkl M, Jaschinski U; “Aspirationssyndrom: Epidemiologie, Pathophysiologie und Therapie“; Der Anaesthesist 2008, 5, 519 – 532
34. Rocco PRM, Dos Santos C, Pelosi P; “Lung parenchyma remodelling in acute respiratory distress syndrome”; Minerva Anesthesiologica 2009, 75, 12, 730 – 740
35. Enkhbaatar P, Traber DL; “Pathophysiology of acute lung injury in combined burn and smoke inhalation injury; Clinical science 2004, 107, 137 – 143
36. Kong SL, Chui P, Lim B, Salto- Tellez M; “Elucidating the molecular pathophysiology of acute respiratory distress syndrome in severe acute respiratory syndrome patients”; Virus research 2009, 145, 260 – 269
37. Roth M; ”Pathogenesis of COPD, Part III, Inflammation in COPD“; Int J Tuberc Lung Dis 2008, 12, 4, 375 – 380
38. Tabuchi A, Kuebler WM; “Endothelium- platelet interactions in inflammatory lung disease“; Vascular Pharmacology 2008, 49, 141 – 150

39. Wei- Chieh L, chiou- Feng L, Chia- Ling C, Chang- Wen C, Yee- Shin L; “Prediction of outcome in patients with acute respiratory distress syndrome by bronchoalveolar lavage inflammatory mediators”; *Experimental Biology and Medicine* 2010, 235, 57 – 65
40. Campanholle G, Landgraf RG, GoncalvesGM, Paiva VN, Martins JO, Wang PHM, Monteiro RMM, Silva RC, Cenedeze MA, Teixeira VPA, Reis MA, Pacheco- Silva A, Jancar S, Camara NOS; “Lung inflammation is induced by renal ischemia and reperfusion injury as part of the systemic inflammatory syndrome“; *Inflamm Res* 2010, 59, 861 – 869
41. Koutouzis M, Rallidis LS, Peros G, Nomikos A, Tzavara V, Barbatis C, Andrikopoulos V, Vassiliou J, Kyriakides ZS; “Serum interleukin 6 is elevated in symptomatic carotid bifurcation disease”; *Acta Neurol Scand* 2009, 119, 119 – 125
42. Hilker R, Poetter C, Findeisen N, Sobesky J, Jacobs A, Neveling M, Heiss WD; ”Nosocomial Pneumonia After Acute Stroke: Implications for Neurological Intensive Care Medicine“; *Stroke* 2003, 34, 975 – 981
43. Vargas M, Horcajada JP, Obach V, Revilla M, Cervera A, Torres F, Planas AM, Mensa J, Chamorro A; “Clinical Consequences of Infection in Patients With Acute Stroke, Is It Prime Time for Further Antibiotic Trials?”; *Stroke* 2006, 37, 461 – 465
44. Haeusler KG, Schmidt WUH, Föhring F, Meisel C, Helms T, Jungehulsing GJ, Nolte CH, Schmolke K, Wegner B, Meisel A, Dirnagl U, Villringer A, Volk HD; „Cellular Immunodepression Preceding Infectious Complications after Acute Ischemic Stroke in Humans“; *Cerebrovasc Dis* 2008, 25, 50 – 58
45. Heuschmann PU, Kolominsky- Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RWC, Rother J, Buecker- Nott HJ, Berger K; “Predictors of In- Hospital Mortality and Attributable Risks of Death after Ischemic Stroke; The German Stroke Registers study Group“; *Arch Intern Med* 2004, 164, 1761 – 1768

46. Weimar C, Ziegler A, König IR, Diener HC; “Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke”; *J Neurol* 2002, 249, 888 – 895
47. Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, Dawson NV, Baker DW; „The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke”, *Neurology* 2003, 60, 620 – 625
48. Doggett DL, Tappe KA, Mitchell MD, Chapell R, Coates V, Turkelson CM; “Prevention of Pneumonia in Elderly Stroke Patients by Systematic Diagnosis and Treatment of Dysphagia: An Evidence- Based Comprehensive Analysis of the Literature”; *Dysphagia* 2001, 16, 279 – 295
49. Walter U, Knoblich R, Steinhagen V, Donat M, Benecke R, Kloth A; “Predictors of pneumonia in acute stroke patients admitted to a neurological intensive care unit”; *J Neurol* 2007, 254, 1323 – 1329
50. Prass K, Braun JS, Drinagel U, Meisel C, Meisel A; “Stroke Propagates Bacterial Aspiration to Pneumonia in a Model of Cerebral Ischemia”; *Stroke* 2006, 37, 2607 – 2612
51. Weimar C, König IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC; “Age and National Institute of Health Stroke Scale Score Within 6 Hours After Onset Are Accurate Predictors of Outcome After Cerebral Ischemia: Development and External Validation of Prognostic Models”; *Stroke* 2004, 35, 158 – 162
52. Sundar U, Pahuja V, Dwivedi N, Yeolekar ME; “Dysphagia in acute stroke: Correlation with stroke subtype, vascular territory and in- hospital respiratory morbidity and mortality”; *Neurology India* 2008, 56, 463 – 470
53. Hug A, Dalpke A, Wieczorek N, Giese T, Lorenz A, Auffarth G, Liesz A, Veltkamp R; “Infarct Volume is a Major Determiner of Post- Stroke Immune Cell Function and Susceptibility to Infection”; *Stroke* 2009, 40, 3226 – 3232

54. Ertekin C, Aydogdu I; "Neurophysiology of swallowing";  
Clinical Neurophysiology 2003, 114, 2226 – 2244
55. Teismann IK, Suntrup S, Warnecke T, Steinträger O, Fischer M, Flöel A, Ringelstein EB, Pantev C, Dziewas R; „Cortical swallowing processing in early subacute stroke“;  
BMC Neurology 2011, 11, 34
56. Ickenstein GW, Stein J, Ambrosi D, Goldstein R, Horn M, Bogdahn U; "Predictors of survival after severe dysphagic stroke"; J Neurol 2005, 252, 1510 – 1516
57. Meadows JC; "Dysphagia in unilateral cerebral lesions";  
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1973, 36, 853 – 860
58. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R; "Dysphagia after Stroke: Incidence, Diagnosis, and pulmonary Complications";  
Stroke 2005, 36, 2756 – 2763
59. Gordon C, Hewer RL, Wade DT; "Dysphagia in acute stroke";  
British Medical Journal 1987, 295, 411 – 414
60. Han TR, Paik NJ, Park JW, Kwon BS; "The Prediction of Persistent Dysphagia beyond six months After Stroke"; Dysphagia 2008, 23, 59 – 64
61. Steinhagen V, Grossmann A, Benecke R, Walter U; "Swallowing Disturbance Pattern Relates to Brain Lesion Location in Acute Stroke Patients";  
Stroke 2009, 40, 1903 – 1906
62. Alshekhlee A, Ranawat N, Syed TU, Conway D, Ahmad SA, Zaidat OO; "National institute of Health stroke scale assists in predicting the need for percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in acute ischemic stroke"; J Stroke Cerebrovasc Dis 2010, 19, 5, 347 – 352

63. Sellars C, Bowie L, Bagg J, Sweeney P, Miller H, Tilston J, Langhorne P, Stott DJ; “Risk Factors for Chest Infection in Acute Stroke: A Prospective Cohort Study”; *Stroke* 2007, 38, 2284 – 2291
64. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML; “Dysphagiathrapy following stroke: A controlled trial”; *Neurology* 1994, 44, 1655 – 1660
65. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, Faught jr. E, Haley jr. EC; “Medical and Neurological Complications of Ischemic Stroke: Experience from the RANTTAS trial”; *Stroke* 1998, 29, 447 – 453
66. Urra X, Cervera A, Villamor N, Planas AM, Chamorro A; “Harms and Benefits of Lymphocyte subpopulations in patients with Acute Stroke”; *Neuroscience* 2009, 158, 1174 – 1183
67. Saver JL, Johnston KC, Homer D, Wityk R, Koroshetz W, Truskowski LL, Haley C; “Infarct Volume as a Surrogate or Auxiliary Outcome Measure in Ischemic Stroke Clinical trials”; *Stroke* 1999, 30, 293 – 298
68. Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Torres F, Planas AM; “Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke”; *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006, 77, 1279 – 1281
69. Beineke M; “Hypertonieabklärung – Metanephrin / Normetanephrene im Plasma”; *Labor Aktuell* 2006, 6, 1 – 3
70. Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Gomez- Choco M, Torres F, Planas AM; “Catecholamines, infection, and death in acute ischemic stroke”; *Journal of Neurological Sciences* 2007, 252, 29 – 35
71. Woiciechowsky C, Schöning B, Lanksch WR, Volk HD, Döcke WD; “Mechanisms of brain- mediated systemic anti- inflammatory syndrome causing immunodepression”; *J Mol Med* 1999, 77, 769 – 780

72. Woiciechowsky C, Schöning B, Daberkow N, Asche K, Stoltenburg G, Lanksch WR, Volk HD; “Brain- IL1 $\beta$  induces local inflammation but systemic anti- inflammatory response through stimulation of both hypothalamic- pituitary- adrenal axis and sympathetic nervous system”; Brain Research 1999, 816, 563 – 571
73. Vogelgesang A, Grunwald U, Langner S, Jack R, Bröker BM, Kessler C, Dressel A; “Analysis of Lymphocyte Subsets in Patients With Stroke and Their Influence on Infection After Stroke”; Stroke 2008, 39, 237 – 241
74. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U; “Central nervous system injury- induced immune deficiency syndrome”; Nature Reviews/ Neuroscience 2005, 6, 775 – 786
75. Little JR, Latchaw JP, Slugg RM, Lesser RP, Stowe NT; “Treatment of Acute Focal Cerebral ischemia with Propranolol”; Stroke 1982, 13, 302 – 307
76. Yamagata K, Ichinose S, Tagami M; “Amlolidin and Carvedilol Prevents Cytotoxicity in Cortical Neurons Isolated from Stroke- Prone Spontaneously Hypertensive Rats”; Hypertens Res 2004, 27, 4, 271 – 282
77. Lysko PG, Lysko KA, Yue TL, Webb CL, Gu JL, Feuerstein G; ”Neuroprotective Effects of Carvadilol, a new Antihypertensive Agent, in Cultured Rat Cerebellar Neurons and in Gerbil Global Brain Ischemia”; Stroke 1992, 23, 1630 – 1636
78. Junker V, Becker A, Hühne R, Zembatov M, Ravati A, Culmsee C, Krieglstein J; “Stimulation of  $\beta$ - adrenoceptors activates astrocytes and provides neuroprotection”; Eur J of Pharmacology 2002, 446, 25 – 36
79. Savitz SI, Erhardt JA, Anthony JV, Gupta G, Li X, Barone FC, Rosenbaum DM; “The Novel  $\beta$ - Blocker, Carvedilol, Provides Neuroprotection in Transient Focal Stroke”; Journal of cerebral blood flow and Metabolism 2000, 20, 1197 – 1204

80. Vogelgesang A, May VE, Grunwald U, Bakkeboe M, Langner S, Wallaschofski H, Kessler C, Bröker BM, Dressel A; “Functional status of peripheral blood T-cells in ischemic stroke patients”, *PLoS One* 2010, 5, e8718
81. Moonis M, Kane K, Schwiderski U, Sandage BW, Fisher M; “HMG- CoA Reductase Inhibitors Improve Acute Ischemic Stroke Outcome”; *Stroke* 2005, 36, 1298 – 1300
82. Elkind MSV, Flint AC, Sciacca RR, Sacco RL; “Lipid- lowering agent use at ischemic stroke onset is associated with decreased mortality“; *Neurology* 2005, 65, 253 – 258
83. Dziedzic T, Slowik A, Pera J, Szczudlik A; “Beta- Blockers reduce the risk of early death in ischemic stroke”; *J Neurol Science* 2007, 252, 53 – 56
84. Fabregas JM, Gomis M, Arboix A, Aleu A, Pagonabarraga J, Belvis R, Cocho D, Roquer J, Rodriguez A, Garcia MD, Molina- Porcel L, Diaz- Manera J, Marti- Vilalta; “Favorable Outcome of Ischemic Stroke in Patients Pretreated with Statins”; *Stroke* 2004, 35, 1117 – 1123
85. Harms H, Prass K, Meisel C, Klehmet J, Rogge W, Drenckhahn C, Göhler J, Bereswill S, Göbel U, Wernecke KD, Wolf T, Arnold G, Halle E, Volk HD, Dirnagl U, Meisel A; “Preventive Antibacterial Therapy in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Controlled Trial”; *PLoS ONE* 2008, 3, 5, e2158
86. Meisel C, Prass K, Braun J, Victorov I, Wolf T, Megow D, Halle E, Volk HD, Dirnagl U, Meisel A; “Preventive antibacterial treatment improves the general medical and neurological outcome in a mouse model of stroke”, *Stroke* 2004, 35, 2 – 6
87. Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J; “The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke Study: A Randomized clinical Trial”; *Stroke* 2005, 36, 1495 – 1500

88. Majkowski J, Kunicka J, Szabelska K, Cendrowski W; “Prophylactic use of penicillin G and ampicillin in stroke, 1. Clinical observations”;  
Neurol. Neurochir. Pol, 1982, 16, 261 – 267
89. Schwarz S, Al- Shajlawi F, Sick C, Meairs S, Hennerici MG; “Effects of Prophylactic Antibiotic Therapy With Mezlocillin Plus Sulbactam on the Incidence and Height of Fever After Severe Acute Ischemic Stroke, The Mannheim Infection in Stroke Study (MISS)”; Stroke 2008, 39, 1220 – 1227
90. Ersoz M, Ulusoy H, Oktar MA, Akyuz M; “Urinary tract infection and bacteriuria in stroke patients: Frequencies, pathogen microorganisms and risk factors”, Am J Phys Med Rehabil 2007, 77, 1279 – 1281
91. Nakajoh K, Nakagawa T, Sekiwaza K, Matsui T, Arai H, Sasaki H; “Relation between incidence of pneumonia and protective reflexes in post-stroke patients with oral or tube feeding”, J Intern Med 2000, 247, 39 – 42
92. Emsley HC, Hopkins SJ; “Post-Stroke Immunodepression and Infection: An Emerging Concept”, Infect Disord Drug Targets 2010, 10, 91 – 97
93. Klehmet J, Harms H, Richter M, Prass K, Volk HD, Dirnagl U, Meisel A, Meisel C; “Stroke- Induced Immunodepression and post- Stroke Infections: Lessons from the Preventive Antibacterial Therapy in Stroke Trial”;  
Neuroscience 2009, 158, 1184 – 1193
94. Koch HJ, Uyanik G, Bogdahn U, Ickenstein GW; “Relation between Laterality and Immune response after acute cerebral ischemia”, Neuroimmunomodulation 2006, 13, 8 – 12
95. Hachinski, V, Cechetto DF; “Cardiovascular consequence of experimental stroke”, Baillieres Clin Neurol 1997, 6, 297 – 308

96. Meyer S, Strittmatter M, Fischer C, Goerg T, Schmitz B; “Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex”, *Neuroreport* 2004, 15, 357 – 361
97. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C; “Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement” *Stroke* 2004, 35, 2094 – 2098
98. Minnerup J, Wersching H, Browinkel B, Dziewas R, Heuschmann PU, Nabavi DG, Ringelstein EB, Schäbitz WR, Ritter MA; “The impact of lesion location and lesion size on poststroke infection frequency“; *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010, 81, 198 – 202
99. Sander D, Winbeck K, Klingelhöfer J, Etgen T, Conrad B; “Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke“; *Neurology* 2001, 57, 833 – 838
100. Harms H, Reimnitz P, Bohner G, Werich T, Klingelbiel R, Meisel C, Meisel A; „Influence of Stroke Localization on Autonomic, Activation, Immunodepression and Post – Stroke Infection“; *Cerebrovasc Dis* 2011, 32, 552 – 560
101. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V; “Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale”, *Stroke* 1989, 20, 864 – 870
102. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR* 1997, 46, 1 – 79
103. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM; “CDC definitions for nosocomial infections“; *Am J Infect Control* 1988, 16, 128 – 140
104. Hug A, Mürle B, Dalpke A, Zorn M, Liesz A, Veltkamp R; “Usefull of Serum Procalcitonin Levels for the Early Diagnosis of Stroke- Associated Respiratory Tract Infections“; *Neuro Crit Care* 2011, 14, 3, 416 – 422

105. Mann G, Hnakey GJ, Cameron D; “Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months”, *Stroke* 1999, 30, 744 – 748
106. Klompas M; “ Does this patient have ventilator-associated pneumonia?”, *JAMA* 2007, 297, 1583 – 1593
107. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; “SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference”, *Crit Care Med* 2003, 31, 1250 – 1256
108. Cichero JAY, Heaton S, Bassett L; “Triaging dysphagia: Nurse screening for dysphagia in a acute hospital”; *Journal of clinical Nursing* 2009, 18, 1649 – 1659
109. Collins MJ, Bakheit AM; „Does pulse oximetry reliably detect aspiration in dysphagic stroke patients?“, *Stroke* 1997, 28, 1773 – 1775
110. Lipiner- Friedman D, Sprung CL, Laterre PF, Weiss Y, Goodman SV, Vogeser M, Briegel J, Didier K, Singer M, Moreno R, Bellissant E, Annane D; “Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study“; *Crit Care Med* 2007, 35, 4, 1012 – 1018
111. Vermeij FH, Scholte op Reimer WJM, de Man P, van Oostenbrugge RJ, Franke CL, de Jong G, de Kort PLM, Dippel DWJ; “Stroke- Associated Infection Is an Independent Risk Factor for Poor Outcome after Acute Ischemic Stroke: Data from the Netherlands Stroke Survey”; *Cerebrovasc Dis* 2009, 27, 465 – 471
112. Roquer J, Ois A, Campello AR, Gomis M, Munteis E, Conde JJ, Martinez- Rodriguez JE; “Clustering of vascular risk factors and in- hospital death after acute ischemic stroke”; *J Neurol* 2007, 254, 1636 – 1641

## **8. Anhang**

### **8.1 Abgaben zur Studie**

Für die beschriebene monozentrische prospektive Beobachtungstudie PRECAST (Predictors of Early Chest Infektion in Acute Ischemic Stroke) liegt das Einverständnis der lokalen Ethikkommission der Universität Rostock (Identifizierungsnummer A 2009 31) vor. Weiterhin wurde die Studie unter ClinicalTrials.gov identifiziert NCT00906542 registriert.

Die für die Finanzierung der Studie Verantwortlichen hatten keinen Einfluss auf die Planung, Durchführung, Auswertung und Interpretation der Studie bzw. deren Ergebnisse.

### **8.2 Erklärung**

Eidesstattliche Erklärung nach § 4 Abs. 2.5

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe, Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Stephan Kolbaske

### 8.3. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt

Herrn Prof. Dr. U. Walter

für die Themenstellung, die organisatorische Vorarbeit zur Realisierung der Studie und die unermüdliche Unterstützung in allen Fragen während der gesamten Dauer der Arbeit

Den ärztlichen Kollegen der Stroke unit der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Rostock (Herrn M. Abu – Mugheisib, Herrn J. Böhmert, Herrn Dr. J. Ehler, Frau H. Pagumbke, Herrn Dr. R. Patejdl, Herrn V. Steinhagen)

für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Studie

Frau Dr. A. Grossmann

für die radiologische Begutachtung

Frau Dr. C. Zingler

für die Durchführung der laborchemischen Untersuchungen

Nicht zuletzt Frau A. Kolbaske und Herrn R. König

für die wiederholte moralische und positiv kritische Unterstützung.

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen aus der digitalen Version entfernt.

## Publikationen

### *Original - Artikel in wissenschaftlichen Journalen (peer reviewed)*

Kolbaske S, Grossmann A, Benecke R, Wittstock M. Progressive gait ataxia and intention tremor in a case of Bing - Neel syndrome. J Neurol 2009; 256(8): 1366 – 1368

Walter U, Kolbaske S, Patejdl R, Steinhagen V, Abu - Mugheisib M, Grossmann A, Zingler C, Benecke R. Insular stroke is associated with acute sympathetic hyperactivation and immunodepression. Eur J Neurol 2012 [Epub ahead of print; doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03818.x]

### *Kongress - Abstracts*

Walter U, Kolbaske S, Steinhagen V, Abu - Mugheisib M, Ehler J, Patejdl R, Böhmert J, Grossmann A, Benecke R. Predictors of chest infection in acute ischemic stroke (PRECAST): results of interim analysis of a prospective observational study (Clinical trials.gov NCT00906542). ESC Barcelona 2010

S. Kolbaske, R. Patejdl, J. Kroeger, G. Grau, C. Bünger, R. Benecke, M. Wittstock. Recurrent stroke like episodes due to innominate vein occlusion. ESC Hamburg 2011

Walter U, Kolbaske S, Patejdl R, Steinhagen V, Abu - Mugheisib M, Grossmann A, Zingler C, Benecke R. Insular stroke induces acute sympathetic hyperactivation and immunodepression. ESC Hamburg 2011

## Thesen

1. Zerebrale Durchblutungsstörungen sind die häufigste Ursache für akute neurologische Defizite. Infektionen stellen die häufigste Komplikation nach zerebralen Ischämien dar und als prognostisch ungünstiger Parameter für den weiteren Krankheitsverlauf und das Überleben des Patienten zu werten.
2. Im Rahmen der zerebralen Ischämie läuft eine komplexe Kaskade verschiedener biochemischer Reaktionen ab, welche über die Freisetzung von inflammatorischen und asoaktiven Substanzen mit einem auf das ZNS begrenzte inflammatorisches Syndrom vereinbar ist.
3. Im Verlauf folgt eine zeitlich verzögerte antiinflammatorische Gegenreaktion, welche mittels Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie der hypothalamisch - hypophysären - adrenergen Achse zu einer systemischen Immunsuppression führt, welche das Auftreten von Infektionen zusätzlich begünstigt.
4. Im Tierexperiment führte eine erfolgreiche Blockade der Aktivierung des sympathischen Nervensystems mittels prophylaktischer medikamentöser Therapie mit Antibiotika bzw.  $\beta$  - Rezeptor - Antagonisten zu einer deutlichen Reduktion der Infektionsraten und Verbesserung der Gesamtprognose.
5. Im Hinblick auf ein erhöhtes Infektionsrisiko nach zerebraler Ischämie wurde in bisherigen Studien eine Vielzahl von prognostisch ungünstigen Faktoren identifiziert, welche auf ein multifaktorielles Geschehen hindeuten.
7. Die Relevanz spezifischer Hirnregionen in diesen Prozessen ist nicht eindeutig.
8. In der vorliegenden Studie wurden Infarkte des Inselkortex hinsichtlich der Gesamtheit dieser Gesichtspunkten betrachtet. Ein erhöhtes Infektionsrisiko nach insulären Infarkten wurde unter Berücksichtigung einer Immunsuppression nach Aktivierung des sympathischen Nervensystems, Schluckstörungen und anderen Prädiktoren analysiert.

9. Nach Auswertung der vorliegenden Daten nimmt der Inselkortex eine zentrale Rolle bei der Interaktion zwischen ZNS und Immunsystem mit Einflüssen auf das sympathische und autonome Nervensystem ein.
10. Das vermehrte Auftreten von Atemwegsinfektionen wird durch Infarkte des Inselkortex neben einer Kombination aus Schluckstörungen, Schwere des neurologischen Defizits sowie einer Schlaganfall - assoziierten Immunsuppression primär begünstigt.
11. Die pathophysiologische Rolle von Infarkten des Inselkortex konnte mit Hilfe laborchemisch messbarer Parameter mit Aktivierung des sympathischen Nervensystems und resultierender Immunsuppression analysiert werden.
12. Die Lateralisation sowohl in der Gesamtheit aller zerebralen Ischämien als auch bei Infarkten des Inselkortex spielte hinsichtlich des Risikos eines SIDS oder einer Infektion keine Rolle