

**Retrospektive Analyse über die Häufigkeit und prädisponierende Faktoren für die  
Entstehung von Infektionen nach ischämischen Schlaganfällen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr.med.)

Vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Von Miriam Möller

Geboren am 09.10.1982 in Mühlhausen/Thüringen



Gutachter:

1. Prof. Dr. Witte
2. Prof. Dr. Scherag
3. Prof. Dr. Hagemann

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.05.2017

## Abkürzungsverzeichnis:

### Eigene Abkürzungen:

*	<b>p ≤ 0.05</b>
Abb.	Abbildung
ACA	Arteria cerebri anterior
ASS	Acetylsalicylsäure
BAL	<b>Bronchioalveoläre Lavage</b>
CCT	<b>kraniale Computertomographie</b>
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
COPRA	<b>Computer Organized Patient Report Assistent</b>
CRP	<b>C- reaktives Protein; Einheit: mg/l</b>
HWI	<b>Harnwegsinfekt</b>
Leukos	Leukozyten; Einheit: Gpt/l
MCA	Arteria cerebri media
Mibi	<b>Mikrobiologie</b>
NIHSS	<b>National Institute of Health Stroke Scale</b>

NITS	Neurologische <b>I</b> ntensivstation
NSAR	Non-Steroidale Antirheumatika
PAT	Präventive antiinfektive Therapie
PCA	Arteria cerebri posterior
WHO	World Health Organisation
PCT	<b>P</b> rocalcitonin; Einheit: ng/ml
PICA	Arteria cerebelli inferior posterior
rt-PA	Rekombinanter Gewebefibrinolytischer Aktivator
SPSS	Softwarefirma (ursprünglich: <b>S</b> tatistical <b>P</b> ackage for the <b>S</b> ocial <b>S</b> ciences)
TIA	<b>T</b> ransitorische <b>i</b> schämische <b>A</b> ttacke
ZVK	Zentraler Venenkatheter

SI- Einheiten:

mg/l	Milligramm pro Liter
Gpt/l	Gigapartikel pro Liter
°C	Grad Celsius



## **Inhaltsverzeichnis**

### **Abkürzungsverzeichnis**

### **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Zusammenfassung</b> .....	1
<b>2. Einleitung</b> .....	3
2.1. Hirninfarkt	
2.1.1. <i>Epidemiologie</i>	
2.1.2. <i>Definition</i>	
2.1.3. <i>Ätiologie und Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls</i>	
2.1.4. <i>Risikofaktoren</i>	
2.1.5. <i>Diagnostik</i>	
2.1.6. <i>Therapie</i>	
2.1.6.1. <i>Akuttherapie</i>	
2.1.6.2. <i>Sekundärprophylaxe</i>	
2.1.7. <i>Rehabilitation</i>	
2.1.8. <i>Komplikationen</i>	
2.2. <i>Infektion</i>	
2.3. <i>Infektionen nach ischämischen Schlaganfällen</i>	
2.3.1. <i>Theorien zur Entstehung schlaganfallassoziierter Infektionen</i>	
2.4. <i>Outcome</i>	
2.5. <i>Stand der Forschung</i>	
2.5.1. <i>Nach dem Schlaganfall auftretende Infektionen</i>	
2.5.2. <i>Präventive Antibiotikagabe</i>	
<b>3. Ziele der Arbeit</b> .....	16
<b>4. Methodik</b> .....	18
4.1. <i>Datenerhebung</i>	
4.2. <i>Untersuchungsparameter</i>	
4.2.1. <i>Stammdaten</i>	
4.2.2. <i>Vorerkrankungen</i>	
4.2.3. <i>Vormedikation</i>	
4.2.4. <i>Infarktlokalisierung und Infarktgröße</i>	
4.2.4.1. <i>Einteilung nach Seitenlokalisierung</i>	

- 4.2.4.2. *Einteilung nach Lage zum Tentorium cerebelli*
- 4.2.4.3. *Einteilung anhand des Versorgungsgebietes*
- 4.2.4.4. *Ausdehnung des Hirninfarkts im Bezug auf das Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media*
- 4.2.4.5. *Lokalisation des Hirninfarktes unter Einbeziehung der Hirnrinde und des Lobus insularis*
- 4.2.5. *Systemische Fibrinolysetherapie*
- 4.2.6. *Antibiotikatherapie*
- 4.2.7. *Entzündungsparameter*
  - 4.2.7.1. *C-reaktives Protein (CRP)*
  - 4.2.7.2. *Leukozyten*
  - 4.2.7.3. *Procalcitonin (PCT)*
  - 4.2.7.4. *Körpertemperatur*
- 4.2.8. *Mikrobiologische Untersuchungen*
  - 4.2.8.1. *Blutkulturen*
  - 4.2.8.2. *Urinkultur*
  - 4.2.8.3. *Zentraler Venenkatheter*
  - 4.2.8.4. *Trachealsekret*
- 4.2.9. *Untersuchungen der Lunge*
  - 4.2.9.1. *Beatmung*
  - 4.2.9.2. *Bildgebung der Lunge*
  - 4.2.9.3. *Tracheotomie*
- 4.2.10. *Untersuchungen des Harntraktes*
  - 4.2.10.1. *Urinsediment-und Status*
- 4.2.11. *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)*
- 4.2.12. *Infektionen*
  - 4.2.12.1. *Pneumonie*
  - 4.2.12.2. *Harnwegsinfekt*
  - 4.2.12.3. *Systemische Inflammatorische Reaktion*
- 4.2.13. *Outcome*

#### 4.3. Statistische Methoden

### **5. Ergebnisse**..... 28

#### 5.1. Studienpopulation

##### 5.1.1. Geschlechterverteilung

- 5.1.2. *Altersverteilung*
- 5.1.3. *Vorerkrankungen*
- 5.1.4. *Vormedikation*
- 5.2. Charakteristika der zerebralen Infarkte
  - 5.2.1. *Lokalisation der ischämischen Schlaganfälle im untersuchten Kollektiv*
  - 5.2.2. *Größe des Hirninfarktes*
  - 5.2.3. *Schwere des neurologischen Defizits (mithilfe des NIHSS) am Aufnahmetag*
  - 5.2.4. *Systemische Fibrinolysetherapie*
- 5.3. Beschreibung des stationären Aufenthaltes und des Outcome
  - 5.3.1. *Dauer des stationären Aufenthaltes*
  - 5.3.2. *Beatmung*
  - 5.3.3. *Stationäre Mortalität*
  - 5.3.4. *Schwere des neurologischen Defizits (mithilfe des NIHSS) im stationären Verlauf*
- 5.4. Beschreibung der entzündlichen Komplikationen nach einem ischämischen Schlaganfall
  - 5.4.1. *Klinische und paraklinische Entzündungsparameter*
  - 5.4.2. *Zentralvenöser Zugang*
  - 5.4.3. *Infektionen (insgesamt)*
  - 5.4.4. *Pneumonie*
  - 5.4.5. *Harnwegsinfekt*
  - 5.4.6. *Inflammatorische Reaktion*
  - 5.4.7. *Therapeutische Antibiotikagabe*
- 5.5. Prädisponierende Faktoren für Infektionen nach ischämischem Schlaganfall
  - 5.5.1. *Zusammenhang zwischen Größe des Infarktes und der Infektionsentwicklung*
    - 5.5.1.1. *Infektionen (gesamt)*
    - 5.5.1.2. *Pneumonie*
    - 5.5.1.3. *Harnwegsinfekt*
    - 5.5.1.4. *Inflammatorische Reaktion*
  - 5.5.2. *Zusammenhang zwischen der Infarktlokalisierung und der Entwicklung von Infektionen*
  - 5.5.3. *Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten von Infektionen*
  - 5.5.4. *Zusammenhang zwischen der Schwere des neurologischen Defizites und dem Auftreten einer Infektion nach ischämischem Schlaganfall*

<b>6. Diskussion</b> .....	39
6.1. Studienpopulation	
6.2. Entzündliche Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall	
6.2.1. <i>Pneumonie</i>	
6.2.2. <i>Harnwegsinfekt</i>	
6.2.3. <i>Inflammatorische Reaktion</i>	
6.3. Zusammenhang zwischen der Größe des Infarktes und der Infektionsentwicklung	
6.4. Zusammenhang zwischen der Infarktlokalisierung und der Entwicklung von Infektion	
6.5. Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer Infektion nach einem ischämischen Schlaganfall	
6.6. Zusammenhang zwischen der Schwere des neurologischen Defizits und dem Auftreten einer Infektion nach ischämischem Schlaganfall	
<b>7. Schlussfolgerung</b> .....	50
<b>8. Literaturverzeichnis</b> .....	52

## **Anhang**

Danksagung

Ehrenwörtliche Erklärung

Lebenslauf



## **1. Zusammenfassung**

Diese Arbeit befasst sich mit den entzündlichen Komplikationen nach einem zerebralen ischämischen Ereignis. Der, für diese Studie verwendete Datensatz umfasst den Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2006. Die Daten wurden auf der NITS der Universitätsklinik Jena gesammelt und mithilfe des Computerprogrammes COPRA dokumentiert. Die, für die Fragestellung notwendigen Daten wurden mithilfe der Programme Excel und SPSS zusammengefasst, berechnet und statistisch analysiert.

Infektionen stellen die wichtigste Komplikation nach akuten Schlaganfällen dar. Diese beruhen im Wesentlichen auf einer Schlaganfall-induzierten Immunsuppression in Verbindung mit einer erhöhten Bakterienlast. Nachdem die generelle prophylaktische Antibiotikatherapie weiterhin nicht empfohlen wird, ist die Identifikation potenter Risikofaktoren von Bedeutung, um Patientensubgruppen zu selektieren, welche genauer auf sich entwickelnde Infektionen hin untersucht werden sollten.

In unserer retrospektiven Untersuchung wurden Krankenakten und die zerebrale Bildgebung von 244 Patienten mit akuten zerebralen Ischämien (mittleres Alter 67,5 Jahre, m:w 128/116) im Zeitraum vom 01/2006 bis 12/2006 hinsichtlich der Entwicklung von Infektionen (Pneumonie, Harnwegsinfekt, inflammatorische Reaktion) und vorbestehenden Faktoren (Vorerkrankungen, Vormedikation, Größe und Lokalisation des Infarktes, neurologische Ausfälle) untersucht.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigten, dass von 244 Schlaganfallpatienten 80 (32%) eine nachweisbare Infektion erlitten. Hierbei traten 64 (26,2%) Harnwegsinfektionen, 40 (16,4%) Systemische inflammatorische Reaktionen und 25 Pneumonien (10,2%) auf. Nach multivariaten logistischen Regressionsanalysen waren vor allem Geschlecht (speziell männlich bei Pneumonien, weiblich bei Harnwegsinfekten), die Größe des Hirninfarktes ( $>1/3$  Mediaterritorium), die rechtsseitige Infarktlokalisierung und die Schwere des neurologischen Defizits (NIHSS) Risikofaktoren für die Entwicklung einer Infektion ( $p<0,05$ ). Die Entwicklung einer Infektion wiederum erwies sich als ein Risikofaktor der Mortalität (6,1%,  $p<0,05$ ). Signifikante Ergebnisse aus der Analyse von Vorerkrankungen und Vormedikation ergaben sich nicht. Die Häufigkeiten der beobachteten Infektionen nach Schlaganfällen bewegen sich in bislang publizierten Größenordnungen. Aufgrund der niedrigen absoluten Infektionszahlen ist eine generelle prophylaktische Antibiotikatherapie

nicht zu empfehlen. Das engmaschige Monitoring und eine ggf. niedrighschwellige weitere Diagnostik erscheint bei Patienten mit großen (>1/3 Mediaterritorium), mit rechtshemisphärischen Hirninfarkten sowie deutlicher neurologischer Beeinträchtigung sinnvoll. Speziell bei Frauen erscheint ein engmaschiges Screening auf Harnwegsinfekte angebracht.

## 2. Einleitung:

*„Bei der vollkommenen Apoplexie ist der Verlauf folgender:  
Entweder der Kranke kommt gar nicht wieder zu sich, sondern stirbt daran, oder er kommt  
wieder zur Besinnung und nun tritt Fieber ein, gewöhnlich remittens mit täglichen  
Exacerbationen, welches entweder den Kranken durch Koktion und Krisis rettet (den 7. oder  
14. Tag) oder in einer Exacerbation, gewöhnlich am 3. oder 7. Tage, einen neuen Anfall oder  
Apoplexie herbeiführt und ihn tödtet“  
Christoph Wilhelm Hufeland (1762-1836)(Hufeland 1838)*

### 2.1. Hirninfarkt

#### 2.1.1. Epidemiologie

In Deutschland treten pro Jahr ca. 262.000 Schlaganfälle (Heuschmann PU 2010) auf, wovon 196.000 erstmalig auftreten und 66.000 Schlaganfallrezidive sind. Nach den Daten des statistischen Bundesamtes ist der Schlaganfall (Bundesamt 2013) die 8. häufigste Todesursache in Deutschland (ca. 19.000 Patienten / Jahr, Stand 2014). Er gilt als eine der Hauptursachen schwerer körperlicher Behinderungen. Ein Grund für die hohe Sterberate sind die komplizierenden Begleit- und Folgeerkrankungen.

#### 2.1.2. Definition

Die World Health Organisation (WHO) definiert den Schlaganfall als ein rasches Eintreten klinischer Zeichen einer fokalen oder globalen Störung zerebraler Funktionen, die mit Symptomen einhergehen, die mindestens 24 Stunden oder länger anhalten oder zum Tode führen und die eine andere Ursache als eine vaskuläre ausschließen. Definitionsgemäß gehören hierzu auch die Subarachnoidalblutungen, jedoch nicht die Transitorisch Ischämische Attacke (TIA), das Subdurallhämatom und die ischämischen oder hämorrhagischen Infarkte, die durch Infektionen oder Tumore verursacht werden (Bonita 1992).

Ätiologisch unterscheidet man vor allem den **ischämischen Infarkt** (akute Minderdurchblutung eines Hirnareals, 80-85% aller Schlaganfälle) als auch die **Hirnblutung**

(die primäre intrazerebrale Blutung und die aneurysmatische Subarachnoidalblutung, ca.15% aller Schlaganfälle).

Die häufigste Ursache einer primären intrazerebralen Blutung ist die Ruptur eines arteriellen Gefäßes („loco typico“: Stammganglien) meist im Rahmen einer hypertensiven Blutdruckentgleisung. Seltener tritt eine Subarachnoidalblutung auf. Diese entsteht häufig infolge einer vorbestehenden arteriellen Gefäßmalformation (Aneurysma) der großen hirnversorgenden Gefäße, welche im Subarachnoidalraum verlaufen.

### 2.1.3. Ätiologie und Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

Der ischämische Schlaganfall bezeichnet ein akutes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns (Diener 2012).

Ein gleichbedeutend verwendeter Ausdruck ist der „Hirnsult“. Wobei dieser Begriff ein plötzlich einsetzendes Ereignis beschreibt (Boss 1991). Der Begriff Hirninfarkt beschreibt das morphologische Korrelat der Hirnparenchymnekrose (Aichner 2009). Ältere Bezeichnungen für den Schlaganfall sind „Apoplexia cerebri“, „Hirnschlag“ oder „Schlagfluss“.

Ein ischämischer Hirninfarkt ist die Folge eines akuten Sauerstoffmangels in einem Hirnareal, welcher durch eine hämodynamisch relevante Verengung oder den Verschluss eines Gefäßes, durch eine Minderperfusion oder eine Hypoxämie verursacht werden kann. Pathophysiologisch betrachtet, kommt es zu einer Verringerung der Hirnperfusion und bei Unterschreitung eines kritischen Wertes (ca. 20ml Blut/100g Parenchym/min) entsteht eine noch reversible funktionelle Störung, die klinische Symptome hervorruft. Eine irreversible Schädigung mit später in der Bildgebung erkennbarem Infarktareal entsteht bei einem weiteren Abfall der Hirnperfusion (unter ca. 12ml/100g/min) (Sobesky 2009).

**Embolien** sind die häufigste Ursache für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls. Emboli können aus dem Herzen (*kardiogene Embolie*) stammen, zum Beispiel bei Vorhofflimmern, Klappenerkrankungen, Ventrikelthromben und Myxomen. Sie können aber auch aus der Aorta und den *hirnversorgenden Arterien* (Karotiden, Vertebralarterien) oder aus den *intrakraniellen Arterien* (Karotissiphon, intrakranieller Verlauf der Aa. vertebrales, A. basilaris) kommen (Poeck 2006).

Eine weitere Ursache kann eine lokale **Thrombenbildung** in den Hirngefäßen sein, die durch Gefäßwandveränderungen ausgelöst werden. Die Arteriosklerose der großen hirnversorgenden Gefäße (**Makroangiopathie**) wird ätiologisch von den Gefäßveränderungen

der kleinen Hirngefäße (**Mikroangiopathie**) unterschieden. Die Mikroangiopathie führt in der Regel zu sogenannten lakunären Infarkten. Die Gefäßwandveränderungen bei der Makroangiopathie führen zu Gefäßverengungen bis hin zum Verschluss. Ist eine Endarterie im Gehirn verschlossen, infarziert das von ihr versorgte Hirnparenchym. Bei vorhandenen Kollateralgefäßen kann durch autoregulatorische Prozesse eine akute Minderperfusion ganz oder teilweise ausgeglichen werden. Der größte Kollateralisationskreislauf im Gehirn ist der Circulus arteriosus willisii. Stenosen und Verschlüsse proximal davon haben in der Regel eine bessere Kollateralisation als Stenosen/ Verschlüsse in einem Teil des Circulus arteriosus willisii. Eine weitere wichtige Kollateralisation kann über die A. carotis externa-Äste erfolgen (Meningealarterien, A. ophthalmica). Das Hirnareal, das bei einem Hirninfarkt noch nicht vollständig infarziert ist, aber durch Kollateralen nur minderperfundierte werden kann, wird als Penumbra (Halbschatten) bezeichnet. Dabei kommt es somit zu einer Störung des Funktionsstoffwechsels der Zelle. Dies grenzt sich vom irreversibel geschädigten Infarktkern ab, bei dem eine Strukturstoffwechselstörung der Zelle vorliegt. Besonders gefährdet durch Stenosen oder Verschlüsse sind Hirnareale, die zwischen Versorgungsgebieten der großen Hirngefäße liegen (**Grenzstromgebiete**). Entstehen Infarzierungen durch eine lokale blutdruckbedingte Minderperfusion, z.B. in der Folge einer vorgeschalteten Stenose, werden diese als **hämodynamische Infarkte** bezeichnet. **Seltenere Ursachen** sind Gefäßveränderungen, wie Dissektionen, Vaskulitiden und Vasospasmen (z.B. infolge einer SAB). Auch Bluterkrankungen, wie Gerinnungsstörungen, Anämien und Leukämien, sowie Veränderungen der Blutviskosität können zu Schlaganfällen führen (Rohkamm 1999).

#### 2.1.4. *Risikofaktoren*

Mit dem Begriff Risikofaktoren werden Umstände bezeichnet, die durch ihr Vorhandensein oder Auftreten die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses oder das Entstehen einer Erkrankung erhöhen.

Die Risikofaktoren für das Auftreten eines Schlaganfalls lassen sich in nicht-beeinflussbare und beeinflussbare unterteilen.

**Nicht-beeinflussbaren Faktoren** sind das Alter, das Geschlecht, die genetische Disposition, die ethnische Herkunft und ein niedriges Geburtsgewicht (Goldstein et al. 2011). Das Relative Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalles verdoppelt sich nach dem 55. Lebensjahr alle 10 Jahre. Bezüglich des Geschlechts zeigt sich, dass Männer zu 24-30% häufiger betroffen sind als Frauen. Beim Auftreten eines Schlaganfalls ist das Relative Risiko bei Verwandten ersten Grades 1,9fach höher (Poeck 2006). Patienten mit farbiger, hispanischer oder lateinamerikanischer Herkunft haben im Gegensatz zu Patienten weißer Hautfarbe eine höhere Auftretenswahrscheinlichkeit für alle Schlaganfallformen und ebenso eine erhöhte Mortalitätsrate (Goldstein et al. 2011).

Zu den **beeinflussbaren Risikofaktoren** zählen der arterielle Hypertonus, die Herzrhythmusstörungen, insbesondere das Vorhofflimmern und die metabolischen Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus). Direkt durch das Patientenverhalten beeinflussbare Faktoren sind Rauchen, hoher Alkoholkonsum, Übergewicht und mangelnde Bewegung (Sacco et al. 2006).

Ein weiterer, aber noch nicht ausreichend untersuchter, potentiell modifizierbarer Risikofaktor (Goldstein et al. 2011) ist eine im Vorfeld des Schlaganfalls bestehende akute oder chronische Infektion. Eine erhöhte Last an häufigen Infektionserregern (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, CMV, HSV) erhöhen das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalles als Erstereignis (Elkind et al. 2010).

#### 2.1.5. *Diagnostik*

Bei einem akuten Gefäßverschluss kommt es zur Minderversorgung der betroffenen Hirnregion, wobei ein Teil dem vollständigen Zellverfall unterliegt (Nekrose). Um diesen Infarktkern herum bleibt zunächst ein Bereich bestehen, in dem lediglich der

Zellfunktionsstoffwechsel eingeschränkt ist (Penumbra). Die Rettung dieser Regionen steht im Vordergrund der modernen Akutbehandlung des ischämischen Insultes.

Nach der Helsingborg-Deklaration (Kjellstrom et al. 2007) ist ein Schlaganfall ein medizinischer Notfall mit einer zeitabhängigen Dynamik. Mithilfe der National Institute of Health Schlaganfall-Skala (NIHSS) ist es möglich, das Ausmaß der Betroffenheit von einem Hirninfarkt auf der Basis des neurologischen Befundes qualitativ zu erfassen. Entwickelt wurde diese Skala Ende der 1980er Jahre (Brott et al. 1989, Goldstein et al. 1989, Lyden et al. 1994). Sie umfasst ursprünglich 15, bei der modifizierten Form 11, Untersuchungsaufgaben. Diese überprüfen die Bewusstseinslage und Orientierung, das Befolgen von Aufforderungen, Blickbewegung und Gesichtsfeld, Arm-, Bein- und Gesichtsmotorik, Sensibilität, Sprach- und Sprechfähigkeit sowie Störung der Wahrnehmung. Alle Untersuchungen werden mit Punkten bewertet. Ein neurologisch unauffälliger Untersuchungsbefund beträgt 0 Punkte, die maximale Punktzahl liegt bei 42. Anwendung findet dieser Test vor allem bei der Akutbehandlung von Schlaganfallpatienten und zur klinischen Verlaufskontrolle. Die schnelle medizinische Versorgung ist von entscheidender Bedeutung (Heiss 2000).

Dazu gehören die schnelle klinische Diagnose, der rasche Transport der Patienten in Kliniken mit Schlaganfallstationen („stroke units“) und die unverzügliche Anwendung **bildgebender Diagnostik**. In diesem Fall ist die kraniale Computertomographie (CCT) noch immer die Bildgebung der Wahl, da die Geräte in vielen Kliniken verfügbar und die Untersuchungszeiten sehr kurz sind. Das Entscheidende hierbei ist die schnelle und sichere Differenzierung zwischen einem ischämischen und einem hämorrhagischen Ereignis. Die Anwendung der kranialen Magnetresonanztomographie (cMRT) ist zu dieser Frage nur dann sinnvoll, wenn die Durchführung schnell und mithilfe einer Gradienten–Echo-Sequenz zum Ausschluss einer Blutung erfolgen kann (Diener 2012). Der Ausschluss einer intrazerebralen Blutung durch den Einsatz beider Untersuchungen ist die Voraussetzung für die Durchführung einer systemischen intravenösen Thrombolyse. Eine Magnetresonanztomographie kann darüber hinaus in speziellen Fällen (differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen neurologischen Erkrankungen) dienlich sein. Ein weiterer, diagnostisch wichtiger Schritt ist die initiale Blutentnahme zur **Bestimmung der Laborparameter**, diese beinhaltet die Werte des Blutbildes, der Gerinnung, des Blutzuckers, der Elektrolyte und der Nierenwerte. Durch **neurosonologische Untersuchungsverfahren** (extra- und intrakranielle Dopplersonographie, farbkodierte Duplexsonographie) lassen sich Aussagen über die aktuelle Situation der arteriellen

Versorgung innerhalb des Gehirns und der blutzuführenden Gefäße treffen. In **Ruhe- und Langzeitelektrokardiogrammen** liegt das Hauptaugenmerk auf der Erkennung von Herzrhythmusstörungen und ischämischen Veränderungen am Herzen (Diener 2012).

Durch die Echokardiographie lassen sich ebenfalls kardioembolische Ursachen eines Hirninfarktes ermitteln. Hier unterscheidet man zwei Verfahren: die transthorakale Echokardiographie (TTE) und die transösophageale Echokardiografie (TEE). Mit beiden Untersuchungsverfahren lassen sich strukturelle Veränderungen, kardiale Emboliequellen, wie Thromben, Klappenauflagerungen oder -stenosen, Tumoren, entzündliche Prozesse des Herzen sowie Arteriosklerose/Artherosklerose oder Thromben an der Aorta darstellen.

### *2.1.6. Therapie*

#### *2.1.6.1. Akuttherapie*

Eine Rekanalisierung mithilfe des rekombinanten Gewebefibrinolyse-Aktivator (rt-PA) ist derzeit neben der intraarteriellen interventionellen Rekanalisation die einzige zugelassene kausale Therapie des ischämischen Schlaganfalls (Sobesky 2009). Sie ist innerhalb eines 3-Stunden-Zeitfensters zugelassen. Die ECASS-III-Studie konnte auch in einem Zeitfenster von 3-4,5 Stunden noch einen positiven Behandlungseffekt nachweisen (Hacke et al. 2008). Hacke et al. betonen aber, dass die Reperfusion wahrscheinlicher ist, je früher die intravenöse Behandlung erfolgt. Die aktuellen Leitlinien unterstreichen deshalb den raschen Beginn der Rekanalisationstherapie, um die Schäden im perfusionsgestörten, aber noch nicht infarzierten Hirngewebe (Penumbra) so klein wie möglich zu halten.

#### *2.1.6.2. Sekundärprophylaxe*

Nach der Akuttherapie eines Schlaganfalls steht die Diagnostik der Genese im Vordergrund. Damit soll eine passende Sekundärprophylaxe ausgewählt werden, um das erneute Auftreten von Durchblutungsstörungen zu verhindern. Unter Sekundärprophylaxe versteht man alle Maßnahmen, die ein erneutes Auftreten einer Krankheit verhindern sollen.

Eine wichtige Form der medikamentösen Sekundärprophylaxe ist die Beeinflussung der Hämodynamik und der Gerinnung des Blutes. Dies ist zum einen durch die **Hemmung der Thrombozytenaggregation** und zum anderen durch eine **Antikoagulation** möglich. In

Deutschland sind vier thrombozytenfunktionshemmende Wirkstoffe zur Sekundärprophylaxe nach Schlaganfällen zugelassen: Acetylsalicylsäure, Dipyridamol (in Kombination mit ASS), Clopidogrel und Ticlopidin, wobei Ticlopidin aufgrund der hohen Rate an Neutropenien im klinischen Alltag keine Anwendung findet (Endres et al. 2015).

Die **Acetylsalicylsäure** (ASS, Aspirin®) ist ein irreversibler Inhibitor der Cyclooxygenase und führt zu einer Hemmung der Thromboxansynthese. Die Acetylsalicylsäure ist die in Deutschland am häufigsten verwendete antithrombozytäre Substanz (Karow und Lang-Roth 2005). Die in der Regel verwendete Dosis beträgt 100mg pro Tag. Sie sollte bereits in der Frühphase nach einem ischämischen Schlaganfall verabreicht werden (Diener 2012). Ein weiteres antithrombozytär wirksames Medikament ist das **Clopidogrel** (Iscover®, Plavix®), das eine Hemmung der ADP-abhängigen Thrombozytenaktivierung durch eine Inhibition der P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>-Rezeptoren verursacht (Karow und Lang-Roth 2005). Ein jedoch klinisch weniger relevantes Medikament aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer ist das **Dipyridamol**. Es verstärkt die aggregationshemmenden Adenosin-Effekte und führt zu einer Hemmung der Phosphodiesterase (Karow und Lang-Roth 2005). Es ist in Kombination mit ASS als Aggrenox® auf dem Markt.

Speziell kardiale Emboliequellen (z.B. Vorhofflimmern) als Ursache des Schlaganfalles können eine Antikoagulation als Sekundärprophylaxe notwendig machen. Hierfür gibt es eine Reihe von Medikamenten. Das klassische Präparat ist Phenprocoumon (Falithrom®, Macumar®), das, wie Warfarin, zu den Cumarinderivaten gehört und durch indirekte Hemmung der Synthese von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X) wirkt. Zu der Gruppe der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK), die direkt die Gerinnungsfaktoren hemmen gehören Dabigatran (Pradaxa®) als direkter Inhibitor des Gerinnungsfaktors II (Thrombin). Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) und Edoxaban (Lixiana®) als Inhibitoren des Gerinnungsfaktor Xa. Der Vorteil gegenüber den Cumarinderivaten ist eine unkompliziertere Einnahme der Medikamente, da die tägliche Gabe unabhängig von der Kontrolle der Gerinnungswerte erfolgen kann. Ein noch bestehender Nachteil der neuen oralen Antikoagulanzen, mit Ausnahme für Dabigatran, ist die bisher fehlende Möglichkeit zur Antidotbehandlung.

### 2.1.7. *Rehabilitation*

Medizinische Rehabilitationsmaßnahmen dienen der Wiederherstellung oder Besserung der funktionalen Gesundheit des Patienten (Schuntermann 2005).

Bei Patienten mit einer akuten Hirnschädigung wird ein möglichst frühzeitiger Beginn der rehabilitativen Maßnahmen (Prinzip der Frührehabilitation) empfohlen (Leitlinien DGN) und sollte bereits im Akutkrankenhaus durchgeführt werden. Sinnvoll hierfür sind eine funktionsorientierte klinische Befunderhebung, eine Evaluation (Reha-Assessment) der Alltagsfähigkeiten und der Teilhabemöglichkeiten eines Patienten. Im Anschluss sollte eine zeitnahe Verlegung in eine stationäre, teilstationäre oder ambulante Rehabilitationseinrichtung erfolgen (Ackermann et al. 2008).

Die neurologische Rehabilitation wird abhängig vom klinischem Befund, Umfang der Pflegebedürftigkeit und vom Profil der Fähigkeitsstörungen in verschiedene Phasen von A bis F unterteilt (Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation 1998/2008).

Die **Phase A** bezeichnet die Akutbehandlung während des stationären Aufenthaltes auf einer Intensivstation, einer Stroke Unit oder einer Normalstation.

Der **Phase B** werden Patienten mit einer Bewusstseins Einschränkung oder/und mit schwereren Lähmungen zugeordnet. Ziele dieser Behandlungsphase, die ausschließlich stationär erfolgt, sind die Unabhängigkeit von dauerhafter Pflege und von Maschinen (z.B. Weaning und Dekanülierung). Es sollten jedoch keine intensivmedizinischen Interventionen mehr erforderlich sein (Schupp und Ackermann 2000).

Nicht mehr intensivmedizinisch überwachungspflichtige Patienten ohne Bewusstseinsstörungen, die jedoch einer pflegerischen Unterstützung in den meisten Aktivitäten des täglichen Lebens (Schlucken, Ausscheidung, Selbstversorgung, Mobilität, Kommunikation) benötigen, werden der **Phase C (postprimäre Rehabilitation)** zugeordnet. Ziel dieser postakuten stationären und ambulanten Rehabilitationskategorie ist die Wiedererlangung der Selbstständigkeit im Alltag.

In der **Phase D** (Anschlussheilbehandlung) ist der Patient in der stationären Rehabilitation weitgehend selbstständig und bedarf kaum noch pflegerischer Unterstützung.

**Phase E** beschreibt die ambulante Rehabilitation einschließlich beruflicher Wiedereingliederung.

Die in **Phase F** befindlichen Patienten bedürfen einer ständigen langfristigen, ggf. stationären Pflege.

### 2.1.8. *Komplikationen*

Komplikationen bezeichnen außerordentliche Ereignisse, die im Rahmen einer Grunderkrankung auftreten und den durchschnittlichen Verlauf und die Prognose ungünstig beeinflussen (Boss 1991). Damit stehen Komplikationen in einem direkten Zusammenhang mit der Prognose (Johnston et al. 1998). Sie können zu einem längeren stationären Aufenthalt, zu einem schlechteren klinischen Outcome und somit zu einer schlechteren Langzeitprognose für den Patienten führen (Heuschmann et al. 2004). Nach Stürzen mit assoziierten Verletzungen sind Infektionen die häufigsten Komplikationen im Verlauf nach einem Schlaganfall (Davenport et al. 1996).

Nach einem stattgehabten Schlaganfall kann es zu einem Reinfarkt kommen. Langhorne et al. fanden bei etwa 9% der Schlaganfallpatienten das Auftreten eines Reinfarktes. Eine Einblutung in das bereits infarzierte Gewebe z.B. im Rahmen einer hypertensiven Entgleisung nach erfolgter systemischer Thrombolysetherapie stellt eine weitere Komplikation dar und wird als hämorrhagische Transformierung bezeichnet. Ursächlich hierfür ist die geschädigte Bluthirnschranke (Langhorne et al. 2000). In Abhängigkeit der Ausdehnung der Einblutung ist eine Verschlechterung des neurologischen Outcome möglich.

## 2.2. Infektion

Eine Infektion ist gekennzeichnet durch das Eindringen von Mikroorganismen in den Körper mit einer folgenden Vermehrung (ggf. einer Absiedlung) und einer Gegenreaktion des Immunsystems (Pschyrembel et al. 1986). Die wichtigsten Mikroorganismen sind hierbei Viren, Bakterien oder Pilze. Das Ausmaß der Infektion ist abhängig von der Immunabwehr, der Menge und Virulenz der Erreger und dem Ansiedlungsort. Diese Faktoren entscheiden über die Entstehung eines unschädlichen Zusammenlebens, einer stummen Infektion oder einer Infektionskrankheit (Boss 1991).

## 2.3. Infektionen nach ischämischen Schlaganfällen

Das Auftreten von infektiösen Komplikationen nach einem Schlaganfall ist ein häufiges Phänomen und hat einen negativen Einfluss auf die Prognose (z.B. verlängerte Immobilität mit Gefahr tiefer Bein- und Beckenvenenthrombosen). Infektionen treten bei 5-65% der Patienten auf (Westendorp et al. 2011). Diese Schwankungen können sich durch die verschiedenen Studienpopulationen und Studiendesigns, sowie die unterschiedlichen Definitionen der Infektionen erklären lassen (Vermeij et al. 2009).

### 2.3.1. Theorien zur Entstehung schlaganfallassoziierter Infektionen

Die Entstehung von schlaganfallassozierten Infektionen ist Gegenstand aktueller Forschung. Ischämische Schlaganfälle führen zu einer frühen Aktivierung des adrenomedullären Wegs und über Veränderungen in der Katecholaminausschüttung sowie der Sekretion von Glukokortikoiden zu einem Herabsetzen der Infektionsschwelle (Chamorro et al. 2007). Meisel et al. (2005) postulieren ein durch zerebrale Schäden verursachtes Immundefizit (Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome). Auch Mergenthaler beschreibt eine schlaganfallassozierte Immunsuppression als Folge einer Überaktivierung des sympathischen Nervensystems, die zu einer schweren bakteriellen Infektion, z.B. einer Pneumonie führen kann. Im Tiermodell zeigte sich, dass komplexe Signalwege den Zelluntergang und damit das neurologische Defizit und die Mortalität beeinflussen (Mergenthaler et al. 2004). Urrea et al. (2009) berichten über eine Oberflächenexpression von Human-Leukozyten-Antigen-DR und Toll-like-Rezeptor-2 sowie die Produktion von TNF-alpha in Monozyten bei Schlaganfallpatienten. Zusammenfassend postuliert Urrea, dass eine schlaganfallassozierte Infektion aus einer Immunsuppression und dem antiinflammatorischen Effekt (mit einer Erhöhung von Kortikoiden, Katecholaminen, der IL-10-Rezeptoren und der deaktivierten Monozyten) resultiert.

Diese Ergebnisse eröffneten die Diskussion über neue therapeutische Strategien zur Verhinderung infektiöser Komplikationen nach einem Schlaganfall. Speziell die Antibioseprophylaxe wurde in mehreren Studien untersucht, z.B. PANTHERIS (Harms et al. 2008) EPIAS (Chamorro et al. 2005) und MISS (Lampl et al. 2007). Bislang ergaben sich aber nur sehr heterogene Ergebnisse bezüglich des Outcomes.

## 2.4. Outcome

Outcome ist ein Konstrukt verschiedener Ergebnisse, bzw. verschiedener Endpunkte in Studien, welche den (Gesundheits-) Zustand am Ende einer Behandlung beschreiben und dabei die Bedürfnisse des individuellen Patienten und der Gesellschaft reflektieren sollen. Dazu gehören im modernen, integrierten Outcome-Konzept neben Messgrößen, die objektiv zu erfassen sind (zum Beispiel Mortalität, Morbidität, Liegezeiten, die Erhebung des National Institute of Health Stroke Scale- NIHSS), auch solche, die die Krankheitsbedeutung für den Patienten und damit subjektives Erleben (zum Beispiel das Ausmaß von Schmerz oder emotionale Gesundheit) dokumentieren (Kopp 2003).

Outcome wird unterteilt in funktionelles und klinisches Outcome. Das funktionelle Outcome bezieht sich auf den körperlichen Leistungsstatus des Patienten, also z.B. auf seine Mobilität. Das klinische Outcome beschreibt das medizinische Gesamtergebnis nach einer Erkrankung.

## 2.5. Stand der Forschung

Vor 2300 Jahren prägte Hippokrates den Begriff der Apoplexie. Seitdem haben sich therapeutischen und diagnostischen Möglichkeiten stark verändert. Allerdings stehen bei jedem Schlaganfallereignis immer noch das Erkennen der klinischen Symptome und die damit verbundene Diagnosestellung im Vordergrund.

Aufgrund der demographischen Entwicklung Deutschlands in den nächsten Jahren wird die Häufigkeit der altersspezifischen Erkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Schlaganfall zunehmen (Peters et al. 2010).

Durch diese Zunahme, die eine soziale wie ökonomische Relevanz besitzt, werden die Untersuchungen über die Ursachen und Auswirkung des Schlaganfalls einen hohen medizinischen Stellenwert erhalten.

### 2.5.1. *Nach dem Schlaganfall auftretende Infektionen*

Infektionen als Komplikationen **nach** einem stattgefundenen Schlaganfall stehen im Fokus anderer Untersuchungen. Hierbei wird die Infektion als Folgeerscheinung des Schlaganfalles

bewertet. Die hohe Inzidenz der Infektionen nach einem Schlaganfall lässt sich unter anderem auf eine sekundäre Immundepression nach einer ZNS-Schädigung zurückführen (Meisel et al. 2005, Chamorro et al. 2007, Emsley und Hopkins 2008). Eine Reihe von Studien beschäftigten sich mit immunologischen Dysfunktionen nach einer Schädigung des ZNS ((Klehm et al. 2009), (Harms et al. 2008)). Man konnte zeigen, dass der Schlaganfall zu einer Überaktivierung des sympathischen Nervensystems führt. Damit wird eine Immundepression mit einer dramatisch erhöhten Infektionssuszeptibilität ausgelöst. Dadurch kann es schon bei kleinen Aspirationsmengen von Bakterien zu Pneumonien kommen. Dies zeigt, dass nicht nur das erhöhte Aspirationsrisiko im Rahmen des Schlaganfalls für das Entstehen einer schlaganfallassozierten Pneumonie ursächlich ist. Es liegt nach einem Schlaganfall auch eine gestörte Immunabwehr vor (Prass et al. 2003, Prass et al. 2006). Die Beeinflussung des Immunsystems durch das zentrale Nervensystem erfolgt über komplexe humorale und nervale Leitungsbahnen. Zu diesen gehören die Hypothalamus – Hypophysen – Nebenniere - Achse und das autonome Nervensystem (Chamorro et al. 2007). Durch die demographisch bedingte Zunahme von Schlaganfällen werden in Zukunft auch dessen Begleiterkrankungen und Komplikationen von entscheidender Bedeutung sein. Da Infektionen die dritthäufigsten Komplikationen nach einem Schlaganfall sind (Davenport et al. 1996), besitzen Untersuchungen zu dieser Thematik eine hohe klinische Relevanz. Allerdings ist der Vergleich bisher vorliegender Studien untereinander schwierig, da unter anderem Differenzen bezüglich des Studiendesigns, der diagnostischen Kriterien, der Patientenauswahl, sowie des betrachteten Zeitraumes nach dem Schlaganfall und der Definition der Infektionen vorlagen (Emsley und Hopkins 2008). Daher ist es nicht verwunderlich, dass die prozentualen Angaben zu den Inzidenzen der Infektionen zum Teil stark variieren (Chamorro et al. 2007). Der größere Teil der Arbeiten befasste sich mit dem Auftreten von Pneumonien und Harnwegsinfekten (Johnston et al. 1998, Aslanyan et al. 2004, Kwan und Hand 2007, Hamidon et al. 2003). Andere Arbeiten untersuchten ausschließlich symptomatische Harnwegsinfekte (Ersoz et al. 2007) oder schlaganfallassozierte Pneumonien (Hilker et al. 2003, Walter et al. 2007).

### 2.5.2. *Präventive Antibiotikagabe*

Durch die Steigerung von prognoseverschlechternden Faktoren rücken die Behandlung und die Prophylaxe dieser in den Vordergrund der medizinischen Forschung. In den letzten Jahren

wurden deshalb vermehrt die Möglichkeiten und Grenzen der Prophylaxe im Rahmen der Schlaganfallbehandlung untersucht. Im Rahmen der Überlegung, dass Schlaganfälle zu infektiösen Sekundärkomplikationen führen können, ergaben sich neue wissenschaftliche Aspekte, wie zum Beispiel die prophylaktische Antibiotikatherapie zur möglichen Verbesserung der Prognose bzw. des Outcome. Hierzu erfolgten in den letzten Jahren einige Studien unter Verwendung verschiedener Antibiotika mit heterogenen Ergebnissen. Im Rahmen der ESPIAS-Studie (Chamorro et al. 2005), die hämorrhagische sowie ischämische Schlaganfälle betrachtete, wurde Levofloxacin (500mg/ Tag für insgesamt 3 Tage) intravenös verabreicht. Hier zeigte sich, dass die prophylaktische Gabe keine besseren Ergebnisse erzielte, als die optimale Behandlung zur Prävention von Infektionen. Im Gegensatz dazu fand sich bei einer israelischen Studie (Lampl et al. 2007) unter Verabreichung von Minocyclin eine signifikante Verbesserung des Outcome. Ähnlich positive Forschungsergebnisse bezüglich einer präventiven antibakteriellen Therapie erzielte die PANTHERIS-Studie (Harms et al. 2008). Hier wurden ausschließlich nicht-lakunäre ischämische Schlaganfälle untersucht. Es erfolgte eine präventive Antibiotikatherapie mit Moxifloxacin. Die Studienergebnisse zeigten eine Verminderung schlaganfallassoziierter Infektionen unter einer präventiven antiinfektiven Therapie. Eine weitere Studie, die diese Aussage unterstützt, ist die MISS-Studie (Schwarz et al. 2008). Hier wurden Patienten mit akuten ischämischen Schlaganfällen prophylaktisch mit Mezlocillin plus Sulbactam behandelt. Es zeigte sich eine geringere Fieber- und Infektionsrate.

Momentan ist hinsichtlich der noch lückenhaften Forschungsergebnisse eine prophylaktische Antibiotikagabe nach aktuellen Leitlinien nicht empfohlen. Es sollte allerdings eine frühzeitige (ggf. schon bei Verdacht) und gezielte antibiotische Behandlung bei schlaganfallassozierten Infektionen erfolgen (Diener 2012).

### **3. Ziele der Arbeit**

Der Schlaganfall ist einer der Hauptursachen schwerer körperlicher Behinderung und einer der häufigsten Todesursachen in der Bundesrepublik Deutschland. Grund hierfür sind unter anderem die schweren Begleiterkrankungen, wie Pneumonien, Harnwegsinfekte oder inflammatorische Reaktionen im Allgemeinen.

Diese neurohumorale Dysregulation lässt sich wahrscheinlich auf ein, durch mittelschwere und schwere Schlaganfälle ausgelöstes, Immunsuppressionssyndrom zurückführen (Meisel et al. 2005).

Nachdem die generelle prophylaktische Antibiotikatherapie weiterhin nicht empfohlen wird, ist die Identifikation potenter Risikofaktoren von Bedeutung, um Patientensubgruppen zu selektieren, welche genauer auf sich entwickelnde Infektionen hin untersucht werden sollten.

Aus diesem Grunde beschäftigt sich diese Arbeit vorrangig mit der Erfassung und Untersuchung der Hirninfarktgröße und den klinischen, mikrobiologischen und laborchemischen Parametern entzündlicher Komplikationen.

Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Datenanalyse der Patienten mit einem ischämischen Hirninfarkt, die im Jahr 2006 auf der neurologischen Intensivstation (NITS) des Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität lagen.

Die auftretenden entzündlichen Komplikationen nach einem Schlaganfall können das klinische Outcome des Patienten verschlechtern und damit zu einem längerem stationären Aufenthalt, Verschlechterung der NIHSS-Scale und erhöhter stationärer sowie poststationärer Mortalität führen.

Deshalb sind die Erfassung der Risikofaktoren und ausreichende Informationen über den stattgefunden ischämischen Infarkt von entscheidender Bedeutung für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens inflammatorischer Folgeerscheinungen und damit für das Outcome des Patienten.

Im Rahmen dieser Arbeit soll der Zusammenhang zwischen ischämischem Insult, seinen Umfeldfaktoren und dem Auftreten von daraus folgenden Infektionen bzw. dem Outcome der Patienten untersucht werden. Dabei sollen speziell anschließende Fragen beantwortet werden:

Wie häufig treten Infektionen nach Schlaganfällen auf?

Welche Infektionen treten nach Schlaganfällen auf?

Welchen Einfluss haben Vorerkrankungen bzw. Vormedikationen auf die Entstehung von Infektionen nach Schlaganfällen?

Welchen Einfluss haben Infarktlokalisierung und Infarktgröße auf die Entstehung von Infektionen nach Schlaganfällen?

Welche antiinfektiöse Therapie wurde verwendet?

Welchen Einfluss haben Infektionen auf den Krankheitsverlauf, auf die Dauer des stationären Aufenthaltes und auf das klinische Outcome?

## 4. Methoden

### 4.1. Datenerhebung

In einer retrospektiven Analyse wurden Daten von allen Patienten erhoben, die im Jahr 2006 (01.01.2006 - 31.12.2006) auf der neurologischen Intensivstation (NITS) des Universitätsklinikums Jena (UKJ) mit der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls behandelt worden sind.

Die Einschlusskriterien waren der Zeitraum des stationären Aufenthaltes sowie die Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls. Der Initialdatensatz war aus den verschlüsselten Hauptdiagnosen erhoben. Er bestand aus 254 Patienten, wobei 10 Patienten aufgrund nicht passender Diagnosen sekundär ausgeschlossen wurden. Dies betraf Patienten unter anderem mit der Diagnose einer Transitorischen ischämischen Attacke (TIA) oder einer Aortendissektion.

Dementsprechend konnten 244 Patienten mit der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls in die Studie eingeschlossen werden.

Die für die Arbeit benötigten Informationen wurden dem Patienten-Daten-Management-System COPRA (Computer Organized Patient Report Assistent) des Universitätsklinikum Jena (UKJ) entnommen. Dieses wurde 1993 in der klinischen Praxis der Universität Leipzig entwickelt und dient der elektronischen Patientendokumentation. Das Programm erfasst alle klinischen Patientendaten und den Behandlungs- und Therapieverlauf.

Es wurden folgende Patientendaten erhoben: Die Stammdaten, die Vorerkrankungen, die Vormedikation, Daten zum Schlaganfall, Laborwerte, die Gabe von Antibiotika, die Beatmungsnotwendigkeit, die Bildgebung der Lunge, die Untersuchung des Trachealsekrets, die Tracheotomie, die Blutkulturuntersuchung, das Vorhandensein eines Zentralen Venenkatheters, die Körpertemperatur, die mikrobiologische Untersuchung des Urins, die systemische Fibrinolysetherapie und die NIH Stroke-Scale.

Mit Ausnahme der Altersangaben wurden alle Daten als Nominalskala dargestellt. Das heißt, beim Zutreffen des erfragten Merkmals wurde dies mit der Nummer „1“ und bei Nichtzutreffen mit der Nummer „0“ codiert.

## 4.2. Untersuchungsparameter

Die erhobenen Daten wurden in Tabellen zusammengefasst. Bei Patienten mit mehrfachem Aufenthalt auf der Neurologischen Intensivstation im beobachteten Jahr wurde nur der erste Aufenthalt in die Analyse einbezogen.

### 4.2.1. Stammdaten

Die Stammdaten umfassen alle personenbezogenen Daten, wie Alter, Geschlecht, Aufnahme- und Entlassungsdatum, sowie die Dauer des Aufenthaltes und die Mortalität.

### 4.2.2. Vorerkrankungen

Es wurden zunächst alle vom Patienten beim Aufnahmegespräch angegebenen Vorerkrankungen und Risikofaktoren erfasst. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus, eines Nikotinabusus, einer arteriellen Hypertonie und eines im Jahr 2006 diagnostizierten Tumorleidens wurde gesondert überprüft und vermerkt. Die Vorerkrankungen wurden nach kardiovaskulären und sonstige bedeutsame Vorerkrankungen unterteilt. Zu den kardiovaskulären Vorerkrankungen und deren Risikofaktoren wurden speziell Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Nikotinabusus gezählt.

### 4.2.3. Vormedikation

Es wurde eruiert, welche Medikamente die Patienten vor dem Eintreten des Ereignisses eingenommen haben. Zur genaueren Klassifizierung wurden die Medikamente nochmals den Gruppen kardiovaskulär- und immunologisch wirksame Medikamente zugeordnet.

Zu den kardiovaskulär wirksamen Medikamenten wurden gezählt:

- Antihypertensiva
- Diuretika
- Sympathomimetika
- Parasympatholytika
- Koronartherapeutika
- Phosphodiesterasehemmer
- Antiarrhythmika
- Digitalisglykoside.

Zu den immunologisch wirksamen Medikamenten wurden gezählt:

- Acetylsalicylsäure (ASS)
- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR )
- Statine
- Zytostatika
- Immunsuppressiva (z.B. Glukokortikoide)
- Antidepressiva.

Zusätzlich wurde eine im Vorfeld des ischämischen Ereignisses verabreichte antibiotische Therapie ermittelt.

#### *4.2.4. Infarktlokalisierung und Infarktgröße*

Zur Charakterisierung des Hirninfarktes wurden verschiedene Daten erhoben. Dazu gehören die Infarktlokalisierung (das betroffene Versorgungsgebiet mit Seitenlokalisierung) und die Infarktgröße. Erhoben wurden die Daten aus der zerebralen Bildgebung (Magnetresonanztomographie oder Computertomographie).

##### *4.2.4.1. Einteilung nach Seitenlokalisierung*

Es erfolgte eine Zuordnung in rechts- und linksseitige Infarkte. Auch das Vorliegen von beidseitigen ischämischen Schlaganfällen wurde ermittelt.

#### *4.2.4.2. Einteilung nach Lage zum Tentorium cerebelli*

Eine weitere Möglichkeit zur Einteilung der ischämischen Schlaganfälle erfolgte mithilfe der anatomischen Trennung durch das Tentorium cerebelli. Als supratentorielle Hirninfarkte wurden die Ischämien der Großhirnhemisphären bezeichnet. Die infratentoriellen Hirninfarkte umfassten Ischämien im Bereich des Kleinhirns und des Hirnstamms.

#### *4.2.4.3. Einteilung anhand des Versorgungsgebietes*

Die Erfassung des von der Ischämie betroffenen Areals beruht auf den zugehörigen arteriellen Stromgebieten. Bei supratentoriellen Infarkten erfolgte eine zusätzliche Unterteilung in die arteriellen Versorgungsgebiete (Arteria cerebri anterior (ACA), Arteria cerebri media (MCA) und Arteria cerebri posterior (PCA)). Insbesondere die Infarkte des Mediatstromgebietes wurden nochmals unterteilt in einen kompletten Mediainfarkt, in einen Mediateilinfarkt und einen lakunärer Mediainfarkt.

#### *4.2.4.4. Ausdehnung des Hirninfarkts im Bezug auf das Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media*

Für die Auswertung der Daten war die Unterteilung der Hirninfarkte in große und kleine Ischämien von Bedeutung, speziell bei den am häufigsten auftretenden Infarkten im Bereich der Arteria cerebri media. Die Unterscheidung erfolgte anhand der zerebralen Bildgebung (Magnetresonanztomographie oder Computertomographie). Differenziert wurde die Ausdehnung des demarkierten Areals in weniger und mehr als ein Drittel des Mediaterritoriums. Bei jedem Patienten wurde die vorhandene zerebrale bildgebende Diagnostik dahingehend einzeln ausgewertet.

#### *4.2.4.5. Lokalisation des Hirninfarktes unter Einbeziehung der Hirnrinde und des Lobus insularis*

Die Beteiligung der Hirnrinde und des Lobus insularis wurde mithilfe der zerebralen Bildgebung erhoben.

#### *4.2.5. Systemische Fibrinolysetherapie*

Alle Patienten, die diese Behandlungsmethode erhielten, wurden ermittelt.

#### *4.2.6. Antibiotikatherapie*

Bei der Verabreichung von Antibiotika wurden das Medikament, dessen Tagesdosis, der Beginn der Behandlung nach dem Akutereignis und die Dauer der Gabe dokumentiert.

#### *4.2.7. Entzündungsparameter*

##### *4.2.7.1. C-reaktives Protein (CRP)*

Alle Tagesmaximalwerte des Entzündungsparameters CRP (C-reaktives Protein; Einheit: mg/l) wurden chronologisch aufgelistet. Werte unter 7,5 mg/l wurden dem Normbereich zugeordnet.

##### *4.2.7.2. Leukozyten*

Aus dem täglich erhobenen kleinen Blutbild wurde die Leukozytenzahl (Einheit: Gpt/l) erhoben und chronologisch aufgelistet. Bei Werten über 12 Gpt/l wurde von einer pathologischen Wertigkeit ausgegangen.

#### *4.2.7.3. Procalcitonin (PCT)*

Ebenso wie die CRP- und die Leukozytenwerte wurden auch die Procalcitoninwerte (PCT, Einheit: ng/ml) chronologisch aufgelistet und bei einem Wert über 0,5 ng/ml als erhöht definiert.

#### *4.2.7.4. Körpertemperatur*

Die Körperkerntemperatur (Einheit: Grad Celsius) eines Patienten wurde mithilfe von Messungen im Ohr oder in der Blase ermittelt. Jeweils die Tagesmaximalwerte wurden berücksichtigt.

### *4.2.8. Mikrobiologische Untersuchungen*

#### *4.2.8.1. Blutkulturen*

Es wurden alle Blutkulturuntersuchungen der Studienpopulation ermittelt. Des Weiteren, ob sich in diesen pathogene Keime nachweisen ließen.

#### *4.2.8.2. Urinkultur*

Urinkulturen wurden auf pathogene Keime hin untersucht.

#### *4.2.8.3. Zentraler Venenkatheter*

Bei jedem Patienten wurde das Vorhandensein eines Zentralen Venenkatheters (ZVK) überprüft. Zusätzlich wurde erfasst, ob der Katheter mikrobiologisch untersucht wurde und ob dieser von pathogene Keime besiedelt war.

#### *4.2.8.4. Trachealsekret*

Es wurden alle mikrobiologischen Kulturen gewonnenen Trachealsekretes der Studienpopulation ermittelt. Weiterhin wurde erhoben, ob sich in diesen pathogene Keime nachweisen ließen.

#### *4.2.9. Untersuchungen der Lunge*

##### *4.2.9.1. Beatmung*

Es erfolgte eine Erfassung aller während des stationären Aufenthalts beatmungspflichtig gewordenen Patienten.

##### *4.2.9.2. Bildgebung der Lunge*

Die Bildgebung der Lunge wurde durch die Erfassung der durchgeführten Röntgen- bzw. CT-Untersuchungen des Thorax und der nachgewiesenen entzündlichen pulmonalen Infiltrate analysiert.

##### *4.2.9.3. Tracheotomie*

Es erfolgte eine Erfassung aller während des stationären Aufenthalts durchgeführten Tracheotomien bei den beatmungspflichtig gewordenen Patienten.

#### *4.2.10. Untersuchungen des Harntraktes*

##### *4.2.10.1. Urinsediment-und Status*

Es erfolgte eine Erfassung der Analysen des Urinsediments und -status. Das Urinsediment wurde als auffällig definiert, wenn reichlich bis massenhaft Bakterien nachweisbar waren. Der Urinstatus wurde bei einer Vermehrung der Leukozyten über 36/ $\mu$ l als pathologisch definiert.

#### 4.2.11. *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)*

Auf der NITS in Jena wird die modifizierte Form der NIHSS (Brott et al. 1989) zur neurologischen Befunderhebung verwendet. Die in dieser Arbeit erhobenen NIHSS-Werte der Patienten wurden chronologisch erfasst, um Aussagen zu Veränderungen während des intensivstationären Aufenthaltes zu treffen. Hierfür wurden die Maximal- und Minimalwerte jedes einzelnen Patienten im Verlauf ermittelt und in Bezug zum Aufnahme-NIHSS gesetzt. Damit ließ sich eine klinische Verbesserung oder Verschlechterung im Verlauf dokumentieren.

#### 4.2.12. *Infektionen*

Unter Zuhilfenahme der Parameter, die auf das Vorliegen einer Infektion hinweisen, wurden speziell drei Infektionsarten erfasst: Pneumonien, Harnwegsinfekte und die systemische inflammatorische Reaktion (SIRS). Bei Vorliegen von mindestens einem wurde von einer Infektion ausgegangen. Erfasst wurden nur Infektionen, die im Verlauf der Schlaganfallbehandlung auf der neurologischen Intensivstation auftraten. Infektionen, die sich nach dem Aufenthalt auf der NITS entwickelten, wurden nicht in der Studie berücksichtigt.

##### 4.2.12.1. *Pneumonie*

Infektionen der unteren Atemwege und des Lungenparenchyms wurde anhand einer Erhöhung der Körpertemperatur über 38° C (Reinhart et al. 2010) dem Vorliegen eines positiven Nachweises eines pathogenen Erregers im Trachealsekret, dem Vorhandensein von pulmonalen Infiltraten in der bildgebenden Diagnostik sowie einer Leukozytose mit Werten über 12 Gpt/l im Blut definiert. Bei positivem Befund von drei dieser vier Kriterien wurde die Diagnose einer Pneumonie gestellt.

#### *4.2.12.2. Harnwegsinfekt*

Zur Erfassung von Entzündungen der ableitenden Harnwege wurden pathologische Auffälligkeiten im Urinsediment und/oder im Urinstatus und die Erhöhung der Körpertemperatur über 38° C zugrunde gelegt. Waren zwei dieser drei Merkmale erfüllt, wurde ein Harnwegsinfekt konstatiert.

#### *4.2.12.3. Systemische Inflammatorische Reaktion*

Zur Erfassung von Infekten ohne gesicherten Fokus wurden alle Patienten mit einer Erhöhung der Körpertemperatur über 38° C und einer Leukozytose mit Werten über 12 Gpt/l im Blut, aber ohne Erreichen der diagnostischen Kriterien für eine Pneumonie oder einen Harnwegsinfekt erfasst.

#### *4.2.13. Outcome*

Zur Beurteilung des klinischen Outcomes wurden in dieser Studie die NIHSS-Werte und deren Veränderungen (NIHSS-Verbesserung/Verschlechterung), die Liegezeiten der Patienten (Dauer des stationären Aufenthaltes) und die Mortalität während des stationären Aufenthaltes auf NITS herangezogen.

### **4.3. Statistische Methoden**

Zur statistischen Auswertung der Daten diente das Programm „SPSS für Windows“ Version 19.0 der Firma IBM. Die Daten wurden mit deskriptiven statistischen Verfahren, dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson und dem exakten Test nach Fisher analysiert. Zusätzlich wurden logistische Regressionen durchgeführt. Das Signifikanzniveau betrug 5% ( $p < 0,05$ ).

Es wurden alle Daten mithilfe der univariate Varianzanalyse auf ihre Signifikanz hin überprüft. Parameter, deren Ergebnisse unter einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  lagen, wurden in eine multivariate Varianzanalyse eingeschlossen. Dazu zählten das Alter, das

Geschlecht, die systemische Fibrinolysetherapie, das Vorliegen eines Infarktes im Bereich der A. cerebri media, die Größe und die Lokalisation des Hirninfarktes.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Studienpopulation

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 244 Patienten analysiert, die in dem Zeitraum vom 01.01. - 31.12.2006 auf der neurologischen Intensivstation der Universitätsklinik Jena mit der Diagnose ischämischer Schlaganfall behandelt wurden.

#### 5.1.1. Geschlechterverteilung

Der Anteil der männlichen Patienten an der Studie betrug 52,5% (128/244), der Anteil der weiblichen Patienten 47,5% (116/244).

#### 5.1.2. Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der Untersuchten lag bei 67,5 Jahren. Der Altersmedian lag bei 70 Jahren und die Altersspanne der Untersuchten reichte von 16 bis 97 Jahren.

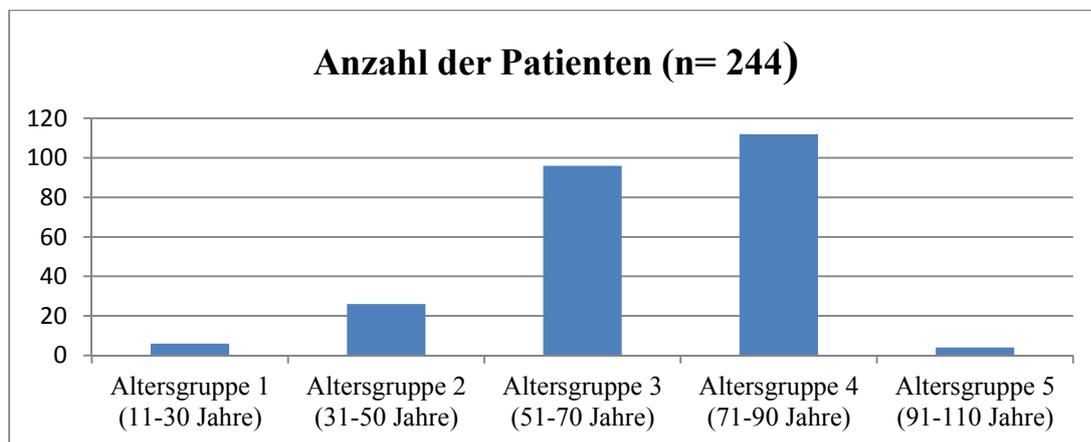


Abbildung 1) Altersverteilung der Studienpopulation

#### 5.1.3. Vorerkrankungen

Bei 90,2% (220/244) der Patienten bestanden dokumentierte Vorerkrankungen. Bei den übrigen Patienten waren keine Vorerkrankungen bei der Aufnahme verzeichnet worden.

Unter den Vorerkrankungen dominierten insbesondere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Nikotinabusus). Bei 88,5% (216/244) der aufgenommenen Patienten wurde mindestens ein kardiovaskulärer Risikofaktor gefunden. Bei 29,1% (71/244) lag ein Diabetes mellitus vor, bei 73% (178/244) eine arterielle Hypertonie und bei 17,6% (43/244) ein Nikotinabusus. Eine Tumorerkrankung fand sich bei 3% (7/244) der Untersuchten.

#### 5.1.4. *Vormedikation*

Es wurden die Medikamente, die vom Patienten vor dem Ereignis regelmäßig eingenommen wurden, erfasst. Dazu gehörten kardiovaskulär wirksame Medikamente und Medikamente mit Wirkung auf das Immunsystem. Von 68% (166/244) der Untersuchten wurde mindestens ein Medikament aus diesen Medikamentengruppen eingenommen. Die kardiovaskulär wirksamen Medikamente waren dabei prozentual am häufigsten vertreten, nämlich 65,2% (159/244). Im Einzelnen wurde die Einnahme von Betablockern, die ebenfalls zu den kardiovaskulär wirksamen Medikamenten zählen, ermittelt. Es zeigte sich, dass 54,7% (87/159) und somit über die Hälfte der Patienten einen Betablocker einnahmen.

Die Gabe von **Medikamenten mit Wirkung auf das Immunsystem** wurde bei 41% (100/244) der Patienten dokumentiert (ASS, Statine, NSAR, Zytostatika, Immunsuppressiva und Antidepressiva). 4% (4/100) der Patienten erhielten bereits vor dem Ereignis eine antibiotische Therapie.

## 5.2. Charakteristika der zerebralen Infarkte

### 5.2.1. *Lokalisation der ischämischen Schlaganfälle im untersuchten Kollektiv*

47,1% (115/244) der Patienten hatten eine rechtsseitige und 44,2% (108/244) eine linksseitige ischämische Läsion. Bei 8,6% (21/244) der Untersuchten zeigten sich bilaterale ischämische Läsionen.

Die prozentuale Verteilung der Infarktlokalisierung bezüglich der arteriellen Versorgungsgebiete gibt die **Abbildung 2** wieder. Eine Beteiligung kortikaler Strukturen am

Infarktgebiet lag bei 49,2% (120/244) der Patienten vor. Eine Beteiligung des Lobus insularis fand sich bei 8,6% (21/244) der Patienten.

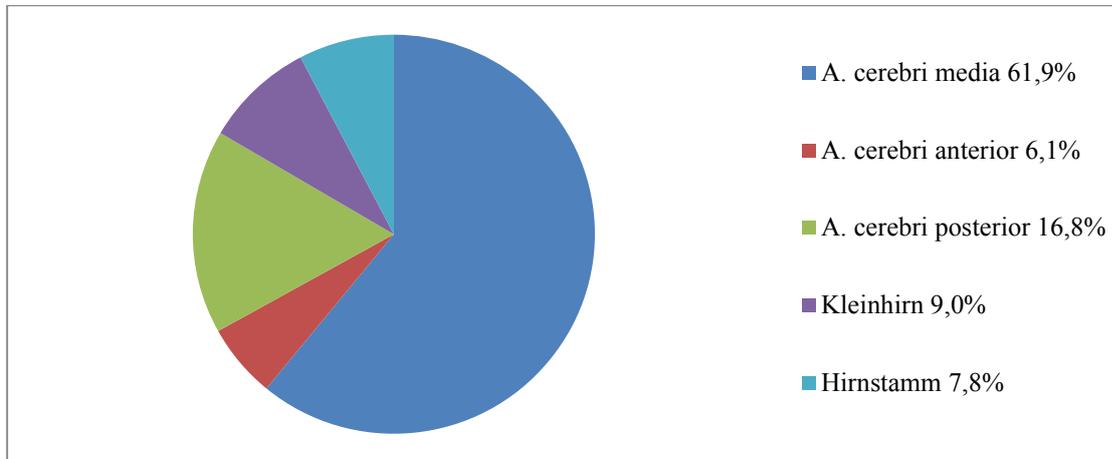


Abbildung 2) Verteilung der Infarkte nach Versorgungsgebiet

### 5.2.2. Größe des Hirninfarktes

Von den insgesamt 151 Patienten mit Hirninfarkt im Versorgungsterritorium der A. cerebri media, wurde bei 43,7% dieser Patienten (66/151) eine Infarktgröße  $> 1/3$  des Mediaterritoriums ermittelt.

Dabei hatten 33,8% (24/71) der Männer mit einem Mediainfarkt einen Infarkt der mehr als ein Drittel des Mediaterritoriums umfasste. Der Anteil von Frauen mit einem Mediainfarkt  $> 1/3$  des Mediaterritoriums lag mit 52,5% (42/80) deutlich höher. Damit war das Risiko einen Mediainfarkt  $> 1/3$  des Mediastromgebietes zu erleiden deutlich mit dem weiblichen Geschlecht verbunden ( $p=0,019^*$ ).

### 5.2.3. Schwere des neurologischen Defizits (mithilfe des NIHSS) am Aufnahmetag

Bei Aufnahme betrug der durchschnittliche NIHSS 9,5 Punkte (min. 0, max. 42), der Median bei 6 Punkten.

#### 5.2.4. *Die systemische Fibrinolysetherapie*

Von den 244 Patienten, die im Jahr 2006 mit der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls auf der neurologischen Intensivstation in Jena aufgenommen wurden, erhielten 18,4% (45/244) eine systemische Fibrinolysetherapie.

### 5.3. Beschreibung des Stationären Aufenthaltes und des Outcome

#### 5.3.1. *Dauer des stationären Aufenthaltes*

Die Dauer des stationären Aufenthaltes auf der neurologischen Intensivstation betrug durchschnittlich 5,2 Tage (Spannbreite 0- 43 Tage). Der Median der Liegezeit aller Patienten war 3 Tage. Von den 244 Patienten wurden 57,8% (141/244) innerhalb der ersten drei Tage verlegt, entlassen oder verstarben.

#### 5.3.2. *Beatmung*

Bei 13,1% (32/244) aller Patienten erfolgte im Rahmen des stationären Aufenthaltes eine Beatmung. Davon waren 59,4% (19/32) Männer und 40,6% (13/32) Frauen. Die durchschnittliche Dauer der Beatmung betrug 9 Tage. Der Altersdurchschnitt der beatmeten Patienten war 66 Jahre. Eine Tracheotomie wurde bei 12,5% (4/32) der beatmeten Patienten durchgeführt.

#### 5.3.3. *Stationäre Mortalität*

Der prozentuale Anteil der Patienten, die während der Liegezeit auf der neurologischen Intensivstation verstarben, betrug 6,1% (15/244). Der Altersdurchschnitt bei diesen Patienten lag bei  $75,9 \pm 7,0$  Jahre. Der Altersmedian betrug 78 Jahre. 60% (9/15) der verstorbenen Patienten waren weiblich, 40% (6/15) männlich. Die Liegezeit, der Patienten die auf der NITS verstarben, betrug durchschnittlich  $7 \pm 6.7$  Tage.

#### *5.3.4. Schwere des neurologischen Defizits (mithilfe des NIHSS) im stationären Verlauf*

Insgesamt fand sich bei 50,8% (124/244) der Patienten eine Verbesserung der NIHSS während der Behandlung auf der Intensivstation. 23,4% (57/244) der Patienten erlitten eine Verschlechterung. Bei den übrigen Patienten blieb der neurologischen Status konstant.

### **5.4. Beschreibung der infektiösen Komplikationen nach einem ischämischen Schlaganfall**

Es wurden Infektionen der Atemwege (Pneumonie) und des Harntraktes (Harnwegsinfekt) sowie inflammatorische Reaktionen untersucht.

#### *5.4.1. Klinische und paraklinische Infektionsparameter*

Der am häufigsten auffällige Befund war eine CRP-Erhöhung (CRP>7,5mg/l) bei 63,5% (155/244) der Patienten. Eine Leukozytose (Leukozyten>12Gpt/l) fand sich bei 32,8% (80/244) und Fieber (>38°C) bei 28,3% (69/244) der Patienten. Eine PCT-Erhöhung (>0,5ng/ml) wiesen 8,6% (21/244) der Patienten auf. Bei 23,4% (57/244) erfolgten eine Abnahme und mikrobiologische Untersuchung von Blutkulturen. In 24,6% (14/57) der untersuchten Blutkulturen ließen sich Bakterien nachweisen.

#### *5.4.2. Zentralvenöser Zugang*

Die Anlage eines zentralen Venenkatheter (ZVK) musste bei 18% (44/244) der Patienten erfolgen. Bei Verdacht auf eine Keimbesiedlung des ZVK wurde die Katheterspitze nach Entfernung eingeschickt und mikrobiologisch untersucht. Dies erfolgte bei 56,8% (25/44) der Patienten. Eine Besiedlung der Katheterspitzen fand sich wiederum bei 48% (12/25) davon.

#### 5.4.3. *Infektionen (gesamt)*

Bei 32,8% (80/244) aller Patienten kam es zu einer Infektion.

Frauen entwickelten signifikant häufiger eine Infektion als Männer ( $p = 0,014^*$ ). Der Altersmedian der Patienten, die eine Infektion entwickelten, betrug 72,5 Jahre.

Durchschnittlich lagen die Patienten mit einer Infektion 9,5 Tage auf der neurologischen Intensivstation, davon verstarben 11,3% (9/80).

#### 5.4.4. *Pneumonie*

10,2% (25/244) der Patienten erkrankten während des Aufenthaltes auf der neurologischen Intensivstation an einer Pneumonie.

Männer entwickelten mit 14,8% (19/128) signifikant häufiger eine Pneumonie als Frauen mit 5,2%. Der Altersmedian der Patienten betrug 72 Jahre und die stationäre Liegezeit war mit durchschnittlich  $15 \pm 11,3$  Tagen die längste bei den erfassten Infektionsarten.

Die diagnostische Bildgebung der Lunge mithilfe der Röntgenuntersuchung (bei 54,1% der Patienten - 132/244) diente als ein Kriterium zur Definition einer Pneumonie. Von dieser wiesen 25,8% (34/244) der Befunde pulmonale Infiltrate auf. Hier ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Röntgenbefunden mit Infiltraten und dem männlichen Geschlecht nachweisen (exakter Test nach Fisher,  $p = 0,026^*$ ). Zusätzlich oder gesondert zur Röntgenuntersuchung wurde bei 6,6% (16/244) der Patienten eine CT-Untersuchung der Lunge vorgenommen. Dabei fanden sich bei 31,3% (5/16) pneumonische Infiltrate.

Eine Untersuchung bronchoskopisch gewonnenen Tracheal-/Bronchialsekrets wurde bei 18% (44/244) der Studienpopulation durchgeführt. Bei 65,9% (29/44) der Befunde erfolgte der kulturelle Nachweis pathogener Keime.

Bei 60% (15/25) der Untersuchten, die an einer Pneumonie erkrankten, war eine maschinelle Beatmung erforderlich.

In 12% (3/25) der Pneumoniefälle bestand im Vorfeld ein Nikotinabusus. Während des stationären Aufenthaltes verstarben 28% der Patienten, die an einer Pneumonie erkrankten.

#### 5.4.5. *Harnwegsinfekt*

Ein Harnwegsinfekt trat innerhalb der Gesamtpopulation mit einer Häufigkeit von 26,2% (64/244) auf. Frauen waren mit 65,6% (42/64,  $p < 0,05^*$ ) signifikant häufiger von einem Harnwegsinfekt betroffen als Männer. Der Altersmedian der Patienten betrug 74 Jahre. Die durchschnittliche Liegezeit von Patienten auf der neurologischen Intensivstation, die an einem Harnwegsinfekt erkrankten, betrug 10,3 Tage.

Der Urinstatus war bei 29,5% aller Patienten pathologisch. Eine Untersuchung des Urinsedimentes erfolgte insgesamt bei 46,7% (114/244) aller Patienten. Davon waren 23,4% der Befunde positiv. Die Abnahme und Untersuchung einer Urinkultur erfolgten bei 26,2% (64/244) aller Patienten. Bei diesen wiederum fand sich in 45,3% (29/64) der Fälle der Nachweis von Bakterien. Während des intensivstationären Aufenthaltes verstarben 4,7% (3/64) der Patienten mit einem Harnwegsinfekt.

#### 5.4.6. *Inflammatorische Reaktion*

Bei 16,4% (40/244) Patienten entwickelten während des stationären Aufenthaltes eine Leukozytose (Leukozyten  $> 12 \text{ Gpt/l}$ ) und Fieber ( $> 38^\circ\text{C}$ ). Dies trat bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf. Der Altersmedian betrug 73,5 Jahre. Die durchschnittliche Liegezeit dieser Patienten war 11,8 Tage. Von den Patienten mit inflammatorischer Reaktion verstarben 22,5% (9/40) während des stationären Aufenthaltes.

#### 5.4.7. *Therapeutische Antibiotikagabe*

Im stationären Verlauf war bei 32,8% (80/244) der Patienten eine antibiotische Therapie indiziert. Die durchschnittliche Dauer bis zur Gabe des ersten Antibiotikums betrug  $1,9 \pm 2$  Tage. Die früheste antibiotische Primärtherapie erfolgte am Tag der stationären Aufnahme, die späteste fand 12 Tage nach Aufnahme statt. Die Häufigkeitsverteilung der antibiotischen Präparate bei der Primärtherapie und den darauffolgenden Behandlungen ist in dem nachstehenden Diagramm dargestellt.

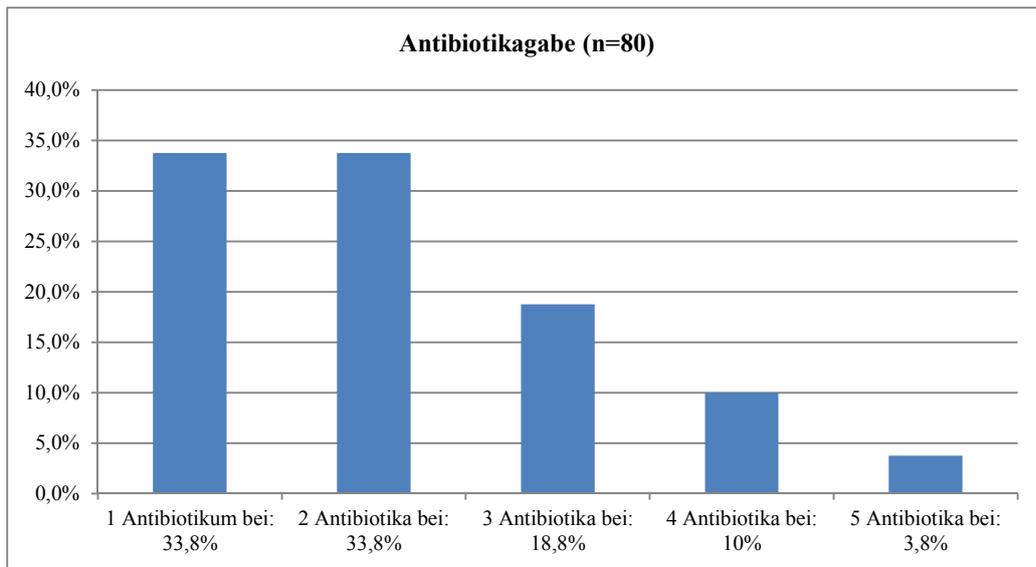


Abbildung 3) Häufigkeitsverteilung der Antibiotikagaben

Am häufigsten wurde im Rahmen der empirischen Antibiotikatherapie die Wirkstoffkombination Piperacillin/Tazobactam eingesetzt. Das am zweithäufigsten eingesetzte Antibiotikum war Levofloxacin, danach folgte Meropenem. Die verbliebenen Antibiosen verteilten sich unter mehreren verschiedenen Präparaten.

### 5.5. Prädisponierende Faktoren für Infektionen nach ischämischem Schlaganfall

Von 244 Schlaganfallpatienten haben 80 (32%) eine Infektion erlitten. Hierbei traten 25 Pneumonien (10,2%), 64 (26,2%) Harnwegsinfektionen und 40 (16,4%) inflammatorische Reaktionen auf. Die **Größe des Hirninfarktes (>1/3 Mediaterritorium), die rechtsseitige Infarktlokalisierung, das Geschlecht und die Schwere des neurologischen Defizits (NIHSS)** waren Risikofaktoren ( $p < 0,05$ ) für die Entwicklung einer Infektion. Signifikante Ergebnisse aus der Analyse von Vorerkrankungen und Vormedikation ergaben sich nicht. Die Entwicklung einer Infektion wiederum erwies sich als ein Risikofaktor der Mortalität (6,1%,  $p < 0,05$ ).

### *5.5.1. Der Zusammenhang zwischen der Größe des Infarktes und der Infektionsentwicklung*

Sowohl für Pneumonien, als auch für Harnwegsinfekte, inflammatorische Reaktionen und der Infektionen insgesamt war die Infarktgröße ein Risikofaktor für die Entstehung einer Infektion.

#### *5.5.1.1. Infektionen (gesamt)*

Es fand sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe des Infarktes und dem Auftreten einer Infektion ( $p = 0,0001$ ). Von den 66 Patienten, die einen großen Infarkt hatten, entwickelten 51,5% (34/66) eine Infektion. Nur bei 25,8% (46/178) der Patienten, die einen kleinen Infarkt hatten, trat eine Infektion auf.

#### *5.5.1.2. Pneumonie*

Auch für Pneumonien waren große Hirninfarkte ein Risikofaktor ( $p = 0,007$ ). 19,7% (13/66) der Patienten mit einem großen Schlaganfall entwickelten während der Liegezeit auf unserer neurologischen Intensivstation eine Pneumonie. Mit kleinen Schlaganfällen entwickelten nur 6,7% (12/178) der Patienten eine Pneumonie.

#### *5.5.1.3. Harnwegsinfekt*

Ein ischämischer Schlaganfall, dessen Ausdehnung größer ist, als ein Drittel des Stromgebietes der ACM, war ein Risikofaktor für das Auftreten einer Infektion der Harnwege ( $p = 0,034$ ). Bei 36,4% (24/66) der Patienten mit einem großen Schlaganfall kam es während des intensivstationären Aufenthaltes zum Auftreten einer Harnwegsinfektion. Von den 178 Patienten mit einem kleinen Infarkt entwickelten nur 22, 5% (40/178) eine Infektion der Harnwege.

#### *5.5.1.4. Inflammatorische Reaktion*

Es fand sich ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines großer zerebralen Ischämie und dem Auftreten einer Leukozytose mit Fieber ( $p = 0,001$ ). Patienten mit einem großen Infarkt entwickelten in 34,9% (23/66) der Fälle eine Leukozytose und Fieber. Im Gegensatz dazu trat nur bei 9,5% (17/178) der Patienten mit kleinerem Schlaganfall eine Leukozytose und Fieber auf.

#### *5.5.2. Zusammenhang zwischen der Infarktlokalisation und der Entwicklung von Infektionen*

Es fand sich ein Zusammenhang ( $p = 0,001$ ) zwischen rechtsseitig lokalisierten Infarkten und dem Auftreten einer schlaganfallassozierten Infektion. 38,9% (53/136) der Patienten mit einem rechtsseitigen Infarkt entwickelten während des intensivstationären Aufenthaltes eine Infektion (versus 30,2% (39/129) bei linkshirnigen Infarkten).

In der Analyse der einzelnen Infektionsgruppen fand sich ein signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,001$ ) zwischen einem rechtsseitigen Infarkt und dem Auftreten eines Harnwegsinfektes. Dies ließ sich bei der Pneumonie nicht nachweisen.

#### *5.5.3. Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten von Infektionen nach einem ischämischen Schlaganfall*

Es zeigte sich ein Zusammenhang ( $p = 0,015$ ) zwischen dem Auftreten einer Infektion und dem Geschlecht der Patienten.

Insgesamt waren die Frauen signifikant häufiger vom Auftreten einer Infektion im intensivstationären Aufenthalt betroffen. Von den Patientinnen entwickelten 40,5% (47/116) eine Infektion. Bei den Männern kam es nur bei 25,8% zum Auftreten einer Infektion.

Bei der Betrachtung der Infektionssubtypen zeigte sich das männliche Geschlecht als Risikofaktor für Pneumonien ( $p < 0,05$ ). Von den 25 Patienten mit einer Pneumonie waren 76% männlich. Im Gegensatz dazu fand sich bei den Harnwegsinfekten ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,001$ ) zum weiblichen Geschlecht.

Bei der inflammatorischen Reaktion mit dem Auftreten von Fieber und Leukozytose war das Geschlecht kein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer Infektion.

#### *5.5.4. Zusammenhang zwischen der Schwere des neurologischen Defizites und dem Auftreten einer Infektion nach ischämischem Schlaganfall*

Die Schwere des neurologischen Defizites, die anhand des NIHSS bei Aufnahme beurteilt wurde, ist ebenfalls ein Risikofaktor ( $p = 0,001$ ) für das Auftreten einer Infektion nach einem ischämischen Schlaganfall.

Auch die Analyse der einzelnen Infektionssubgruppen erbrachte jeweils einen Zusammenhang mit der Schwere des neurologischen Defizites (Pneumonie  $p = 0,001$ , Harnwegsinfekt  $p = 0,001$ , inflammatorische Infektionen  $p = 0,001$ ).

## 6. Diskussion

### 6.1. Studienpopulation

Die vorliegende retrospektive Arbeit untersuchte das Auftreten infektiöser Komplikationen und deren Risikofaktoren nach einem ischämischen Hirninfarkt.

Der Datensatz, der als Grundlage dieser Arbeit dient, bezieht sich auf alle Patienten, die im Jahre 2006 auf der neurologischen Intensivstation des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität mit der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls aufgenommen wurden. Nach genauer Überprüfung der Diagnosen konnten insgesamt 244 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Wenn man die epidemiologischen Daten zum ischämischen Schlaganfall in Deutschland betrachtet, zeigen diese eine Inzidenz von 267/100 000 Einwohner pro Jahr (Zhang et al. 2012). In einer anderen Arbeit finden sich davon abweichende Angaben. So lag die Inzidenz im Erlanger Schlaganfallregister bei 182 Erkrankten pro 100.000 Einwohner und Jahr (Kolominsky-Rabas et al. 1998).

### 6.2. Entzündlichen Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall

Insgesamt fand sich bei 32,8% der Patienten mindestens eine der drei untersuchten Infektionen (Pneumonie, inflammatorische Reaktion und HWI). Dieser prozentuale Wert liegt etwas höher als in der ebenfalls retrospektiven Studie von Vargas et al. (2006) mit 26%, die eine vergleichbar große Kohorte untersuchte. In der Metaanalyse von Westendorp et al. (2011) fanden sich vergleichbare Daten zum Auftreten einer Infektion als Komplikation nach einem Schlaganfall. Im Vergleich von 87 Studien kam es hier zu einer Infektionsrate von 30%. Das ist ein weiterer Punkt, der zeigt, dass sich die Ergebnisse zur Auftretenswahrscheinlichkeit einer Infektion mit den Daten in der Literatur decken. Auch die Daten zum Auftreten einer Pneumonie (10%) nach einem Schlaganfall stimmen mit dieser Arbeit (10,2%) überein. Allerdings wurden für diese Metaanalyse Studien mit kleinen

Studienpopulationen sowie beispielsweise Studien mit Patienten mit einer Schlaganfall-assoziierten Dysphagie ausgeschlossen (Westendorp et al. 2011). Allerdings fanden die Kollegen in der Metaanalyse aller untersuchten Studien mit 10% eine deutlich niedrigere Rate an Harnwegsinfekten als in dieser Arbeit. Bei Betrachtung der Daten, die ausschließlich auf neurologischen Intensivstationen behandelte Patienten einbezogen (Westendorp et al. 2011), fand sich jedoch mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von 20% für eine Harnwegsinfektion wieder annähernd ähnlich Werte, wie in dieser Untersuchung mit 26,2%.

Von den 80 Patienten dieser Studie, die eine Infektion entwickelten, bekamen 87,5% mindestens eine dieser drei Infektionen innerhalb der ersten drei Tage nach dem Auftreten des ischämischen Schlaganfalls. Das bestätigt die Annahme, dass sich Infektionen, die mit einem Schlaganfall assoziiert sind, häufiger innerhalb der ersten drei Tage nach dem Ereignis entwickeln (Castillo et al. (1998), Vargas et al. (2006)).

#### *6.2.1. Pneumonie*

Die Pneumonie ist eine der wichtigsten Komplikationen nach einem ischämischen Schlaganfall (Langhorne et al. 2000). Sie ist mit einer höheren Mortalität und einem signifikant schlechteren Langzeit-Outcome assoziiert (Hilker et al. 2003). Ferner führt das Auftreten einer Pneumonie zu einer signifikanten Erhöhung der Liegezeit (Tirschwell et al. 1999) und ist ein Hauptrisikofaktor für das Versterben nach einem ischämischen Schlaganfall (Heuschmann et al. 2004).

Mit 10,2% war die Pneumonie als infektiöse Komplikation in dieser Studie am geringsten vertreten. Das prozentuale Ergebnis deckt sich mit den Angaben zur Pneumonie-Inzidenz, die durch Johnston et al. (1998) und durch Kwan und Hand (2007) erhoben wurden. Allerdings war bei diesen beiden prospektiven Studien, im Gegensatz zu dieser Arbeit, die Pneumonie die häufigste entzündliche Komplikation nach einem Hirninfarkt. In der ebenfalls prospektiven Studie von Hilker et al. (2003) fand sich eine schlaganfall-assoziierte Pneumonie-Inzidenz von 21%. In der Metaanalyse von Westendorp et al. (2011), die unter anderem die Infektionsraten auf den Intensivstationen mit denen der Normalstationen verglich, ergab sich bei den ITS-Studien eine Infektionsrate der Pneumonie von 28% (18-38%). Dies ist im Vergleich zu dieser Arbeit eine deutlich höhere Inzidenz. Betrachtet man jedoch die Pneumonie-Inzidenz aller Studien, dann zeigt sich mit 10% (9-10%) bei Westendorp et al. (2011) ein ähnliches Ergebnis wie in der vorliegenden Arbeit.

Interessanterweise waren die Patienten dieser Studie, die nach einem ischämischen Schlaganfall eine Pneumonie (n=25) entwickelten, häufiger männlichen Geschlechts (76%). Die Patienten mit einer Pneumonie hatten ein mit der Studienpopulation (70 Jahre) vergleichbares Altersmedian (72 Jahre). Vergleichbar findet sich in der Arbeit von Finlayson et al. (2011) eine Altersabhängigkeit für die Entwicklung einer Pneumonie, wobei bereits Patienten zwischen 70 und 79 Jahren ein odds-ratio von 1,66 für eine Pneumonie aufwiesen, wenn man sie mit einer Gruppe von Patienten  $\leq 69$  Jahren verglich. So konnte auch gezeigt werden, dass neben dem höheren Lebensalter auch das männliche Geschlecht und die Schwere des neurologischen Defizits unabhängige Risikofaktoren für eine Pneumonie sind.

Beim Harnwegsinfekt und bei der allgemeinen Entzündungsreaktion mit Fieber und Leukozytose betrug der Altersmedian jeweils 74 Jahre ohne dass eine statistisch signifikante Abweichung vorlag. Möglicherweise lässt sich dieser leichte Unterschied im Altersmedian der Infektionsgruppen mit dem geschlechtsspezifischen Altersmedian der Studienpopulation begründen. Der Altersmedian der Frauen betrug 73 Jahre, der der Männer lag bei 67 Jahren. Das heißt, dass es bereits beim Einschluss in die Studie einen geschlechtsspezifischen Unterschied gab. Die Patientinnen, die mit einem ischämischen Schlaganfall auf unserer neurologischen Intensivstation aufgenommen wurden waren im Vergleich zu den männlichen Patienten älter. Daraus ergibt sich, dass bei einem höheren Anteil von männlichen Patienten, die eine Pneumonie entwickelten, der Altersmedian eher etwas niedriger ist, als z.B. bei einem Harnwegsinfekt von dem häufiger Frauen betroffen waren.

Es zeigte sich außerdem, dass die Patienten, die an einer Pneumonie erkrankten, im Vergleich zu den anderen untersuchten Infektionsarten mit  $15 \pm 11,3$  Tagen die längste durchschnittliche Liegezeit auf der Intensivstation hatten. Dies erbrachten auch die Ergebnisse der Arbeit von Bijani et al. (2014), der ebenfalls bei Patienten mit einer Pneumonie nach einem ischämischen Schlaganfall eine erhöhte Liegezeit ( $11,5 \pm 6,4$  Tage) ermittelte. Der Kollege fand außerdem einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Länge des stationären Aufenthaltes und dem Auftreten der Pneumonie. Allerdings lässt sich bei dieser Arbeit keine Aussage zu der gesamten stationären Liegezeit machen, da in dieser Studie nur der intensivmedizinische Aufenthalt der Patienten mit ischämischem Schlaganfall betrachtet wurde. Deshalb steht zur Diskussion wie sich der stationäre Aufenthalt auf der Normalstation entwickelt hätte. Zu Bedenken ist außerdem, dass eine kurze Liegezeit zum einen für eine zügige Verbesserung der neurologischen Symptomatik und einer damit verbundenen

innerklinischen Verlegung auf eine Normalstation sprechen kann, zum anderen aber auch für eine Verlegung aus palliativen Gründen.

Ein wichtiger klinischer Aspekt zur Entwicklung einer Pneumonie ist das Vorhandensein einer Dysphagie. Wie Smithard et al. (1996) herausfanden, haben Patienten mit einer Dysphagie ein deutlich höheres Risiko eine Pneumonie zu entwickeln. Außerdem führt das Vorhandensein einer Dysphagie zu einer erhöhten Mortalität (Smithard et al. 1996). Auch in der Arbeit von Walter et al. (2007) zeigte sich, dass die Dysphagie unter anderem neben einem schweren neurologischen Defizit ein unabhängiger Risikofaktor für eine Schlaganfall-assoziierte Pneumonie ist. In dieser retrospektiven Arbeit wurde die Auswirkung der Dysphagie jedoch nicht analysiert, da sie nicht bei allen Patienten standardisiert erhoben und dokumentiert wurde. Auch die daraus eventuell folgende Anlage einer nasogastralen Sonde wurde nicht in die Betrachtung einbezogen. Es kann spekuliert werden, dass auch bei Vorliegen einer Dysphagie die zusätzlich auftretende Immunsuppression nach Schlaganfall die Auftretenswahrscheinlichkeit für eine Pneumonie nochmals erhöht. Dies war jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Die Mortalität für Patienten mit Pneumonie lag bei 28% (7/25) und verursachte 46% (7/15 verstorbenen Patienten) der Gesamtmortalität der untersuchten Kohorte.

Die invasive Beatmung führte zu einer deutlichen Erhöhung des odds-ratio von 17,8 für die Entwicklung einer Pneumonie. Einschränkend muss jedoch angeführt werden, dass in dieser Arbeit die Indikation, die zur Beatmung führte, nicht gesondert erfasst wurde und somit vermutlich eine Überschätzung erfolgt, da sowohl die Pneumonie als auch eine durch den Schlaganfall erzeugte Vigilanzminderung mit nachfolgender Intubationspflichtigkeit zu einer invasiven Beatmung führen können.

### 6.2.2. *Harnwegsinfekt*

Die Inzidenz der Harnwegsinfekte für das gesamte Patientenkollektiv betrug 26,2% und war damit die am häufigsten aufgetretene entzündliche Komplikation, weit höher als die Werte, die zum Beispiel von Vargas et al. (2006) und Kwan und Hand (2007) publiziert wurden. Stott et al. (2009) fanden mit 15,8 % ebenfalls eine geringere Inzidenz, im Vergleich zu Ergebnissen dieser Arbeit. Die Ursache hierfür kann unter anderem in den unterschiedlichen Definitionskriterien des Harnwegsinfektes liegen. So wurde in der Arbeit von Vargas das Vorliegen eines positiven mikrobiologischen Nachweises mit  $>10^5$  CFU/mm<sup>3</sup> gefordert, in

der Untersuchung von Kwan und Hand (2007) wurde das Vorliegen von klinischen Symptomen und/oder Zeichen (z.B. einer Dysurie und einer Pollakisurie) mit positiven mikrobiologischen Urinkulturen oder negativen Kulturen mit einer Leukozytose ( $>11 \times 10^9/l$ ), Fieber (Temperatur  $\geq 37,5^\circ\text{C}$ ) oder der Kombination aus beiden letztgenannten als Harnwegsinfekt definiert. Bei Stott et al. (2009) wurden klinische Hinweise auf eine Dysurie ebenso wie der positive Nachweis von Nitrit im Urin und der mikrobiologische Nachweis von  $>10^5 \text{ CFU/mm}^3$  als diagnostisch für einen Harnwegsinfekt gewertet. Da in dieser Arbeit zwei von drei Studienkriterien ausreichten um die Diagnose eines Harnwegsinfektes zu stellen, musste somit mindestens einer der beiden laborchemischen Kriterien des Urins (Urinstatus/Urinsediment) pathologisch sein, jedoch bedurfte es keiner positiven Urinkultur.

Ergebnisse ähnlich hoher Infektionsraten, wie in der vorliegenden Arbeit, fanden sich in der Studie von Popovic et al. (2013), mit 20,3% und mit 24% in der Studie von Langhorne et al. (2000). Die Kriterien für das Vorliegen eines Harnwegsinfektes waren bei Langhorne et al. (2000) waren in beiden Arbeiten gleich und forderten das Vorliegen klinischer Symptome einer Harnwegsinfektion (Dysurie und/ oder Fieber) sowie gleichzeitig einen mikrobiologischen Nachweis mit  $>10^5 \text{ CFU/mm}^3$ .

Auch bei dem Harnwegsinfekt ist erwartungsgemäß eine Geschlechterpräferenz erkennbar. Patienten, die nach dem Hirninfarkt eine Infektion der Harnwege entwickelten, waren zu zwei Dritteln weiblich und im Verhältnis zu den anderen untersuchten Infektionen durchschnittlich etwas älter.

Die stationäre Liegezeit der Patienten mit einem Harnwegsinfekt war kürzer (im Durchschnitt 10,3 Tage) als bei einer inflammatorischen Reaktion (im Durchschnitt 11,8 Tage) oder einer Pneumonie (im Durchschnitt 15 Tage). Dies sagt jedoch nichts über eine schnellere Genesung und ein besseres Outcome aus.

Das weibliche Geschlecht erhöhte das odd ratio auf 2,7 für das Auftreten eines Harnwegsinfektes.

Von den 64 Patienten, die an einem Harnwegsinfekt erkrankten, verstarben 4,7% (3/64) während des intensivstationären Aufenthaltes.

### 6.2.3. *Inflammatorische Reaktion*

Die inflammatorische Reaktion, als eine allgemeine entzündliche Reaktion, die durch eine Körpertemperatur  $>38^\circ\text{C}$  und eine Leukozytose definiert wurde, ist bei 16,4 % der

untersuchten Patienten aufgetreten. Dieser, nicht auf ein Organsystem bezogener, entzündlicher Prozess, ist durch allgemeinere Kriterien definiert und dadurch unspezifisch. Hier finden sich ein genau ausgeglichenes Geschlechterverhältnis und eine durchschnittliche Altersverteilung und stationäre Liegezeit, die sich zwischen der Pneumonie und den Infektionen der Harnwege einordnen lässt. Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit lässt sich somit die Schlussfolgerung ziehen, dass kein Geschlecht verstärkt prädispositioniert ist eine inflammatorische Reaktion nach einem ischämischen Schlaganfall zu entwickeln. Eine ähnliche Inzidenzrate bezüglich nicht näher charakterisierter fieberhafter Erkrankungen fand sich mit 19% bei Langhorne et al. (2000).

### 6.3. Zusammenhang zwischen der Größe des Infarktes und der Infektionsentwicklung

In dieser Arbeit wurde mithilfe statistischer Verfahren ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe des Infarktes und dem Auftreten von entzündlichen Prozessen im anschließenden intensivstationären Aufenthalt festgestellt. Dies zeigt, dass die Ausdehnung des durch Ischämie betroffenen Areals einen Einfluss auf die mögliche Entwicklung von entzündlichen Komplikationen hat. Somit ist auch die Größe des betroffenen Areals ein Risikofaktor für die Entwicklung von Infektionen. Das heißt, je ausgedehnter der ischämische Schlaganfall sich darstellt, umso wahrscheinlicher ist das Auftreten einer entzündlichen Begleiterkrankung.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in anderen Arbeiten. Hug et al. (2009) fanden, dass die Größe des Infarktolumens Einfluss auf die Dysfunktion von Lymphozyten und Monozyten hat und damit ein Prädiktor für das Auftreten von postischämischen Infektionen ist. Auch Minnerup et al. (2010) kamen zu dem Ergebnis, dass die Größe des Infarktes ein unabhängiger Risikofaktor. Interessanterweise fanden sie keinen Zusammenhang zwischen bestimmtem Hirnregionen und dem Auftreten von Infektionen. Sie kamen jedoch, wie wir

auch, zu dem Resultat, dass größere Schlaganfälle mit einem höheren Risiko für das Auftreten von Pneumonien verbunden waren.

In der Literatur finden sich aber auch Studien bei denen sich linksseitige Infarkte als Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion herausstellten (Koch et al. 2006). Allerdings sind die Ergebnisse dieser Studie kritisch zu beurteilen, da sie ausschließlich die analysierten Entzündungswerte betrachten und nicht die, durch vorher festgelegte Kriterien definierten, Infektionen untersuchen.

#### 6.4. Zusammenhang zwischen der Infarktlokalisierung und der Entwicklung von Infektionen

Bei der Auswertung der Daten ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den rechtsseitig lokalisierten Schlaganfällen und dem Auftreten von Infektionen nach einem ischämischen Schlaganfall.

Als ursächlich für diesen Zusammenhang ist die Funktion des Inselkortex in der rechten Hemisphäre und deren Einfluss auf das Immunsystem zu diskutieren. Dieser Hirnregion kommt eine spezifische Rolle bei der schlaganfallinduzierten Überaktivierung des Sympathikus und der Immunsuppression zu (Walter et al. 2013). Auch Kemmling et al. (2013) fanden einen Zusammenhang für das Auftreten von im Krankenhaus erworbenen Pneumonien und den rechtshemisphärisch lokalisierten periinsulären Infarkten, mit der grundlegenden Idee einer autonomen Modulation des Immunsystems durch die rechte Inselregion. Eine Studie von Meyer et al. (2004) zeigte, dass ein ischämischer Schlaganfall einen Anstieg der sympathischen Funktionen mit signifikant erhöhten Norepinephrinspiegeln besonders bei rechts- hemisphärischen Schlaganfällen verursacht. Diese Veränderung des autonomen Nervensystems kann somit zu einer Immunsuppression führen und dadurch bedingt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von entzündlichen Komplikationen erhöhen.

Frisina et al. (2013) berichtete, dass linksseitige, traumatische Hirnschädigungen und linksseitige Hirninfarkte signifikant häufiger zu Infektionen führen. Allerdings bezog sich diese Arbeit auf Infektionen zu einem späteren Zeitpunkt, nämlich während der Rehabilitation und nicht in den ersten Tagen nach dem Ereignis.

Dass nicht nur die Inselrinde ursächlich für die Schlaganfallinduzierte Immunsuppression ist, zeigen Daten von Harms et al. (2011). Er beschrieb, dass neben der sympathischen Aktivierung auch eine Ischämie im Stromgebiet der Arteria cerebri media zu den Hauptdeterminanten der Entwicklung einer Infektion nach einem ischämischen Schlaganfall zu zählen ist.

Es findet sich also im Kontext mit der aktuellen Literatur zum einem Arbeiten mit ähnlichen und damit unterstützenden Ergebnissen, zum anderen, Arbeiten mit gegenteiligen oder ergänzenden Aussagen.

Abschließend lässt sich in Bezug auf die vorliegende Arbeit nur sagen, dass sich dieser signifikante Zusammenhang zwischen der rechtsseitigen Lokalisation einer zerebralen Ischämie und dem Auftreten von Infektionen fand. Ein Erklärungsmodell, wie es sich teilweise in anderen Arbeiten finden lässt, ließ sich anhand dieses Studiendesigns nicht ableiten und war auch nicht das Ziel dieser Arbeit.

## 6.5. Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer Infektion nach einem ischämischen Schlaganfall

Es fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Auftreten von Infektionen nach einem ischämischen Schlaganfall und dem Geschlecht der untersuchten Studienpopulation.

Bei den männlichen Patienten kam es signifikant häufiger zum Auftreten einer Pneumonie während des Aufenthaltes auf der neurologischen Intensivstation. Von den 25 Patienten, die nach den Definitionskriterien eine Pneumonie entwickelten waren 76% (19/25) Männer. Ein Grund dafür könnte eine vorbestehende pulmonale Schädigung im Rahmen eines Nikotinabusus sein. In der Literatur findet sich unter anderem bei Finlayson et al. (2011) eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung als ein unabhängiger Risikofaktor für eine Infektion. Bei Insgesamt 17,6% (43/244) der Studienpopulation fand sich ein dokumentierter Nikotinabusus, von diesen waren 74,4% (32/43) männlichen Geschlechts. Bei den Patienten, die eine Lungenentzündung entwickelten, fand sich bei 12% ein vorbestehender Nikotinabusus. Alle Untersuchten mit vorbestehendem Nikotinabusus und der Entwicklung

einer Pneumonie waren Männer. Allerdings besitzt dieses Ergebnis nur niedrige Prävalenz, da nicht bei allen Patienten der Nikotinabusus zu eruieren war.

Reid et al. (2008) kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass Männer nach einem ischämischen Schlaganfall häufiger eine Pneumonie entwickelten als die Frauen, jedoch wurde in dieser Arbeit der, als Risikofaktor in Frage kommende, mögliche Nikotinabusus der Patienten nicht erhoben. Auch Finlayson et al. (2011) sahen unter anderem im männlichen Geschlecht einen unabhängigen Prädiktor für eine Pneumonie.

Es fanden sich allerdings auch gegenteilige Aussagen, wie z.B. in der Arbeit von Matsumura et al. (2014), die das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für die Entwicklung einer Pneumonie nach ischämischen Schlaganfall werteten. Eine andere Studie von Walter et al. (2007) fand jedoch keine Auswirkung des Geschlechts auf die Entwicklung von Infektionen.

Ein Harnwegsinfekt war bei den weiblichen Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall signifikant häufiger aufgetreten. Von den 64 Patienten, die an einem Harnwegsinfekt erkrankten waren 65,6% (42/64) weiblichen Geschlechts.

Eine Erklärung für die signifikante Häufung der Harnwegsinfektionen unter den Patientinnen der Studienpopulation sind die anatomischen Gegebenheiten des weiblichen Urogenitaltraktes, wie der räumlichen Beziehung zum mikrobiologischen Milieu der Anogenitalregion und der Kürze der Urethra.

Bezüglich der anatomischen Gegebenheiten des weiblichen Urogenitaltraktes fanden Kong und Young (2000), dass es bei Patienten nach ischämischen Schlaganfall zu einem vermehrten Auftreten von Harnretention und daraus resultierender Katheterisierung mit einem signifikantem Risiko für das Auftreten von Harnwegsinfektionen kommt. In der Studienpopulation ist jedoch das Vorliegen einer Harnretention nach einem Schlaganfall nicht erfasst worden und damit kann zu diesem Punkt keine Stellung bezogen werden.

Auch in der Arbeit von Ersoz et al. (2007) erwies sich das weibliche Geschlecht als ein Risikofaktor für das Auftreten eines Harnwegsinfektes nach ischämischen Schlaganfall. Er empfiehlt deshalb ein aufmerksames Monitoring von Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren, wie erhöhtem Alter und weiblichem Geschlecht. Im Gegensatz zu dieser Aussage konnten Stott et al. (2009) das Geschlecht nicht zu den unabhängigen Einflussfaktoren für das Auftreten einer Harnwegsinfektion werten. Die unabhängigen Prädiktoren, die sie fanden, waren das erhöhte Alter, die Anlage eines Blasendauerkatheters

und die Schwere des neurologischen Defizits. Das Vorhandensein eines Blasenverweilkatheters, der an sich schon als Eintrittspforte von einer bakteriellen Besiedlung zu werten ist, wurde in unserer Arbeit jedoch nicht erhoben. Somit lässt sich nicht eruieren in welchem Ausmaß der Blasenverweilkatheter zum Auftreten eines Harnwegsinfektes beigetragen hat.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es beim weiblichen Geschlecht nach einem ischämischen Schlaganfall signifikant häufiger zum Auftreten einer Harnwegsinfektion kommt, als zum Auftreten einer anderen Infektion, z.B. einer Pneumonie. Damit gilt das weibliche Geschlecht als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten eines Harnwegsinfektes nach einem ischämischen Schlaganfall.

#### 6.6. Zusammenhang zwischen der Schwere des neurologischen Defizites und dem Auftreten einer Infektion nach ischämischen Schlaganfall

Die Schwere des neurologischen Defizites, welche mit Hilfe des NIHSS quantifiziert wurde, hatte einen Einfluss auf die Entwicklung von Infektionen nach einem ischämischen Schlaganfall. Je ausgeprägter das neurologische Defizit des Patienten war, desto höher war auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Infektion.

Ein ähnliches Ergebnis fand sich in der Arbeit von Wartenberg et al. (2011). Auch hier erwies sich ein höherer NIHSS als ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung einer Infektion nach einem ischämischen Schlaganfall. Ebenso fand sich bei Friedant et al. (2015), dass Patienten, die eine postischämische Infektion entwickelten älter waren, häufiger an einem Diabetes mellitus erkrankt waren und im Schnitt einen höheren NIHSS hatten. Ergänzend dazu beschrieben Salat et al. (2013), dass Patienten mit einer Infektion zum Entlassungszeitpunkt ein schlechten neurologischen Status haben. Die Arbeit von Finlayson et al. (2011) zeigte sogar, dass die Schwere des neurologischen Defizits der Faktor mit der stärksten Assoziation zur Entwicklung einer Pneumonie ist.

Es erfolgte, wie bereits erwähnt, ausschließlich eine Erhebung des NIHSS zur Beurteilung des neurologischen Defizits. In der Literatur findet sich jedoch unter anderem die Arbeit von

Goldie et al. (2014). Diese beschreibt, dass verschiedene neurologische Scores wider Erwarten deutlich miteinander korrelieren.

Ferner fand sich in dem Review von den Kollegen um Westendorp et al. (2011), dass die Raten der Harnwegsinfekte und der Pneumonien in Studien mit schwereren Schlaganfällen höher waren.

Somit lässt sich, ebenfalls unterstützt durch die aktuelle Literatur, unterstreichen, dass ein schweres neurologisches Defizit mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Infektionen verbunden ist.

Die Entwicklung einer Infektion wiederum erwies sich als ein Risikofaktor bezüglich der Mortalität. Zu einem ähnlichem Ergebnis kamen Popovic et al. (2013).

Die Arbeit von Heikinheimo et al. (2013) erbrachte, dass Infektionen nach einem Schlaganfall mit einer erhöhten Spätmortalität verbunden sind.

## 7. Schlussfolgerung

Komplikationen sind nach einem Schlaganfall häufig. Sie führen zu längeren Liegezeiten, erhöhtem Therapieaufwand und damit verbundenen Kostenanstieg sowie einem schlechterem Outcome. Unter den Komplikationen sind die Infektionen nach Schlaganfall am häufigsten vertreten. In den letzten Jahren rücken somit nun zunehmend die Ursachen, Wirkmechanismen und Risikofaktoren entzündlicher Komplikationen, wie Pneumonien oder Harnwegsinfekte, in den Fokus der Forschung.

In dieser Arbeit zeigte sich, dass eine generelle prophylaktische Antibiotikatherapie weiterhin nicht zu empfehlen ist. Die Häufigkeiten der, im Datensatz ermittelten Infektionen nach Schlaganfällen bewegen sich im Rahmen der bislang publizierten Größenordnungen. In Zusammenschau der Ergebnisse wurde allerdings deutlich, dass eine engmaschige Überwachung und eine gegebenenfalls niedrighwellige weitere Diagnostik bei Patienten mit großen ( $>1/3$  Mediaterritorium), mit rechtshirnigen Infarkten sowie deutlicher neurologischer Beeinträchtigung sinnvoll wäre, um das Auftreten von Infektionen frühzeitig zu erkennen bzw. zu verhindern. Insbesondere bei Frauen erscheint ein engmaschiges Screening auf Harnwegsinfekte wünschenswert, da sich hier ein signifikanter Zusammenhang zeigte.

Allerdings sollte die Aussagekraft dieser retrospektiven Arbeit nicht überschätzt werden. Die Teststärke ist zwar ausreichend groß, jedoch sollte eine anschließende prospektive Studie, wenn möglich, mit einer noch größeren Fallzahl arbeiten, um die Ergebnisse dieser Arbeit aussagekräftig zu bestätigen oder zu widerlegen. Auch wäre eine Abstufung bei der Ausdehnung des Hirninfarktes auf mehr als zwei Kategorien sinnvoll. So ließe sich, zum Beispiel anhand der Ausdehnung des Versorgungsgebietes der ACM in kleinere ( $<1/3$  des Versorgungsgebietes der ACM), mittlere ( $>1/3$  aber  $<2/3$  des Versorgungsgebietes der ACM) und ausgedehnte ( $>2/3$  des Versorgungsgebietes der ACM) Infarkte unterteilen. Hierfür wäre ein standardisiertes bildgebendes Verfahren zur Messung des Infarktolumens wünschenswert. Dies könnte eine differenziertere statistische Analyse ermöglichen. Ebenso wichtig wäre eine genauere Untersuchung der pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen rechtsseitigen Hirninfarkten und dem Auftreten von Infektionen. Da dieses Ergebnis weitere interessante Arbeiten nach sich ziehen könnte, sollte es zunächst fundiert untersucht und geprüft werden. Auch die Definitionskriterien für die, in der Studie untersuchten,

Infektionen könnte erneut geprüft und im Falle der HWI und der inflammatorischen Reaktion überarbeitet werden. Ebenfalls interessant wäre eine zeitliche Unterteilung der Infektionen in früher und später auftretende Infektionen. Damit ließe sich die zeitliche Komponente der Infektionsentwicklung darstellen. Auch die Aufnahme der Einjahresmortalität in die zu untersuchenden Parameter könnte weitere Aufschlüsse über den Verlauf des Schlaganfallpatienten liefern.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Ackermann H, Schönle P, Fries W, al. e. 2008. Multiprofessionelle neurologische Rehabilitation Stuttgart: Thieme.
2. Aichner F. 2009. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Stuttgart: Thieme-Verlag.
3. Aslanyan S, Weir CJ, Diener HC, Kaste M, Lees KR, Committee GIS, Investigators. 2004. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial. *Eur J Neurol*, 11 (1):49-53.
4. Bijani B, Mozhdehipanah H, Jahanihashemi H, Azizi S. 2014. The impact of pneumonia on hospital stay among patients hospitalized for acute stroke. *Neurosciences (Riyadh)*, 19 (2):118-123.
5. Bonita R. 1992. Epidemiology of stroke. *Lancet*, 339 (8789):342-344.
6. Boss N. 1991. Roche Lexikon Medizin München, Wien, Baltimore: Hoffmann-La Roche AG und Urban & Schwarzenberg.
7. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. 1989. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*, 20 (7):864-870.
8. Bundesamt S. 2013. Gesundheit Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
9. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation. 1998/2008. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation. Frankfurt/Main: Arbeitshilfe für die Rehabilitation von Schlaganfallpatienten
10. Castillo J, Davalos A, Marrugat J, Noya M. 1998. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke*, 29 (12):2455-2460.
11. Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Gomez-Choco M, Torres F, Planas AM. 2007. Catecholamines, infection, and death in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*, 252 (1):29-35.
12. Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J. 2005. The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke*, 36 (7):1495-1500.
13. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. 1996. Complications after acute stroke. *Stroke*, 27 (3):415-420.
14. Diener H. 2012. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag.
15. Elkind MS, Ramakrishnan P, Moon YP, Boden-Albala B, Liu KM, Spitalnik SL, Rundek T, Sacco RL, Paik MC. 2010. Infectious burden and risk of stroke: the northern Manhattan study. *Arch Neurol*, 67 (1):33-38.
16. Emsley HC, Hopkins SJ. 2008. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol*, 7 (4):341-353.
17. Endres M, Diener H, Röther J, Behnke M. 2015. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke [www.dgn.org](http://www.dgn.org)
18. [www.awmf.org](http://www.awmf.org): Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft 2015.
19. Ersoz M, Ulusoy H, Oktar MA, Akyuz M. 2007. Urinary tract infection and bacteriuria in stroke patients: frequencies, pathogen microorganisms, and risk factors. *Am J Phys Med Rehabil*, 86 (9):734-741.
20. Finlayson O, Kapral M, Hall R, Asllani E, Selchen D, Saposnik G, Canadian Stroke N, Stroke Outcome Research Canada Working G. 2011. Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke. *Neurology*, 77 (14):1338-1345.

21. Friedant AJ, Gouse BM, Boehme AK, Siegler JE, Albright KC, Monlezun DJ, George AJ, Beasley TM, Martin-Schild S. 2015. A simple prediction score for developing a hospital-acquired infection after acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 24 (3):680-686.
22. Frisina PG, Kutlik AM, Barrett AM. 2013. Left-sided brain injury associated with more hospital-acquired infections during inpatient rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*, 94 (3):516-521.
23. Goldie FC, Fulton RL, Frank B, Lees KR, Collaboration V. 2014. Interdependence of stroke outcome scales: reliable estimates from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Int J Stroke*, 9 (3):328-332.
24. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA, American Heart Association Stroke C, Council on Cardiovascular N, Council on E, Prevention, Council for High Blood Pressure R, Council on Peripheral Vascular D, Interdisciplinary Council on Quality of C, Outcomes R. 2011. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42 (2):517-584.
25. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, Investigators E. 2008. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 359 (13):1317-1329.
26. Hamidon BB, Raymond AA, Norlinah MI, Jefferelli SB. 2003. The predictors of early infection after an acute ischaemic stroke. *Singapore Med J*, 44 (7):344-346.
27. Harms H, Reimnitz P, Bohner G, Werich T, Klingebiel R, Meisel C, Meisel A. 2011. Influence of stroke localization on autonomic activation, immunodepression, and post-stroke infection. *Cerebrovasc Dis*, 32 (6):552-560.
28. Harms H, Prass K, Meisel C, Klehmet J, Rogge W, Drenckhahn C, Gohler J, Bereswill S, Gobel U, Wernecke KD, Wolf T, Arnold G, Halle E, Volk HD, Dirnagl U, Meisel A. 2008. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 3 (5):e2158.
29. Heikinheimo T, Broman J, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T, Putaala J. 2013. Preceding and poststroke infections in young adults with first-ever ischemic stroke: effect on short-term and long-term outcomes. *Stroke*, 44 (12):3331-3337.
30. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RW, Rother J, Buecker-Nott HJ, Berger K, German Stroke Registers Study G. 2004. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Arch Intern Med*, 164 (16):1761-1768.
31. Heuschmann PU, BO, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K. 2010. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 37 (7):333– 340.
32. Hilker R, Poetter C, Findeisen N, Sobesky J, Jacobs A, Neveling M, Heiss WD. 2003. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke*, 34 (4):975-981.
33. Hufeland C. 1838. *Enchiridion medicum oder Anleitung zur medizinischen Praxis*. Vierte Auflage Aufl. Berlin: Jonas Verlagsbuchhandlung.
34. Hug A, Dalpke A, Wiczorek N, Giese T, Lorenz A, Auffarth G, Liesz A, Veltkamp R. 2009. Infarct volume is a major determiner of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection. *Stroke*, 40 (10):3226-3232.

35. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, Faught RE, Jr., Haley EC, Jr. 1998. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke*, 29 (2):447-453.
36. Karow T, Lang-Roth R. 2005. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis*. 13. Auflage Aufl. Pulheim: Karow/Lang.
37. Kemmling A, Lev MH, Payabvash S, Betensky RA, Qian J, Masrur S, Schwamm LH. 2013. Hospital acquired pneumonia is linked to right hemispheric peri-insular stroke. *PLoS One*, 8 (8):e71141.
38. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A. 2007. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis*, 23 (2-3):231-241.
39. Klehmet J, Harms H, Richter M, Prass K, Volk HD, Dirnagl U, Meisel A, Meisel C. 2009. Stroke-induced immunodepression and post-stroke infections: lessons from the preventive antibacterial therapy in stroke trial. *Neuroscience*, 158 (3):1184-1193.
40. Koch HJ, Uyanik G, Bogdahn U, Ickenstein GW. 2006. Relation between laterality and immune response after acute cerebral ischemia. *Neuroimmunomodulation*, 13 (1):8-12.
41. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR. 1998. A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke*, 29 (12):2501-2506.
42. Kong KH, Young S. 2000. Incidence and outcome of poststroke urinary retention: a prospective study. *Arch Phys Med Rehabil*, 81 (11):1464-1467.
43. Kopp IM, W.; Lorenz, W. 2003. 8. Rundbrief: Die zentrale Rolle von Outcome in Leitlinien und Disease-Management Programmen
44. Kwan J, Hand P. 2007. Infection after acute stroke is associated with poor short-term outcome. *Acta Neurol Scand*, 115 (5):331-338.
45. Lampl Y, Boaz M, Gilad R, Lorberboym M, Dabby R, Rapoport A, Anca-Hershkowitz M, Sadeh M. 2007. Minocycline treatment in acute stroke: an open-label, evaluator-blinded study. *Neurology*, 69 (14):1404-1410.
46. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G. 2000. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke*, 31 (6):1223-1229.
47. Matsumura T, Mitani Y, Oki Y, Fujimoto Y, Ishikawa A. 2014. [Risk factors for the onset of aspiration pneumonia among stroke patients in the recovery stage]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 51 (4):364-368.
48. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. 2005. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci*, 6 (10):775-786.
49. Mergenthaler P, Dirnagl U, Meisel A. 2004. Pathophysiology of stroke: lessons from animal models. *Metab Brain Dis*, 19 (3-4):151-167.
50. Meyer S, Strittmatter M, Fischer C, Georg T, Schmitz B. 2004. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. *Neuroreport*, 15 (2):357-361.
51. Minnerup J, Wersching H, Brokinkel B, Dziewas R, Heuschmann PU, Nabavi DG, Ringelstein EB, Schabitz WR, Ritter MA. 2010. The impact of lesion location and lesion size on poststroke infection frequency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81 (2):198-202.

52. Peters E, Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A. 2010. [Demographic change and disease rates: a projection until 2050]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 53 (5):417-426.
53. Poeck KH, W. 2006. *Neurologie*. 12. Auflage Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
54. Popovic N, Stefanovic-Budimkic M, Mitrovic N, Urosevic A, Milosevic B, Pelemis M, Jevtovic D, Beslac-Bumbasirevic L, Jovanovic D. 2013. The frequency of poststroke infections and their impact on early stroke outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 22 (4):424-429.
55. Prass K, Braun JS, Dirnagl U, Meisel C, Meisel A. 2006. Stroke propagates bacterial aspiration to pneumonia in a model of cerebral ischemia. *Stroke*, 37 (10):2607-2612.
56. Prass K, Meisel C, Hoflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, Ruscher K, Victorov IV, Priller J, Dirnagl U, Volk HD, Meisel A. 2003. 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*, 198 (5):725-736.
57. Pschyrembel W, Dornblüth O, Zink C. 1986. *Pschyrembel klinisches Wörterbuch: Mit klinischen Syndromen und Nomina Anatomica*. De Gruyter.
58. Reid JM, Dai D, Gubitz GJ, Kapral MK, Christian C, Phillips SJ. 2008. Gender differences in stroke examined in a 10-year cohort of patients admitted to a Canadian teaching hospital. *Stroke*, 39 (4):1090-1095.
59. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Grundling M, John S, Kern W, Kreymann G, Kruger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stuber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T, German Sepsis S, German Interdisciplinary Association of Intensive C, Emergency M. 2010. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci*, 8:Doc14.
60. Rohkamm R. 1999. *Taschenatlas Neurologie*. 2. Auflage Aufl. Stuttgart, New York:: Thieme –Verlag.
61. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T, American Heart A, American Stroke Association Council on S, Council on Cardiovascular R, Intervention, American Academy of N. 2006. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 37 (2):577-617.
62. Salat D, Penalba A, Garcia-Berrocso T, Campos-Martorell M, Flores A, Pagola J, Bustamante A, Quintana M, Giralt D, Molina C, Alvarez-Sabin J, Montaner J. 2013. Immunological biomarkers improve the accuracy of clinical risk models of infection in the acute phase of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 35 (3):220-227.
63. Schuntermann MF. 2005. The implementation of the International Classification of Functioning, Disability and Health in Germany: experiences and problems. *Int J Rehabil Res*, 28 (2):93-102.

64. Schupp W, Ackermann H. 2000. Konzept der Behandlungs- und Rehabilitationskette nach Schlaganfall (Neurologisches Phasen-Modell). *Z Allgemeinmed*, 76:173–177.
65. Schwarz S, Al-Shajlawi F, Sick C, Meairs S, Hennerici MG. 2008. 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*, 39 (4):1220-1227.
66. Smithard DG, O'Neill PA, Parks C, Morris J. 1996. Complications and outcome after acute stroke. Does dysphagia matter? *Stroke*, 27 (7):1200-1204.
67. Sobesky J. 2009. Akutversorgung des ischämischen Schlaganfalls. *Internist*, 50: :1218-1226.
68. Stott DJ, Falconer A, Miller H, Tilston JC, Langhorne P. 2009. Urinary tract infection after stroke. *QJM*, 102 (4):243-249.
69. Tirschwell DL, Kukull WA, Longstreth WT, Jr. 1999. Medical complications of ischemic stroke and length of hospital stay: experience in Seattle, Washington. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 8 (5):336-343.
70. Urra X, Cervera A, Obach V, Climent N, Planas AM, Chamorro A. 2009. Monocytes are major players in the prognosis and risk of infection after acute stroke. *Stroke*, 40 (4):1262-1268.
71. Vargas M, Horcajada JP, Obach V, Revilla M, Cervera A, Torres F, Planas AM, Mensa J, Chamorro A. 2006. Clinical consequences of infection in patients with acute stroke: is it prime time for further antibiotic trials? *Stroke*, 37 (2):461-465.
72. Vermeij FH, Scholte op Reimer WJ, de Man P, van Oostenbrugge RJ, Franke CL, de Jong G, de Kort PL, Dippel DW, Netherlands Stroke Survey I. 2009. Stroke-associated infection is an independent risk factor for poor outcome after acute ischemic stroke: data from the Netherlands Stroke Survey. *Cerebrovasc Dis*, 27 (5):465-471.
73. Walter U, Knoblich R, Steinhagen V, Donat M, Benecke R, Kloth A. 2007. Predictors of pneumonia in acute stroke patients admitted to a neurological intensive care unit. *J Neurol*, 254 (10):1323-1329.
74. Walter U, Kolbaske S, Patejdl R, Steinhagen V, Abu-Mugheisib M, Grossmann A, Zingler C, Benecke R. 2013. Insular stroke is associated with acute sympathetic hyperactivation and immunodepression. *Eur J Neurol*, 20 (1):153-159.
75. Wartenberg KE, Stoll A, Funk A, Meyer A, Schmidt JM, Berrouschot J. 2011. Infection after acute ischemic stroke: risk factors, biomarkers, and outcome. *Stroke Res Treat*, 2011:830614.
76. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkgraaf MG, van de Beek D. 2011. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*, 11:110.
77. Zhang Y, Chapman AM, Plested M, Jackson D, Purroy F. 2012. The Incidence, Prevalence, and Mortality of Stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: A Literature Review. *Stroke Res Treat*, 2012:436125.