

Aus dem Institut für klinische Chemie
(Direktor: Prof. Dr. med. Ralf Junker)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Bedeutung genetischer thrombophiler Anlagevarianten/
Risikofaktoren für die Erstmanifestation eines Schlaganfalls im
Neugeborenenalter und für den neurologischen Verlauf und/
oder thromboembolische Rezidive nach Schlaganfall im
Neugeborenenalter – eine systematische Übersicht mit
Metaanalyse**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Tido Bajorat
aus Preetz

Kiel (2019)

1. Berichterstatter*in: Prof. Dr. Ralf Junker, Institut für Klinische Chemie
2. Berichterstatter*in: Prof. Dr. Christel Eckmann-Scholz, Klinik für
Gynäkologie und Geburtshilfe

Tag der mündlichen Prüfung: 02.12.2020

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 04.09.2020

gez.: PD Dr. med. Frank Leypoldt

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhalt

Glossarium	III
1 Einleitung	1
1.1 Studienziel	1
1.2 Thrombose und Thromboembolie im Kindesalter	1
1.2.1 Hämostaseologie und Hämostase	1
1.2.2 Definition Thrombose und Thromboembolie	1
1.2.3 Epidemiologie	2
1.2.4 Lokalisation venöser Thromboembolien	3
1.3 Thrombophile Risikofaktoren	4
1.3.1 Antiphospholipidsyndrom	4
1.4 Hereditäre Thrombophilie	5
1.4.1 Faktor-V-Leiden-Mutation und APC-Resistenz	5
1.4.2 Prothrombin G20210A Mutation	5
1.4.3 Antithrombin-Mangel	6
1.4.4 Protein C-Mangel	6
1.4.5 Protein S-Mangel	7
1.4.6 MTHFR-Polymorphismus und Homocysteinstoffwechsel	7
1.4.7 Lipoprotein(a)	7
1.4.8 Persistierende Faktor VIII Erhöhung	8
1.4.9 Blutgruppe	8
1.4.10 Geschlecht	8
1.5 Neonataler Schlaganfall	8
1.5.1 Allgemeine Definition des Schlaganfalls	8
1.5.2 Epidemiologie des kindlichen Schlaganfalls/ AIS	8
1.5.3 Klinik	9

1.5.4	Ätiologie, Diagnostik und Risikofaktoren.....	9
1.5.5	Fragestellung der Arbeit.....	10
2	Methoden.....	11
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	11
2.2	Suchstrategien.....	12
2.3	Datenextraktion.....	13
2.4	Fehlende Daten.....	13
2.5	Statistische Analysen.....	13
3	Ergebnisse.....	15
3.1	Deskriptive Analyse der Erstmanifestation eines neonatalen Schlaganfalls.....	15
3.2	Metaanalyse Erstmanifestation Thrombophilie und neonataler AIS.....	19
3.3	Deskriptive Analyse Langzeitverlauf nach neonatalem Schlaganfall.....	23
4	Diskussion.....	25
5	Zusammenfassung.....	29
6	Literaturverzeichnis.....	31
	Danksagung.....	36
	Veröffentlichungen.....	37

Glossarium

AIS: Arterial ischemic stroke, ischämischer Schlaganfall

APC: Aktiviertes Protein C

APC-Resistenz: Resistenz gegen aktiviertes Protein C

APS: Antiphospholipidsyndrom

AT: Antithrombin

F: Faktor

Forest-Plot: Darstellung der Ergebnisse einer Metaanalyse von mehreren Studien

Funnel-Plot: Trichtergrafik, Trichterdiagramm zur Überprüfung eines Publikationsbias

Gepoolte Daten: Zusammengeführte Daten verschiedener Studien

IT: Inherited thrombophilia, thrombophile Anlagevarianten/ Genotypen/ Polymorphismen

KI: Konfidenzintervall

MRA: Magnetresonanz Angiographie

MTHFR: Methylentetrahydrofolatreduktase

OR: Odds Ratio

Outcome: Therapieverlauf, Langzeitverlauf, Therapieergebnis

Publikationsbias: Publikationsverzerrung

Review: Systematische Übersicht

Screening: Systematische Untersuchung/ Suche nach Krankheitsfaktoren

Stroke: Schlaganfall

Thrombus: Blutgerinnsel

Thrombose: Gefäßverschluss durch ein lokales Blutgerinnsel

Thromboembolie: Gefäßverschluss durch ein eingeschwemmtes Blutgerinnsel

TIA: Transitorische ischämische Attacke

1 Einleitung

1.1 Studienziel

In dieser Arbeit soll eine systematische Übersicht (Review) mit Metaanalyse durchgeführt werden, um den Zusammenhang thrombophiler Risikofaktoren mit dem Krankheitsbild des neonatalen thromboembolischen Schlaganfalls zu untersuchen.

1.2 Thrombose und Thromboembolie im Kindesalter

1.2.1 Hämostaseologie und Hämostase

Die Hämostaseologie untersucht die Mechanismen der Hämostase bzw. Blutstillung und ihrer Störungen. Der Begriff geht auf Rudolf Marx (1957) zurück.

Die Prozesse der Hämostase sollen einerseits die kontinuierliche Strömung des flüssigen Blutes und andererseits den übermäßigen Blutverlust nach Verletzungen verhindern. Dieses wird durch ein fein abgestimmtes Gleichgewicht zwischen körpereigenen Faktoren der Blutstillung und Antikoagulation gewährleistet (Barthels 2011).

1.2.2 Definition Thrombose und Thromboembolie

Bei einer Thrombose handelt es sich um einen krankhaften Prozess mit Bildung eines lokalen Blutgerinnsels (Thrombus) im Gefäßsystem, das zum partiellen oder kompletten Verschluss eines Gefäßes führt. In der Folge ist der Ab- oder Zufluss des Blutes in der entsprechenden Körperregion gestört (Haarbeck et al. 2009). Die klinischen Symptome sind vom Ort des Auftretens im Gefäßsystem abhängig. Es lassen sich venöse von arteriellen und kardialen Thrombosen abgrenzen.

Bei einer Thromboembolie kommt es zum Verschluss eines Blutgefäßes durch thrombotisches Material, welches durch den Blutstrom eingeschwemmt wird, nachdem es sich an einer anderen Stelle gebildet und dort abgelöst hat. Ein typisches Beispiel ist die Lungenarterienembolie, bei der meist thrombotisches Material einer tiefen Beinvenenthrombose über den rechten Herzventrikel in die Lungenstrombahn geschwemmt wird.

Zur Virchow Trias (Rudolf Virchow 1856) für die Entstehung einer venösen Thrombose gehören grundsätzlich drei Ursachen: Erstens Schäden der Gefäßwand (Endothel), zweitens verlangsamter Blutfluss und drittens erhöhte Gerinnungsneigung (Hyperkoagulabilität).

1.2.3 Epidemiologie

Das Auftreten von Venenthrombosen ist stark abhängig vom Lebensalter. Die Inzidenz einer ersten Venenthrombose in der allgemeinen Bevölkerung liegt bei 1:1.000 pro Jahr. Die Häufigkeit steigt mit zunehmendem Alter an: Unter 45 Jahre liegt die Grundrate bei 1:10.000 pro Jahr und nimmt über 1:1.000 auf bis zu etwa 1:100 bei über 60-Jährigen zu (Willeke et al. 2002).

Venenthrombosen im Kindesalter sind selten und treten etwa 100-fach seltener als bei Erwachsenen auf. In der Kindheit finden sich venöse und arterielle Gefäßverschlüsse am häufigsten bei Neugeborenen und Teenagern mit unterschiedlichen Lokalisationen (Speer 2019).

1.2.4 Lokalisation venöser Thromboembolien

Beim Neugeborenen kommen Nierenvenenthrombosen und Hirninfarkte vor, bei Jugendlichen finden sich Unterschenkel- und Becken-Beinvenen-Thrombosen. Eine Sonderform eines thromboembolischen Ereignisses ist der perinatale/ neonatale Schlaganfall. Ein offenes Foramen ovale ermöglicht durch einen Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene die Passage von Thromben aus dem Körperkreislauf in die arterielle Strombahn des Körpers, so dass es zum Hirninfarkt kommen kann, siehe Abbildung 1 (Parker et al. 2002; Speer 2019).

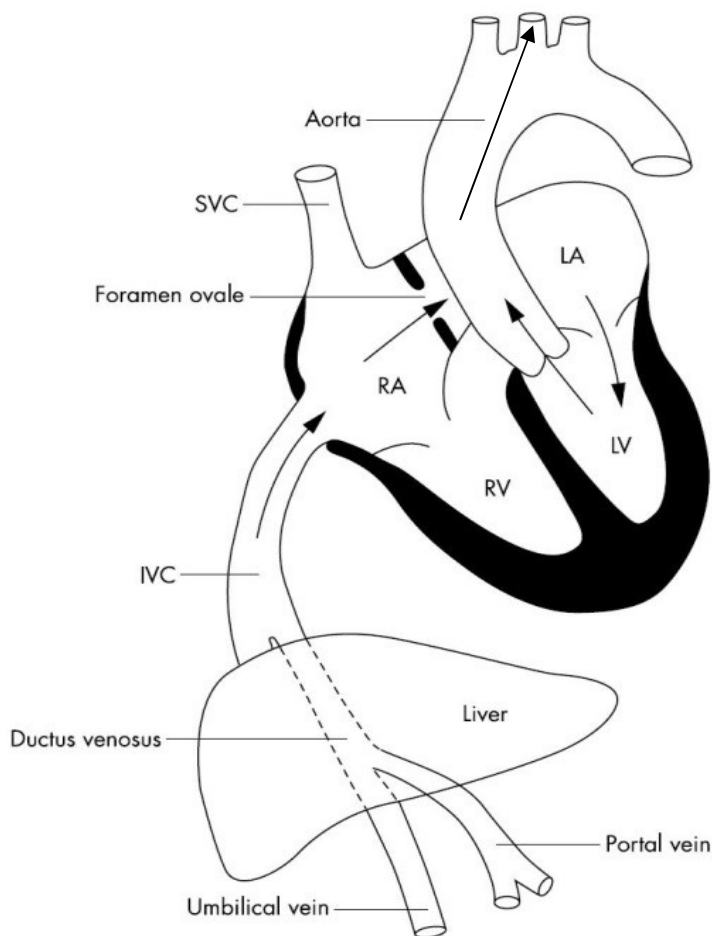


Abbildung 1: Normaler fetaler Blutkreislauf. Thrombotisches Material aus der Pfortader (Portal vein) kann durch ein offenes Foramen ovale von der rechten Herzseite in den systemischen Kreislauf und über die Aorta z.B. in die linke Art. carotis embolisieren, so dass ein Schlaganfall resultiert (siehe Pfeilverlauf)

modifiziert nach Parker et al. 2002, BMJ Publishing Group Ltd (licence to re-use Nr. 4712520781073)

IVC = V. cava inferior; SVC = V. cava superior;

RA = Rechtes Atrium; LA = Linkes Atrium; RV = Rechter Ventrikel; LV = Linker Ventrikel

1.3 Thrombophile Risikofaktoren

Bei der Thrombose handelt es sich in aller Regel um eine multikausale Erkrankung, da meist mehrere Risikofaktoren zusammenwirken und das Gleichgewicht von Pro- und Antikoagulation stören, so dass es zur Gerinnselbildung kommt (Pötzsch u. Madlener 2010).

Bei einer Thrombophilie ist die Neigung zur Bildung einer Thrombose erhöht. Man unterscheidet erbliche und erworbene thrombophile Risikofaktoren.

Bei den erworbenen Risikofaktoren im Neugeborenenalter handelt es sich meist um systemische Erkrankungen wie Infektions- und Durchfallerkrankungen, kardiale, nephrologische oder maligne Erkrankungen, die sekundär eine Thromboembolie nach sich ziehen. Risiken entstehen auch durch Operationen und Interventionen wie Anlage eines zentralen Venenkatheters. Problematisch sind bestimmte Medikamente wie z.B. Kortison, Fehlernährung und Immobilisierung.

Peripartale Risiken sind Schwangerschaftsdiabetes der Mutter, Gestosen, Sauerstoffmangel unter der Geburt, Frühgeburtlichkeit und Infektionen nach der Geburt (Kosch et al. 2000).

Jenseits der Neugeborenenperiode kommen zu den erworbenen Faktoren noch weitere Faktoren hinzu: Höheres Lebensalter, Übergewicht, zurückliegende Thrombose, Operation, Trauma, zentraler Venenkatheter, Immobilisation bei langen Reisen, Bettlägerigkeit oder Lähmungen, Tumorerkrankung, akute interne Erkrankung, chronisch entzündliche Darmerkrankung, Schwangerschaft und Wochenbett, orale östrogenhaltige Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, Chemotherapie (Pötzsch u. Madlener 2010).

1.3.1 Antiphospholipidsyndrom

Das Antiphospholipidsyndrom (APS) ist eine Autoimmunerkrankung und gehört zu den erworbenen Thrombophilien. Es treten arterielle oder venöse Thrombosen und vaskuläre Schwangerschaftskomplikationen auf. Die Diagnose eines Antiphospholipidsyndroms erfordert den gleichzeitigen Nachweis von persistierenden Antiphospholipid-Antikörpern (Lupusantikoagulanz, Anti-Beta2-Glycoprotein-Antikörper und/ oder Anti-Cardiolipin-Antikörper) mit den genannten klinischen Ereignissen [Revised Sapporo criteria for classification of the antiphospholipid syndrome, (Miyakis et al. 2006)]. Man unterscheidet ein primäres APS von sekundären Formen mit Assoziationen zu anderen Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematosus. Es lassen sich auch Antiphospholipid-Antikörper beim Gesunden ohne thromboembolische Ereignisse nachweisen, in diesem Fall liegt kein APS vor (Garcia u. Erkan 2018).

1.4 Hereditäre Thrombophilie

Eine hereditäre bzw. primäre Thrombophilie ist die genetisch determinierte Neigung zu Thromboembolien (Lane et al. 1996). Die primäre Thrombophilie führt zu einer vermehrten Empfänglichkeit für Thrombosen meist durch das Zusammenwirken mit weiteren Risikofaktoren. Bei etwa der Hälfte aller Patienten mit einer venösen Thrombose lässt sich eine hereditäre Thrombophilie nachweisen (Willeke et al. 2002).

Thrombophilien lassen sich in milde und schwere Formen einteilen, je nachdem ob der thrombophile Defekt ein niedriges oder hohes Risiko für die Entwicklung einer Venenthrombose bedeutet. In einer retrospektiven Kohortenstudie lag das jährliche Risiko einer ersten Venenthrombose mit einer milden Thrombophilie zwischen 0,3% und 0,5% und bei einer schweren Thrombophilie zwischen 1,5% und 1,9%, d.h. entsprechend 3- bis 5-fach (mild) und 15- bis 19-fach (schwer) zur Grundrate in der Allgemeinbevölkerung (Lijfering et al. 2009).

1.4.1 Faktor-V-Leiden-Mutation und APC-Resistenz

Eine APC-Resistenz (Resistenz gegen aktiviertes Protein C) aufgrund einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation ist die primäre Thrombophilie mit der größten Häufigkeit. Die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation kommt bei ca. 5-8% der kaukasischen Bevölkerung vor (Pötzsch u. Madlener 2010). In der Leiden Thrombophilia Study fand sich bei 21% der Patienten mit Venenthrombose eine APC-Resistenz im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 5% (van der Meer et al. 1997). Das Risiko für eine erste Venenthrombose bei Vorliegen der Faktor-V-Leiden-Mutation war in der heterozygoten Ausprägung 8-fach (milde Thrombophilie) und in der homozygoten Ausprägung bis 80-fach (schwere Thrombophilie) erhöht (van der Meer et al. 1997). Der Gerinnungsinhibitor APC (aktiviertes Protein C) spaltet zusammen mit seinem Kofaktor Protein S die aktivierten Gerinnungsfaktoren V und VIII und hemmt so die aktivierte plasmatische Gerinnung. Bei der Faktor-V-Leiden-Mutation (Faktor V G1691A Mutation) findet sich eine Punktmutation (Glutamin zu Arginin) an Position 1691 im Faktor-V-Gen. Der durch diese Mutation exprimierte strukturell veränderte Faktor wird Faktor V Leiden genannt. In seiner aktivierten Form wird der Faktor V Leiden durch aktiviertes Protein C (APC) langsamer gespalten und inaktiviert, weil die molekulare Spaltstelle für das APC schlechter zugänglich ist.

1.4.2 Prothrombin G20210A Mutation

Die heterozygote Prothrombinmutation ist die zweithäufigste primäre Thrombophilie und kommt mit einer Prävalenz von 1-2% in der Bevölkerung Nord- und Zentraleuropas vor. Diese Mutation kann bei 5-10% der Patienten mit Thrombose bzw. Thromboembolie nachgewiesen

werden. Durch die Mutation entsteht ein ca. 3-fach erhöhtes, also mildes Risiko für eine erste Venenthrombose. Treten Prothrombinmutation und Faktor-V-Leiden-Mutation gemeinsam auf, steigt das Risiko für eine erste Venenthrombose auf das 20-fache und das Rezidivrisiko auf das 4-fache. Bei der Mutation handelt es sich um eine Punktmutation in der 3' nicht-translatierten Region des Prothrombingens (Glutamin zu Arginin an Position 20210; Poort 1996). Es resultieren erhöhte Spiegel von Prothrombin (Gerinnungsfaktor II) (Pötzsch u. Madlener 2010).

1.4.3 Antithrombin-Mangel

Der angeborene heterozygote Antithrombin-Mangel ist selten mit bis zu 1% der Patienten mit einer ersten Venenthrombose. Beim heterozygoten Antithrombinmangel handelt es sich um eine schwere Thrombophilie, da ein bis zu 50-fach erhöhtes Risiko für eine erste Venenthrombose und für ein Rezidiv besteht (Lindhoff-Last et al. 2008). Bei betroffenen Patienten treten am häufigsten Thrombosen in den Bein- und Beckenvenen auf, in der Hälfte der Fälle kommt es zu Lungenarterienembolien (Pötzsch u. Madlener 2010). Antithrombin (AT) gehört zu den Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung. Heparin beschleunigt die Wirkung von Antithrombin bis zu 1000-fach. Antithrombin bindet irreversibel u.a. an Thrombin (Faktor IIa) und Faktor Xa und hemmt den Ablauf der Gerinnungskaskade auf diese Weise. Faktor IIa und Xa werden bei chromogenen Labortesten genutzt, um die Antithrombinaktivität indirekt zu messen. Durch Messung von Aktivität im chromogenen und Antigen im immunologischen Labortest lassen sich meist der quantitative (Typ 1) vom qualitativen (Typ 2) Mangel unterscheiden, eine molekulargenetische Untersuchung kann hier zur Bestätigung genutzt werden.

1.4.4 Protein C-Mangel

Der angeborene heterozygote Protein C-Mangel ist eine seltene, aber schwere Thrombophilie. Er findet sich bei bis zu 5% bei Patienten mit einer ersten Venenthrombose. Personen mit heterozygotem Protein C-Mangel haben ein bis zu 15-fach erhöhtes Risiko für eine erste Venenthrombose (Lindhoff-Last et al. 2008). Es entstehen Bein- oder Beckenvenenthrombosen, Lungenarterienembolien, zerebrale Venenthrombosen sowie selten aber charakteristisch auch Mesenterialvenenthrombosen. Bei homozygot betroffenen Neugeborenen liegt eine schwere Thromboseneigung vor, klinisch charakteristisch ist hier das Auftreten einer Purpura fulminans direkt nach der Geburt (Pötzsch u. Madlener 2010). Das aktivierte Protein C wirkt im Komplex mit Protein S bei der Inaktivierung von Faktor Va und

VIIIa, siehe oben bei 1.4.1 APC-Resistenz. Auch beim Protein C-Mangel unterscheidet man zwischen einem quantitativen (Typ 1) und einem qualitativen Mangel (Typ 2).

1.4.5 Protein S-Mangel

Der angeborene heterozygote Protein S-Mangel ist ebenfalls eine seltene und schwere Thrombophilie. Der Defekt lässt sich bei bis zu 4% der Patienten mit erster Venenthrombose nachweisen. Das relative Risiko für eine erste Venenthrombose ist bis zu 11-fach höher als in der vergleichbaren Allgemeinbevölkerung (Lindhoff-Last et al. 2008). Protein S ist Kofaktor von aktiviertem Protein C bei der Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa. In der Labordiagnostik wird zum Ausschluss eines Protein S-Mangels ein funktioneller Test angewandt, um quantitative von qualitativen Defekten zu unterscheiden.

1.4.6 MTHFR-Polymorphismus und Homocysteinestoffwechsel

Erhöhte Blutspiegel von Homocystein haben eine grenzwertige Odds-Ratio für venöse Thrombosen zwischen 1,5 und 2,0. Gering ausgeprägt findet sich eine Hyperhomocysteinämie bei 5 – 15% der kaukasischen Bevölkerung. Verursacht wird ein erhöhter Homocysteinwert durch Ernährung (Mangel an Folsäure, Vitamin B6 oder Vitamin B12) und/ oder durch Mutationen im Gen der MTHFR (Methylentetrahydrofolatreduktase). Eine homozygote Ausprägung des MTHFR-C677T-Polymorphismus findet sich bei 10% der kaukasischen Bevölkerung und kann zu signifikant erhöhten Homocysteinspiegeln führen.

1.4.7 Lipoprotein(a)

Erhöhtes Lipoprotein(a) wird zusammen mit anderen Dyslipidämien wie Hypertriglycerinämie und erhöhtes LDL-Cholesterin zu den Risikofaktoren der Atherosklerose gezählt. Bei venösen Thrombosen im Kindesalter wird Lipoprotein(a) als zusätzlicher Risikofaktor angesehen. Der molekulare Aufbau von Apolipoprotein(a) der spezifischen Proteinkomponente von Lipoprotein(a) ist dem von Plasminogen sehr ähnlich. Pathophysiologisch könnten daher hohe Lipoprotein(a)-Spiegel die Fibrinolyse durch Konkurrenz von Lipoprotein(a) mit Plasminogen um die Bindungsstellen am polymeren Fibrin beeinträchtigen, so dass zu dem bekannten kardiovaskulären Risiko auch ein Risiko für venöse Thromboembolien hinzukäme. Dieser Zusammenhang konnte bei Kindern gezeigt werden (Bruhn 2011; Nowak-Göttl et al. 1999a). Lipoprotein(a) (Lp(a)) > 30mg/dL ist ein Risikofaktor für venöse Thromboembolien bei Kindern. Bei Erwachsenen könnten hohe Lipoprotein(a) Spiegel zusammen mit weiteren thrombogenen Risikofaktoren das Risiko für venöse Thromboembolien erhöhen (Nave u. Eckardstein 2019).

1.4.8 Persistierende Faktor VIII Erhöhung

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thrombose bei Kindern und Erwachsenen ist bei persistierend erhöhten Werten für Faktor VIII (über der 90. Perzentile der Altersnorm) gegenüber einem gesunden Nicht-Merkmalsträger um etwa 4-fach höher (Nagler et al. 2018).

1.4.9 Blutgruppe

Das Risiko für das Auftreten einer venösen oder arteriellen Thrombose oder Thromboembolie ist bei Anlageträger der Blutgruppen A, B und AB im Vergleich zu Anlageträgern der Blutgruppe Null etwa 2-fach höher (Vasan et al. 2016).

1.4.10 Geschlecht

Das Risiko für das Auftreten eines Thromboserezidivs nach Absetzen einer oralen Antikoagulation ist bei Männern gegenüber Frauen um den Faktor 2,2 erhöht (Nagler et al. 2018).

1.5 Neonataler Schlaganfall

1.5.1 Allgemeine Definition des Schlaganfalls

Ein Infarkt des zentralen Nervensystems (ZNS) wird definiert als Zelltod in Gehirn, Rückenmark oder Retina, der sich auf eine Ischämie zurückführen lässt. Der Nachweis einer Schädigung des Nervengewebes kann durch neuropathologische Untersuchung, neuroradiologischen Befund und/ oder durch klinische Symptome einer permanenten Schädigung erfolgen. Beim Schlaganfall (stroke) wird der ZNS Infarkt von erkennbaren klinischen Symptomen begleitet, im Gegensatz zu einem klinisch stummen ZNS Infarkt. Ein Schlaganfall entsteht durch zerebrale Ischämien (ca. 80%) und intrazerebrale sowie subarachnoidale Blutungen (Sacco et al. 2013).

1.5.2 Epidemiologie des kindlichen Schlaganfalls/ AIS

Die jährliche Inzidenz für einen Schlaganfall liegt bei Neugeborenen bei 25 auf 100.000 und bei Kindern im Alter von 1 bis 18 Jahre zwischen 1,29 bis 13,0 auf 100.000. Bei der Hälfte dieser Ereignisse handelt es sich um thromboembolische ischämische Schlaganfälle (**AIS = arterial ischemic stroke**) (Bonduel et al. 1999; deVeber 2002; Ganesan et al. 2003; Giroud et al. 1995; Kenet et al. 2000; Lynch et al. 2002).

1.5.3 Klinik

Neugeborene mit AIS präsentieren sich mit unspezifischen Symptomen wie Lethargie, Apnoephasen und/ oder Krampfanfällen, häufig ohne andere fokale Defizite. Neurologische Zeichen treten während der Entwicklung der motorischen Fähigkeiten im ersten Lebensjahr auf. Der ischämische Schlaganfall präsentiert sich bei jüngeren Kindern mit zerebralen Krampfanfällen und Bewusstseinsstörungen. In der späten Kindheit kann sich ein AIS als Hemiplegie, Aphasie, Bewusstseinsstörung oder andere fokale neurologische Störung manifestieren. Bei Kindern können transiente ischämische Attacken (TIA) einem AIS vorausgehen. Häufig treten Kopfschmerzen auf. Kürzlich zurückliegende Traumata oder Infektionen können assoziiert sein. Ungefähr die Hälfte der Patienten war bis zum Ereignis gesund.

1.5.4 Ätiologie, Diagnostik und Risikofaktoren

Zur Eingrenzung der Ätiologie ist es sinnvoll, eine sorgfältige Anamnese inklusive Vorerkrankungen, Auffälligkeiten bei der Geburt und Familienanamnese zu erheben. Bei den vaskulären Mechanismen, die zum kindlichen zerebralen Infarkt führen, wird zwischen primärer Arteriopathie, Embolie extrazerebralen Ursprungs, angeborenem Herzfehler sowie Sinus- und Hirnvenenthrombose unterschieden. Abnormalitäten der Zerebralarterien treten bei bis zu 80% der Kinder mit AIS auf (Ganesan et al. 2003), zumeist Stenosen oder Verschlüsse von großen intrakraniellen Arterien. In der Magnetresonanz Angiographie (MRA) lassen sich die pathologisch veränderten Hirnarterien in aller Regel gut darstellen (Chabrier et al. 1998; Connelly et al. 1997; Fullerton et al. 2001; Hunter 2002). Weitere diagnostische Verfahren wie die konventionelle Angiographie kommen z. B. bei einer Vaskulitis der kleinen Gefäße zum Einsatz. Arterielle Dissektionen, fibromuskuläre Dysplasie, die Moyamoya-Erkrankung oder vorangegangene Infektionen, z. B. mit Varizellen (Chabrier et al. 1998) führen zu stenosierenden Arteriopathien. Idiopathische Stenosen der Zerebralarterien bilden sich meist spontan zurück. Bei Kindern mit ischämischem Schlaganfall finden sich häufig kardiologische Erkrankungen wie angeborene zyanotische Herzfehler, komplexe Missbildungen des Herzens oder erworbene Herzerkrankungen. Der Schlaganfall wird häufig durch weitere Risikosituationen wie kardiochirurgische Eingriffe oder Immobilisierung ausgelöst. Eine kardiologische Abklärung der Herzfunktion und Identifizierung von Rechts-/Links-Shunts mittels Echokardiographie gehören bei Kindern mit Schlaganfall zur grundlegenden Diagnostik (Ganesan et al. 2003). Bei Kindern spielen zumeist andere Risikofaktoren eine Rolle als bei Erwachsenen. Allerdings gibt es auch bei Kindern einen Zusammenhang zwischen arterieller

Hypertension und Vaskulopathie (Ganesan et al. 2003). Chronische Hypoxämie ist ein Risikofaktor für zerebrale Ischämien bei der Sichelzell-Anämie (Kirkham et al. 2001). Bei manchen Kindern liegt eine Fettstoffwechselstörung vor, häufig lässt sich eine Eisenmangelanämie feststellen (Ganesan et al. 2003; Nowak-Göttl et al. 1999b; Sträter et al. 2002). Neben den beschriebenen klinischen Faktoren, spielen erworbene und primäre Thrombophilien eine Rolle bei Kindern mit AIS (Bonduel et al. 1999; Kenet et al. 2000; Nowak-Göttl et al. 1999b). Ein Screening auf Thrombophilien ist frühestens 3 bis 6 Monate nach dem akuten Auftreten eines Schlaganfalls sinnvoll, da sich erst dann die akuten Veränderungen im Gerinnungssystem wieder normalisiert haben.

1.5.5 Fragestellung der Arbeit

Es sollen durch Auswertung von bisher publizierten und kontrollierten Studien die folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Liegt bei bestimmten thrombophilen Anlagevarianten eine statistisch signifikante Assoziation zu neonatalen Schlaganfällen vor?
2. Wird der Therapieverlauf (Outcome) durch Vorhandensein bestimmter thrombophiler Anlagevarianten nach Erstmanifestation eines Schlaganfalls in der Neugeborenenperiode beeinflusst? Bei diesem Teilaspekt der Arbeit soll das weitere Auftreten von symptomatischen Gefäßverschlüssen (thromboembolische Rezidive) und ein klinisch schlechter neurologischer Verlauf (poor neurological outcome) nach Erstmanifestation eines neonatalen Schlaganfalls beurteilt werden.
3. Unter welchen Bedingungen ist eine systematische Suche nach bestimmten thrombophilen Anlagevarianten (Thrombophilie Screening) bei Kindern nach Erstmanifestation eines neonatalen Schlaganfalls sinnvoll?

2 Methoden

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

AIS Ersterkrankung: In dieser systematischen Übersichtsarbeit/ Review mit Metaanalyse für das Auftreten eines ersten peri-/ neonatalen Schlaganfalls (AIS) wurden Studien von 1986 bis August 2019 eingeschlossen, bei denen Kinder peri- oder postnatal bis zum 28. Lebenstag von einem arteriell ischämischen Schlaganfall betroffen waren. Es wurde geprüft, ob die Patienten auf ein oder mehrere bisher bekannte thrombophile Anlagevarianten untersucht wurden. Für den Zusammenhang zwischen den thrombophilen Anlagevarianten und einer Erstmanifestation eines AIS in der Peri- und Neonatalperiode wurde die Prävalenz der untersuchten Anlagevarianten bei Früh- und Neugeborenen mit AIS mit denen von gesunden Kontrollkindern ohne einen Schlaganfall verglichen. Waren Vergleiche mit gesunden Kinderkontrollkollektiven nicht vorhanden, wurde der Vergleich mit bereits publizierten erwachsenen Kontrollkohorten durchgeführt.

Im **Langzeit-Verlauf (Outcome)** wurden analog der einzelnen zur Verfügung stehenden Studien (4 von 23) *i)* ein schlechter neurologisch-klinischer Verlauf (z. B. Auftreten einer therapiebedürftigen Epilepsie, einer relevanten Hemiplegie und/ oder einer statomotorischen Retardierung) und/ oder *ii)* das Auftreten von jeglichen thromboembolischen Rezidivereignissen untersucht.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl der zur Verfügung stehenden Kohortenstudien wurden die Studienendpunkte *i)* und *ii)* als ein kombinierter Studienendpunkt zusammengefasst. Für den Zusammenhang zwischen den thrombophilen Anlagevarianten und dem Langzeit-Verlauf wurde in den Patientenkollektiven im Verlauf mit Zustand nach einem ersten AIS die Anzahl der Kinder mit **dem kombinierten Studienendpunkt** schlechter neurologischer Verlauf oder Rezidiv mit den bis dato noch nicht betroffenen Kindern mit Z. n. AIS verglichen.

Einschlusskriterien:

- Pädiatrische Patienten mit *i)* **einem ersten AIS** und/ oder *ii)* **einem schlechten Langzeitverlauf** bzw. einem **thromboembolischen Rezidiv**, bei denen sowohl das Erst- als auch das Zweitereignis des Schlaganfalls oder der venösen Thromboembolie mit objektiv angemessener Bildgebungsdiagnostik bestätigt wurde.
- Es erfolgte die Erfassung
 - des Ursprungslands der untersuchten Kohorte
 - des Studiendesigns
 - der Ethnizität
- der Anzahl der untersuchten Patienten- und Kontrollen pro Publikation

- sowie die Anzahl der Personen, die auf thrombophile Anlagevarianten getestet wurden
- der Zuordnung des erneuten Gefäßverschlusses (arterielles oder venöses Ereignis)

Ausschlusskriterien:

- Fallberichte und Fallserien, in denen weniger als 90 % der Kinder auf thrombophile Anlagevarianten untersucht wurden.
- Studien mit unklaren Laborbefunden:
 - Anwendung unklarer analytischer Methoden, z.B. bei der Verifizierung eines Proteins-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangels.

2.2 Suchstrategien

Es wurde eine systematische Suche nach Publikationen in den elektronischen Datenbanken (Medline über PubMed, EMBASE, OVID, Web der Wissenschaft, Cochrane Bibliothek) von 1986 bis August 2019 mit den folgenden Schlüsselwörtern sowohl als Begriffe von MeSH als auch als Textwörter durchgeführt:

("stroke" or "cerebral vein thrombosis" or "sinovenous thrombosis" or "sinus thrombosis" or "thromboembolism" or "anticoagulation" or "antithrombotic therapy") and ("perinatal" or "neonate" or "infant" or "children" or "child" or "childhood" or "pediatric" or "pediatric" not "adult") and ("thrombophilia" or "prothrombotic" or "procoagulant" or "protein C" or "protein S" or "antithrombin" or "factor V" or "factor V Leiden" or "factor V G1691A" or "activated protein C resistance" or "prothrombin" or "prothrombin G20210A" or "factor II" or "lipoprotein a" or "antiphospholipid antibodies" or "lupus anticoagulants" or "anticardiolipin") and ("recurrence" or "relapse" or "second").

Referenzlisten der entsprechend identifizierten Studien wurden durchsucht, um zusätzliche Studien zu finden. Die Studien wurden nach Mayer 2004 folgendermaßen eingeteilt:

- *Kohorten- /Fall-Kontrollstudien*
- *Fallberichte und Fallserien*
- *Registerdaten*

Nur Manuskripte, die den Einschlusskriterien entsprachen, wurden in die systematische Übersicht eingeschlossen. Die Entscheidung erfolgte hierarchisch durch Auswertung von erstens Studientiteln, zweitens Zusammenfassungen und drittens den Manuskripten.

2.3 Datenextraktion

Folgende Daten wurden extrahiert:

- Studienjahr
- Studiendesign
- Studienland
- Anzahl der Patienten und Kontrollpersonen
- Alter der betroffenen Neugeborenen
- Ethnizität
- Schlaganfalltyp (nur arteriell)
- Testergebnisse des Screenings
- Laborbefunde/ -methode

Zur Vermeidung von Doppelerfassungen von Patienten, die in mehr als eine Studie von der gleichen Arbeitsgruppe eingeschlossen wurden, wurden die entsprechenden Daten im Zweifelsfall mit den jeweiligen Arbeitsgruppen abgeglichen.

2.4 Fehlende Daten

Wurde in einer Studie zu symptomatischen neonatalen Schlaganfällen bei den betroffenen Patienten keine Untersuchung zu thrombophilen Anlagevarianten durchgeführt, wurde die Studie nicht in diese Metaanalyse für Erstmanifestation oder Langzeit Outcome eingeschlossen.

2.5 Statistische Analysen

Die Datenauswertung für die Metaanalyse wurde mit der MedCalc software bvba (version 16.4.3, Ostend, Belgium) berechnet.

- Kontinuierliche Daten wurden als Medianwerte und Minimum – Maximum Werte dargestellt.
- Für die Metaanalyse wurden Odds Ratios (ORs) und 95%-Konfidenzintervalle (KIs) berechnet:
 - entweder mit Hilfe des Fixed-Effects-Modells (Mantel-Haenszel)
 - oder mit Hilfe des Random-Effects-Modells (DerSimonian and Laird)
- Nach Higgins et al. wurde die Heterogenität der Studien untersucht.
- Aus den gepoolten Daten wurden die Odds Ratios berechnet. Sowohl für die Faktor V G1691A Mutation als auch für die Prothrombin G20210A Variante wurden die Allele

AA und GA (d.h. homozygot und heterozygot für das A Allel) zusammen analysiert und im Vergleich zum Wildtyp GG, d.h. zur Abwesenheit dieser AA/AG Genotypen als Bezugskategorie analysiert. Für den MTHFR C677T Genotyp wurde der TT Genotyp mit dem Wildtyp CC verglichen. Ein Wert von $P < 0.05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

- Die Nichtkombinierbarkeit von Studien (Test von Cochran Q) und die Heterogenität der Daten wurden mit der I^2 Statistik bewertet:
 - Wenn $P < 0.05$ war, wurde eine Nichtkombinierbarkeit der Studien als statistisch signifikant angenommen,
 - wenn $I^2 > 50\%$ war, wurde das Ausmaß der Heterogenität als wesentlich erachtet.
- Zur Erfassung von möglichen Publikationsbias wurde die Effektgröße, dies ist der Logarithmus der Odds Ratio gegen den Standardfehler mit einem modifizierten Lineare-Regressions-Test graphisch als Trichterdiagramm (Funnel-Plots) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse der Erstmanifestation eines neonatalen Schlaganfalls

Von 113 potenziell relevanten Artikeln, die in elektronischen Datenbanken und Referenzlistensuche gefunden wurden, haben 23 Kohortenstudien den Einschlusskriterien entsprochen, siehe Abbildung 2.

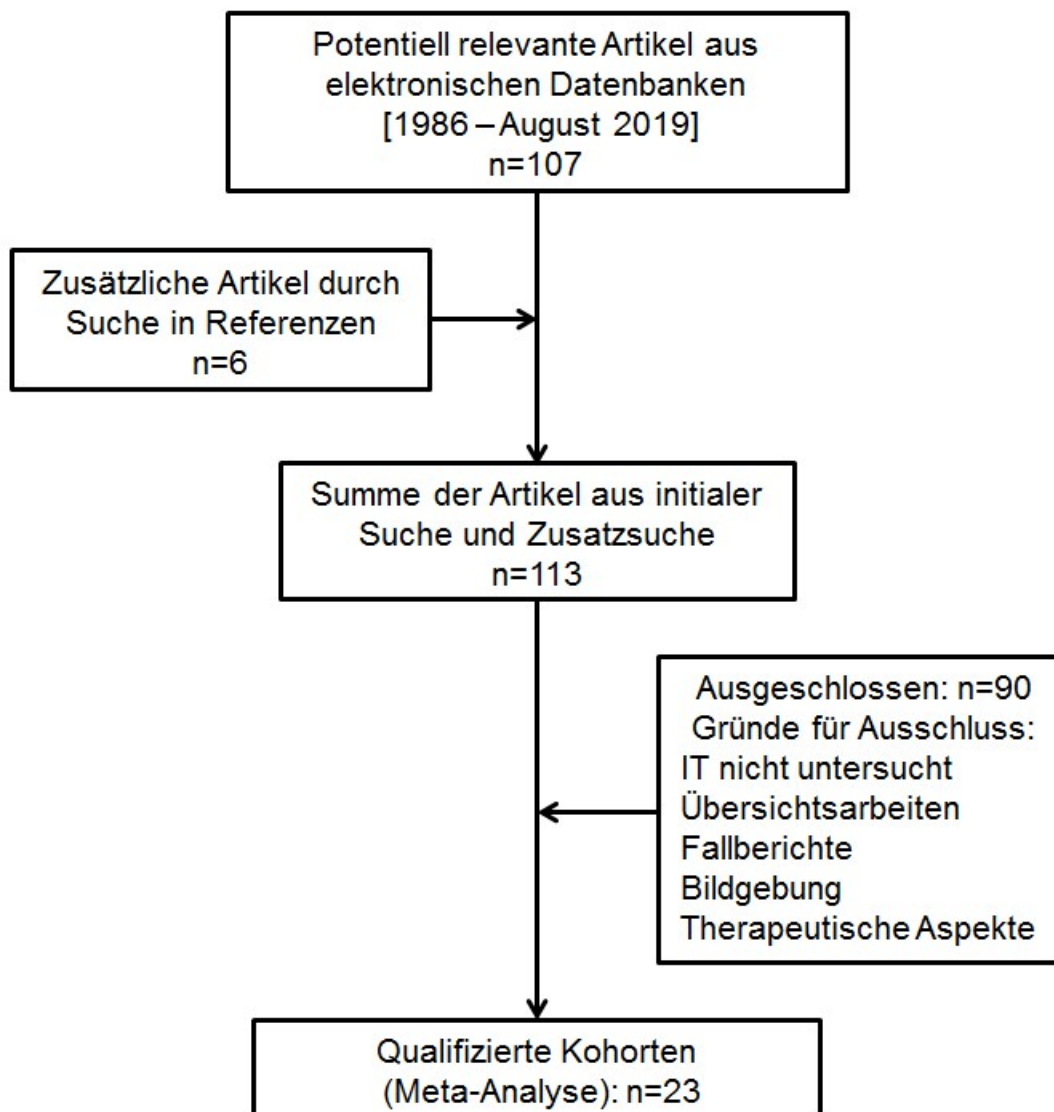


Abbildung 2: Flussdiagramm Studiensuche und Auswahl

Folgende 23 Studien erfüllten die Suchkriterien: Akar et al. 2001; Arnaez et al. 2018; Barreirinho et al. 2003; Curry et al. 2007; Debus et al. 2004; Esther Cardo et al.; Golomb et al. 2001; Günther et al. 2000; Kenet et al. 2000; Herak et al. 2009; Kirton et al. 2017; Kurnik et al. 2003; Lehman et al. 2017; Mara Prengler et al.; McColl et al. 1999; Mercuri et al. 2001; Miller et al. 2006; Nejat Akar et al. 1999; Nowak-Göttl et al. 1999c; Renaud et al. 2010; Simchen et al. 2009; Suppiej et al. 2007; Zenz et al. 1998

Diese Studien, die bei einem neonatalen Schlaganfall thrombophile Risikofaktoren untersucht haben, werden in den Tabellen 1 – 3 gezeigt. Vierzehn der 23 Studien haben das Vorhandensein der Anlagevariante Faktor V G1691A Mutation untersucht, 12 Studien berichten über den Zusammenhang zwischen der Prothrombin G20201A Mutation und neonatalem Schlaganfall und 13 Arbeiten haben in diesem frühkindlichen Patientenkollektiv mit Erstmanifestation eines AIS die homozygote MTHFR T677T Variante untersucht. Aus diesen Studien wurden die Daten von n=1027 Kinder mit einem Schlaganfall und n=2594 Kontrollkinder bzw. populationsbasierende Kohortendaten zur Auswertung in diese Metaanalyse eingeschlossen.

Autor Publikationsjahr	Patienten mit Schlaganfall	Patienten mit Faktor V Mutation	Kontrollen	Kontrollen mit Faktor V Mutation
Kenet 2000	58	10	118	4
Golomb 2001	18	2	100	5
Mercuri 2001	24	5	100	4,4
Kurnik 2003	215	32	182	10
Debus 2004	76	19	76	4
Miller 2006	59	3	433	14
Curry 2007	60	3	159	7
Suppiej 2007	21	2	100	4,7
Herak 2009	26	3	112	2
Simchen 2009	47	10	100	6
Renaud 2010	86	3	100	3,8
Lehman 2017	215	15	159	7
Kirton 2017	80	6	100	6
Arnaez 2018	42	2	85	1

Tabelle 1: Faktor V G1691A Mutation bei neonatalem Schlaganfall (AIS)

Die erste systematische Untersuchung zur Faktor V G1691A Mutation wurde im Jahre 2000 von der israelischen Arbeitsgruppe (Kenet et al. 2000) beschrieben, aus Österreich (Zenz et al. 1998) wurden die ersten Daten zur Prothrombin G20210A Mutation bei Neugeborenen und AIS publiziert. Für die homozygote MTHFR C677T Mutation lagen 1999 erste Daten vor (McColl et al. 1999; Nejat Akar et al. 1999; Nowak-Göttl et al. 1999c).

Autor Publikationsjahr	Patienten mit Schlaganfall	Patienten mit Prothrombin Mutation	Kontrollen	Kontrollen mit Prothrombin Mutation
Zenz 1998	11	0	98	1
Kenet 2000	58	2	118	3
Kurnik 2003	215	8	182	4
Debus 2004	76	4	76	2
Miller 2006	58	3	420	8
Suppiej 2007	21	1	100	2
Curry 2007	58	6	159	8
Simchen 2009	47	3	100	4
Renaud 2010	80	1	100	3
Lehman 2017	215	8	159	7
Kirton 2017	80	2	100	3,8
Arnaez 2018	41	2	85	3

Tabelle 2: Prothrombin G20210A Mutation bei neonatalem Schlaganfall (AIS)

Autor Publikationsjahr	Patienten mit Schlaganfall	Patienten mit MTHFR Mutation	Kontrollen	Kontrollen mit MTHFR Mutation
McColl 1999	37	7	158	19
Akar 1999	28	4	106	6
Nowak-Göttl 1999	148	35	296	31
Kenet 2000	58	8	118	18
Günther 2000	91	15	182	20
Cardo 2000	21	6	28	4
Akar 2001	46	4	68	6
Pregler 2001	118	22	78	9
Barreirinho 2003	21	1	114	13
Debus 2004	76	9	76	10
Curry 2007	58	13	635	63
Simchen 2009	23	5	100	15
Kirton 2017	80	7	635	63

Tabelle 3: MTHFR C677T Mutation bei neonatalem Schlaganfall (AIS)

3.2 Metaanalyse Erstmanifestation Thrombophilie und neonataler AIS

Aus den Tabellen 1 – 3 (Thrombophile Anlagevariante und AIS) ergeben sich in Tabelle 4 die folgenden Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle, die anhand vom Fixed-Effects-Modell oder Random-Effects-Modell berechnet wurden. Außerdem werden die Ergebnisse der Prüfung auf Heterogenität und Nichtkombinierbarkeit gezeigt. Ein Publikationsbias wurde dann berechnet, wenn mehr als 4 Studien zusammengefasst wurden.

Thrombophile Anlagevariante [Studienanzahl]	Anzahl Patienten/ Kontrollen	OR/ KI; <i>Fixed-Effects-Modell</i>	I ² [%]; p-Wert
Faktor V G1691A [n=14]	1027/ 1924	2,72/ 2,0 – 3,7	3,65; P = 0,41
Prothrombin G20210A [n=12]	960/ 1697	1,4/ 0,90 – 2,2	0; P = 0,92
MTHFR C677T [n=13]	805/ 2594	1,6/ 1,26 – 2,04	14,5; P = 0,29

Tabelle 4: Odds Ratios (ORs)/ 95%-Konfidenz Intervalle (KIs). Berechnung auf Heterogenität (I²), Nichtkombinierbarkeit und Publikationsbias für Thrombophilierisikofaktoren bei neonatalem Schlaganfall (AIS)

Es wurde eine statistisch signifikante Assoziation zwischen einem neonatalen Schlaganfall und der Anlagevariante heterozygote Faktor V G1691A Mutation und dem homozygoten MTHFR T677T Genotypen gefunden. Für die Prothrombin G20210A Mutation ergab sich im Fixed-Effects-Modell ein Trend.

Dieser Zusammenhang wird auch graphisch in Forest-Plots unter beiden, dem Fixed-Effects-Modell und dem Random-Effects-Modell dargestellt (Abbildungen 3 – 5). Der Studienautor und das Jahr der Veröffentlichung werden auf der Ordinate angezeigt. Studien sind in absteigender Ordnung nach dem Jahr der Veröffentlichung aufgelistet. In diesen Abbildungen ist die Fläche des Kastens für jede Studie umgekehrt proportional zur Varianz; horizontale Linien zeigen die 95%-Konfidenzintervalle (95% KI) der Odds Ratios (ORs). Die Odds Ratio wurde nach dem Fixed-Effects-Modell und dem Random-Effects-Modell durch eine Raute (95%-Konfidenzintervall) dargestellt.

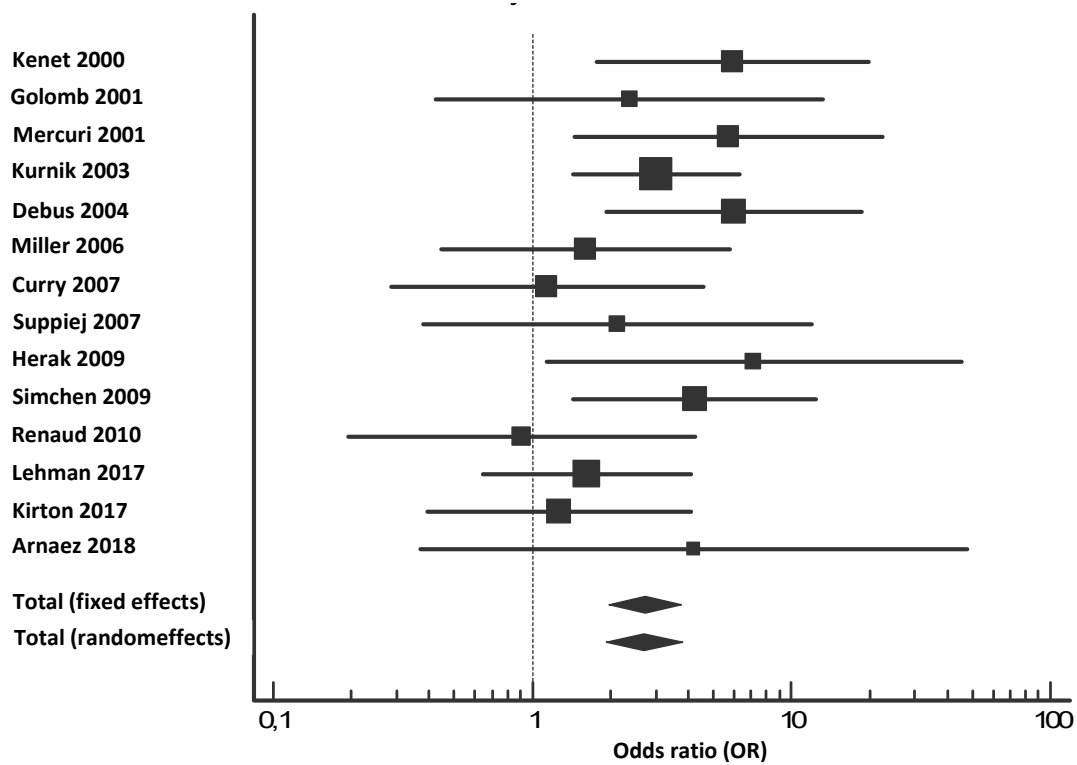


Abbildung 3: Forest-Plot Faktor V G1691A Variante und neonataler Schlaganfall (AIS)

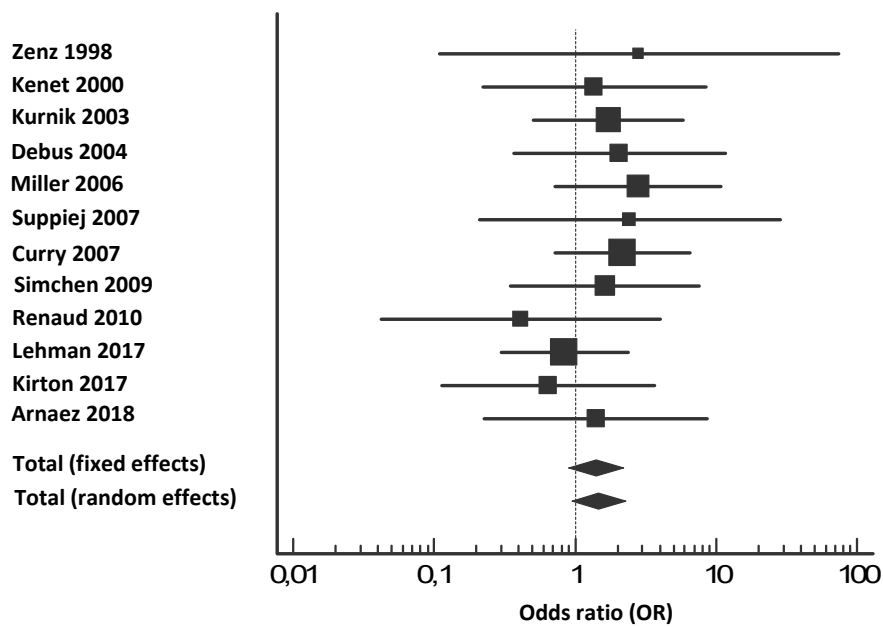


Abbildung 4: Forest-Plot Prothrombin G20210A Variante und neonataler Schlaganfall (AIS)

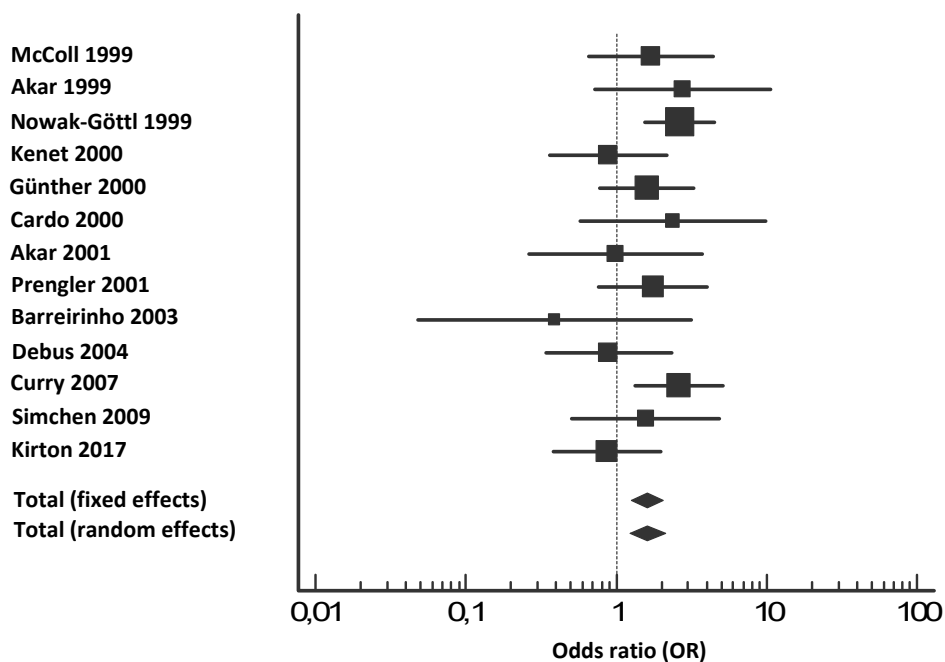


Abbildung 5: Forest-Plot MTHFR C677T Variante und neonataler Schlaganfall (AIS)

Zur Beurteilung einer möglicherweise vorliegenden Publikationsbias (Publikationsverzerrung) wurden graphisch Funnel-Plots mittels Statistikprogramm MedCalc erstellt: Hier wird die Effektgröße, der Logarithmus der Odds Ratio gegen den Standardfehler, für jeden Parameter untersucht. Bei weitgehender Symmetrie der ausgewerteten Einzelstudien in den Funnel-Plots konnte das Vorliegen einer relevanten Publikationsbias beurteilt werden. Exemplarisch werden die graphischen Auswertungen zur Beurteilung einer möglichen Publikationsbias für Faktor V G1691A und Prothrombin G20210A in der Abbildung 6a und 6b gezeigt.

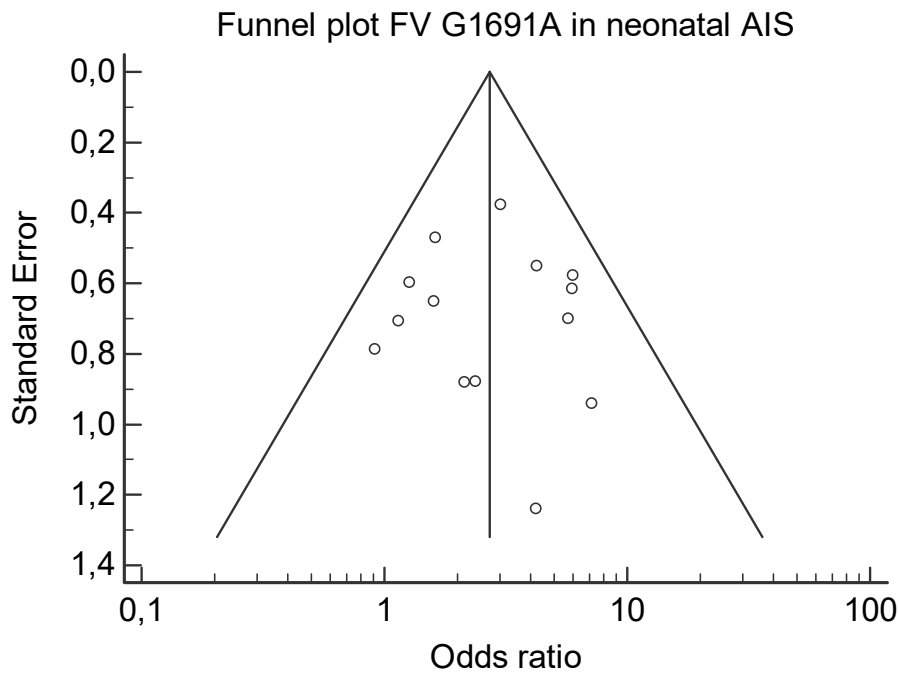


Abbildung 6a: Der Ausschluss eines relevanten Publikations-Bias für Anlageträger von Faktor V G1691A ist durch die symmetrische Verteilung der Studien im Funnel-Plot gezeigt. Auf der horizontalen Achse wird die Odds Ratio und auf der vertikalen Achse der Standard Fehler (Standard Error) dargestellt. Die 95%-Konfidenzintervalle werden durch die diagonalen Linien repräsentiert.

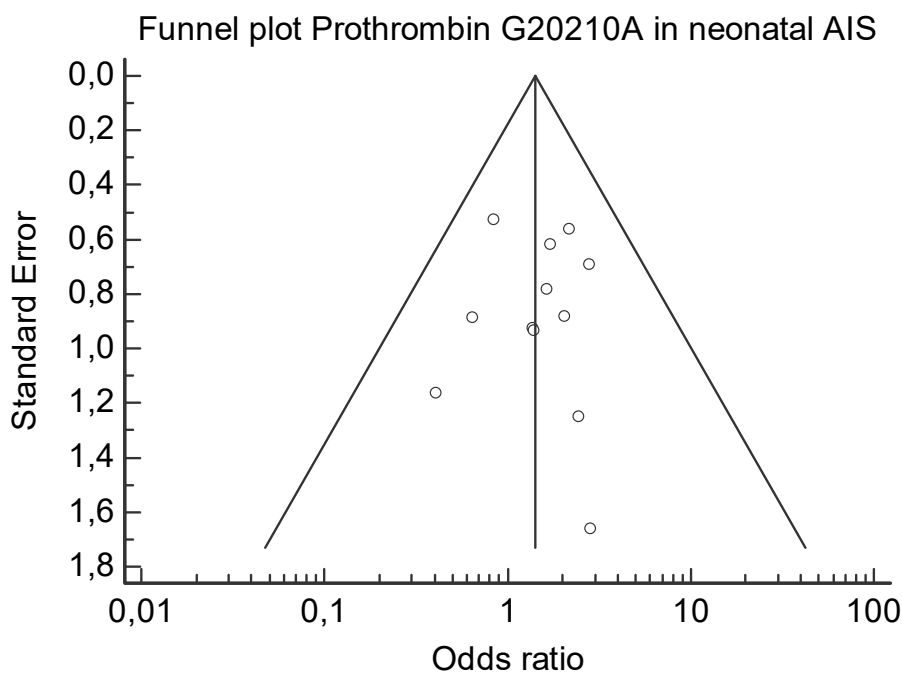


Abbildung 6b: Der Ausschluss eines relevanten Publikations-Bias für Anlageträger der Prothrombin G20210A Mutation ist durch die symmetrische Verteilung der auswertbaren Einzelstudien im Funnel-Plot gezeigt. Auf der horizontalen Achse wird die Odds Ratio und auf der vertikalen Achse der Standard Fehler (Standard Error) dargestellt. Die 95%-Konfidenzintervalle werden durch die diagonalen Linien repräsentiert.

3.3 Deskriptive Analyse Langzeitverlauf nach neonatalem Schlaganfall

Aufgrund der geringen Studienzahl wurde ein kombinierter Studienendpunkt schlechter Langzeitverlauf (Outcome) bestehend aus schlechtem neurologisch-klinischem Verlauf und/oder Auftreten eines Rezidivs definiert. Als schlechter neurologischer Verlauf wurde in den einzelnen Studien (4 von 23) das Auftreten einer Epilepsie, Hemiplegie und/oder einer statomotorischen Retardierung, als Rezidiv das Auftreten von thromboembolischen Rezidiven jeder Lokalisation, auch außerhalb des ZNS definiert. Diese Studien sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Autor Publikationsjahr	Schlechter Langzeitverlauf bei IT	Schlechter Langzeitverlauf gesamt	Kontrollen mit IT	Kontrollen gesamt
Mercuri 2001	8	11	2	13
Kurnik 2003	5	7	61	208
Suppiej 2007	4	6	1	15
Lehman 2017	3	6	70	136

Tabelle 5: Schlechter Langzeitverlauf steht für den kombinierten Studienendpunkt schlechter klinischer neurologischer Verlauf (Epilepsie, Hemiplegie und motorische Retardierung) und thromboembolisches Rezidivereignis in Verbindung mit einer thrombophilen Anlagevariante (IT: inherited thrombophilia)

Da die Studien sehr unterschiedlich konzipiert waren, besteht ein Publikationsbias von größer 50% ($I^2 = 55.7\%$). Aus diesem Grund wurde die Odds Ratio und das 95%-Konfidenzintervall im Random-Effects-Modell mit **5,8/ 1,35 – 24,81** berechnet, siehe dazugehörigen Forest-Plot in Abbildung 7.

Der Zusammenhang zwischen dem kombinierten Studienendpunkt und den untersuchten thrombophilen Anlagevarianten ist statistisch signifikant.

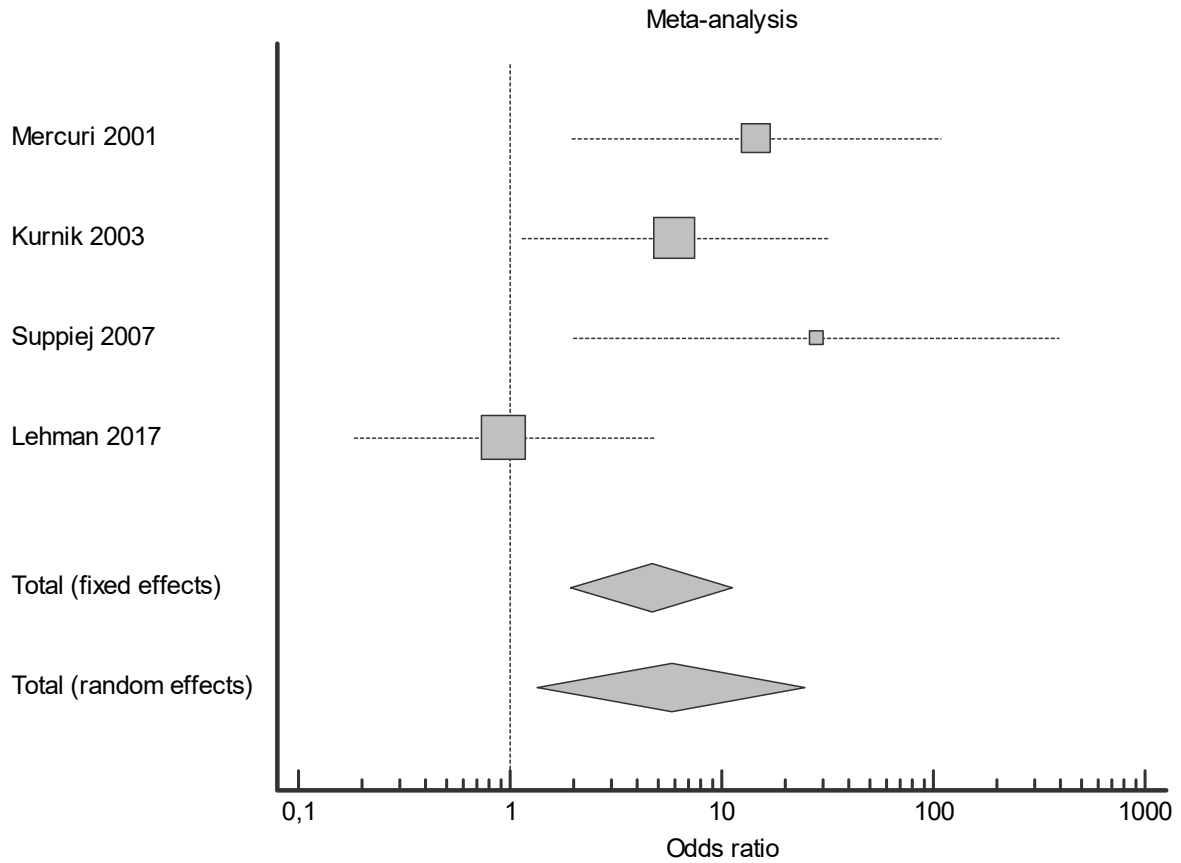


Abbildung 7: Forest-Plot zum kombinierten Studienendpunkt schlechter Langzeitverlauf (Rezidiv Thromboembolie und/ oder schlechtes neurologisches Therapieergebnis). Der Kasten für jede Studie ist umgekehrt proportional zur Varianz; horizontale Linien zeigen die 95%-Konfidenzintervalle der Odds Ratios. Die Odds Ratio basiert auf dem Random-Effects-Modell, das durch eine vertikale Linie und eine Raute (95%- Konfidenzintervall) gezeigt ist. Studien sind in der absteigenden Ordnung nach dem Jahr der Veröffentlichung aufgelistet.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Dissertation war erstens die Untersuchung des möglichen Zusammenhangs von thrombophilen Anlagevarianten und dem Auftreten eines peri-/ neonatalen Schlaganfalls. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob zweitens nach Erstmanifestation eines neonatalen Schlaganfalls (AIS) der schlechte Langzeitverlauf (outcome), definiert als gemeinsamer Studienendpunkt schlechter neurologisch-klinischer Verlauf (poor neurologic outcome) und/ oder Rezidiv-AIS/ Thromboembolie eine Assoziation zu thrombophilen Genotypen aufweist.

In Ergänzung zu der in 2010 publizierten Metaanalyse durch Kenet et al. (2010) wurden für die Anlagevariante Faktor V G1691A Mutation zwischen 2001 und 2009 die Arbeiten von Golomb (2001), Mercuri (2001), Debus (2004), Curry (2007), Suppiej (2007) und Herak (2009) sowie ab 2010 bis 2018 die Daten der Autoren Renaud (2010), Lehmann (2017), Kirton (2017) und Arnaez (2018) (jeweils mit Koautoren) ergänzt. Damit ist die Assoziation im Vergleich zur Metaanalyse von Kenet et. al. (2010) in unserer Auswertung mit einer höheren auswertbaren Patientenzahl von n=1027 für alleinige arterielle Ereignisse dargestellt. Kenet et al. haben Daten zu venösen und arteriellen zerebralen Gefäßverschlüssen gemeinsam, d.h. Manuskripte mit Daten zu neonatalen Schlaganfällen und Daten zu neonatalen Sinus-/Hirnvenenthrombosen, zusammengefasst und ausgewertet: Die dort bereits publizierte Odds Ratio/ 95%-Konfidenzintervall (OR/ 95% KI) betrug für die heterozygote Faktor V G1691A **3,59/ 2,27 – 5,66** im Vergleich zum etwas niedrigeren, aber immer noch signifikanten Risiko für neonatale Schlaganfälle in unserer aktuellen Auswertung (Odds Ratio/ 95% KI: **2,72/ 2,0 – 3,7**). Dieses Risiko ist vergleichbar mit der Risikoberechnung für das Auftreten von Schlaganfällen bei älteren Kindern: Hier wurde in der isolierten Betrachtung für Schlaganfälle von Kenet et al. eine Odds Ratio/ 95%-Konfidenzintervall von **3,70/ 2,82 – 4,85** berechnet.

Für die Prothrombin G20210A Mutation standen zusätzliche Kohortendaten der Autoren Debus (2004), Suppiej (2007), Curry (2007) und ab 2010 bis 2018 die Daten der Autoren Renaud (2010), Lehmann (2017), Kirton (2017) und Arnaez (2018) zur Verfügung. Im Vergleich zu den mit neonatalen Sinus-/Hirnvenenthrombosen zusammengefassten Daten mit einer Odds Ratio/ 95%-Konfidenzintervall von **2,05/ 1,04 – 4,04** ist in der aktuellen Auswertung mit einer Patientenzahl von n=960 der Zusammenhang zwischen der heterozygoten Prothrombinmutation G20210A und dem Auftreten eines neonatalen AIS mit einer Odds Ratio/ 95%-Konfidenzintervall von **1,4/ 0,9 – 2,2** nicht signifikant.

Der MTHFR T677T Genotyp wurde in der vorherigen Metaanalyse von Kenet und Mitarbeitern nicht isoliert für Neugeborene mit Schlaganfall untersucht und zeigt in der aktuellen Metaanalyse mit einer Patientenanzahl von n=805 eine moderate Assoziation zum Auftreten eines neonatalen Schlaganfalls mit einer Odds Ratio/ 95%-Konfidenzintervall von **1,6/ 1,26 – 2,04**. Diese Risikoberechnung ist fast deckungsgleich mit Daten für ältere Kinder mit Schlaganfall (Odds Ratio/ 95% KI **1,58/ 1,2 – 2,08**) (Kenet et al. 2010).

Bezogen auf das Langzeit-Outcome nach Erstmanifestation eines neonatalen AIS wurden für die einzelnen Studienendpunkte schlechter neurologisch-klinischer Verlauf (poor neurological outcome) oder Thromboemboliereseidiv insgesamt vier Kohortenstudien der Autoren Mercuri (2001), Kurnik (2003), Suppiej (2007) und Lehman (2017) identifiziert, die aufgrund der geringen Anzahl zusammen analysiert wurden. Für diese Analyse wurden die Anlagevarianten Faktor V G1691A, Prothrombin G20210A und MTHFR T677T als Vorhandensein „irgendeiner thrombophilen Anlagevariante“ im Random-Effects-Modell berechnet. Hier ist die Assoziation trotz großer Heterogenität (>50%) der Daten mit einer Odds Ratio/ 95%-Konfidenzintervall von **5,8/ 1,35 – 24,81** jedoch signifikant. Für die einzelnen thrombophilen Anlagevarianten ist für die Studienendpunkte bisher keine Aussage möglich. Zur Beantwortung dieser Fragestellung sind daher weitere Studien/ Langzeitbeobachtungen erforderlich.

Der peri-/ neonatale AIS unterscheidet sich nur unwesentlich vom thromboembolischen kindlichen Schlaganfall (erstes Auftreten nach dem ersten Lebensmonat) in Bezug auf eine Assoziation zu angeborenen thrombophilen Anlagevarianten. Für die Altersgruppe des kindlichen Schlaganfalls konnten die Autoren in der Metaanalyse von Kenet 2010 ebenfalls signifikante Assoziationen zwischen dem Auftreten eines ersten Schlaganfalls und dem Vorhandensein der Anlagevarianten Faktor V G1691A (OR/ 95% KI: **3,70/ 2,82 – 4,85**), Prothrombin G20210A (OR/ 95% KI: **2,60/ 1,66 – 4,08**) und MTHFR T677T (OR/ 95% KI: **1,58/ 1,20 – 2,08**) nachweisen. Zusätzliche thrombophile Anlagevarianten wurden von Kenet et al. publiziert: Antithrombin (OR/ 95% KI: **3,29/ 0,70 – 15,48**), Protein C (OR/ 95% KI: **11,0/ 5,13 – 23,59**), Protein S (OR/ 95% KI: **1,49/ 0,32 – 6,92**) und erhöhte Werte für Lipoprotein(a) (OR/ 95% KI: **6,53/ 4,46 – 9,55**). Aufgrund der fehlenden Datenlage konnten diese zusätzlichen Anlagevarianten in der hier vorliegenden Arbeit nicht mit untersucht werden. Da die Ergebnisse für die Faktor V G1691A Mutation und den homozygoten MTHFR C677T Genotyp kaum Unterschiede zwischen einer thromboembolischen neonatalen Erstmanifestation im Vergleich zu älteren Kindern aufweist, lässt sich auch für den Antithrombin-, Protein C-, Protein S-Mangel und erhöhte Werte für Lipoprotein(a) ein ähnlich erhöhtes Risiko wie bei älteren Kindern mit Schlaganfall postulieren.

Daten zum Langzeit-Outcome mit Studienendpunkt „Auftreten eines Zweitereignisses“ nach erstem Schlaganfall im Kindesalter wurden kürzlich in einer großen internationalen Kohorte aus Kanada, England und Deutschland von deVeber et al. 2019 publiziert. Neben der Hochrisikogruppe „vaskulär bedingter Schlaganfall“ war das Auftreten eines zweiten Schlaganfalls signifikant häufiger bei Anlageträgern mit mehr als einem thrombophilen Risikofaktor im Vergleich zu Kindern mit den zugehörigen Normvarianten (OR/ 95% KI **1,9/ 1,12 – 3,2**). Auch in dieser großen Kinderkohorte mit n=894 Studienteilnehmern waren die Anlagevarianten Antithrombinmangel und erhöhte Werte von Lipoprotein(a) mit dem gehäuften Auftreten von Rezidiven assoziiert (OR/ 95% KI **2,3/ 1,3 – 4,1**).

Die vorliegende Arbeit weist folgende **Limitierungen** auf:

1. Die einbezogenen Kinderkohorten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten von 1986 bis 2019 untersucht. Für die Untersuchung der genetischen Anlagevarianten und den Zusammenhang mit einer Ersterkrankung spielt dies keine Rolle, unterschiedliche Therapiemodalitäten könnten jedoch möglicherweise einen Einfluss auf den Langzeitverlauf haben.
2. Ein Publikations- oder Selektions-Bias zeigte sich zwar formell im Statistikmodell nicht, lässt sich aber auch nicht sicher ausschließen.
3. Unsere Daten bezogen auf den ethnischen Hintergrund - in den vorliegenden Basisdaten wurden in den meisten Fällen Kaukasier untersucht - lassen sich nicht ohne weiteres auf andere Bevölkerungsgruppen übertragen.
4. Statistisch nicht signifikante Berechnungen mit einem Trend zu einer Risikoerhöhung sind möglicherweise durch immer noch zu kleine Studienkohorten bedingt, so dass z.B. für Anlageträger der heterozygoten Prothrombin G20210A Mutation eine größere Stichprobe an Patienten erforderlich ist.
5. Aufgrund der zu geringen Stichprobengröße für die homozygoten Anlageträger von Faktor V A1691A und Prothrombin A20210A wurden die AG und AA Varianten zusammen im Vergleich zu den GG Wildtypen berechnet: Eine Aussage für Anlageträger mit den homozygoten AA Genotypen lässt sich aus unserer Analyse nicht treffen.

Trotz dieser Limitierungen geben unsere Daten einen Hinweis darauf, dass das Auftreten des peri-/ neonatalen Schlaganfalls durch thrombophile Anlagevarianten beeinflusst werden kann. Dies gilt nicht nur *i)* für die Erstmanifestation sondern auch für das *ii)* Langzeitoutcome.

Als Schlussfolgerung kann zusammengefasst werden, dass in der hier durchgeführten Metaanalyse eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten eines peri-/

neonatalen Schlaganfalls und den thrombophilen Anlagevarianten heterozygote Faktor V G1691A Mutation und dem homozygoten T677T MTHFR Genotyp nachgewiesen werden konnte. Für die heterozygote Prothrombin G20210A Mutation war eine solche Assoziation nicht statistisch signifikant, es bestand aber ein Trend mit einer Risikoerhöhung in der Odds Ratio von **1,4**. Die erhaltenen Daten wurden im Vergleich zu einer vorherigen Metaanalyse aus dem Jahre 2010 diskutiert (Kenet et al. 2010).

Die Interaktion mit mindestens einem thrombophilen Polymorphismus mit einem schlechten Langzeit-Outcome legt die Erörterung der Durchführung eines individuell zu diskutierenden Thrombophiliescreenings nahe, so wie es auch für ältere Patienten mit kindlichem Schlaganfall diskutiert wird (deVeber et al. 2019). Hier müsste aus gerinnungsphysiologischer Sicht der mögliche Einfluss der unterschiedlich eingesetzten Therapiemodalitäten zur Akut- und Langzeittherapie, z.B. keine gerinnungsphysiologische Therapie versus Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) und/ oder mit niedermolekularem Heparin/ oralem Antikoagulans untersucht werden. Weitere Verlaufsstudien insbesondere für thromboembolische Rezidivereignisse nach neonatalem AIS sind erforderlich, um diese Fragestellung beantworten zu können.

5 Zusammenfassung

Bedeutung genetischer thrombophiler Anlagevarianten/ Risikofaktoren für die Erstmanifestation eines Schlaganfalls im Neugeborenenalter und für den neurologischen Verlauf und/ oder thromboembolische Rezidive nach Schlaganfall im Neugeborenenalter – eine systematische Übersicht mit Metaanalyse

Fragestellung: Einzelne aktuelle Fall-Kontroll Studien haben gezeigt, dass thrombophile Anlagevarianten nicht mit einem Risiko für neonatale ischämische Hirninfarkte (AIS = arterial ischemic stroke) assoziiert sind. Eine Verallgemeinerung der Ergebnisse ist bei geringer Aussagekraft durch kleine Patientenzahlen und Zusammenfassung verschiedener Entitäten von kindlichen Schlaganfällen (AIS und Sinus-/ Hirnvenenthrombosen) limitiert. Das Ziel dieser Studie war es, *i)* den Einfluss thrombophiler Anlagevarianten (IT = inherited thrombophilia) auf einen ersten perinatalen/ neonatalen AIS und auf *ii)* den klinisch-neurologischen Verlauf sowie die Rezidivhäufigkeit durch eine Metaanalyse von publizierten Beobachtungsstudien abzuschätzen.

Methoden: Es wurde eine systematische Suche nach Publikationen in den elektronischen Datenbanken (Medline über PubMed, EMBASE, OVID, Web der Wissenschaft, Cochrane Bibliothek) von 1986 bis August 2019 durchgeführt. Es wurden folgende Daten extrahiert: Publikationsdatum, Studiendesign, Studienland, Anzahl von Patienten und Kontrollpersonen, Alter der betroffenen Neugeborenen, Ethnizität, Schlaganfalltyp (nur AIS), thrombophile Anlagevarianten. Publikationsbias und Heterogenität wurden beurteilt. Odds Ratios (ORs) und 95%-Konfidenzintervalle (95% KI) wurden mit dem Fixed-Effects- oder Random-Effects-Modell berechnet. Es wurde die Inzidenz der häufigsten thrombophilen Anlagevarianten bei Kindern mit Z. n. neonatalem AIS mit Kontrollkohorten verglichen. Bei Fehlen von pädiatrischen Kontrollkohorten wurden populationsbasierte Prävalenzen von thrombophilen Anlagevarianten aus vergleichbaren ethnischen Bevölkerungsgruppen zum Vergleich herangezogen.

Ergebnisse: 23 von 113 Studien qualifizierten sich für den Einschluss in die Metaanalyse. n=1027 Patienten und n=2594 Kontrollpersonen konnten verglichen werden. Eine signifikante Heterogenität der Studien wurde weitestgehend ausgeschlossen. Ein Publikationsbias wurde graphisch durch Funnel-Plots ausgeschlossen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem ersten AIS wurde gefunden: Zusammengefasste ORs (Fixed-Effects-Modell) waren wie folgt: Faktor V G1691A (OR/ 95% KI) **2,72/ 2,0 – 3,7**; Prothrombin G20210A (OR/ 95% KI) **1,4/ 0,90 – 2,2**; MTHFR C677T (OR/ 95% KI) **1,6/ 1,26 – 2,04**. 4 von 23 Studien

konnten auf den kombinierten Studienendpunkt schlechter Langzeitverlauf/ Rezidivhäufigkeit mit Vorliegen einer thrombophilen Anlagevariante untersucht werden. Bei relevantem Publikationsbias fand sich im Random-Effects-Modell dazu ein signifikanter Zusammenhang (OR/ 95% KI) **5,8/ 1,35 – 24,81**.

Schlussfolgerung: Das Risiko für das Auftreten eines ersten neonatalen AIS ist für Anlageträger der heterozygoten Faktor V G1691A Mutation und des MTHFR T677T Genotyps erhöht, während Träger der heterozygoten Prothrombin G20210A Variante in der erweiterten Analyse kein signifikant erhöhtes Risiko für die Erstmanifestation eines Schlaganfalls im Neugeborenenalter aufgewiesen haben. Es konnte in der kombinierten Analyse des Langzeitoutcomes ebenfalls eine Assoziation zwischen schlechtem neurologischen Verlauf/ Rezidivhäufigkeit und dem Vorhandensein mindestens einer thrombophilen Anlagevariante nachgewiesen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Akar N, Akar E, Özel D, Deda G, Sipahi T (2001) Common Mutations at the Homocysteine Metabolism Pathway and Pediatric Stroke. *Thrombosis Research* 2001, 115–120
2. Arnaez J, Arca G, Martín-Ancel A, Agut T, Garcia-Alix A (2018) Neonatal Arterial Ischemic Stroke: Risk Related to Family History, Maternal Diseases, and Genetic Thrombophilia. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 24, 79–84
3. Barreirinho S, Ferro A, Santos M, Costa EI, Pinto-Basto J, Sousa A, Sequeiros J, Maciel P, Barbot C, Barbot J (2003) Inherited and acquired risk factors and their combined effects in pediatric stroke. *Pediatric neurology* 28, 134–138
4. Bartels C (2005) Tabletten, Tropfen und Tinkturen. Wiley-VCH Weinheim
5. Barthels M (2011) Das Gerinnungskompodium. Häufige Befundkonstellationen, Interpretation, klinische Konsequenz, 2. Aufl. Thieme Stuttgart
6. Bein BH, Gräsner JT, Meybohm P, Scholz J (Hrsg.) (2011) Zusatzweiterbildung Notfallmedizin. 1000 kommentierte Prüfungsfragen ; [nach ERC 2010] ; 7 Tabellen, 1. Aufl. Thieme Stuttgart
7. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP (1999) Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Archives of neurology* 56, 967–971
8. Brandenburger T, Bajorat TP (2006) Fallbuch Biochemie. 80 Fälle aktiv bearbeiten. Thieme Stuttgart
9. Bruhn HD (Hrsg.) (2011) Hämostaseologie für die Praxis. Sicher durch den klinischen Alltag ; mit 107 Tabellen, 2. Aufl. Schattauer Stuttgart
10. Chabrier S, Rodesch G, Lasjaunias P, Tardieu M, Landrieu P, Sébire G (1998) Transient cerebral arteriopathy: a disorder recognized by serial angiograms in children with stroke. *Journal of child neurology* 13, 27–32
11. Connelly A, Chong WK, Johnson CL, Ganesan V, Gadian DG, Kirkham FJ (1997) Diffusion weighted magnetic resonance imaging of compromised tissue in stroke. *Archives of disease in childhood* 77, 38–41
12. Curry CJ, Bhullar S, Holmes J, Delozier CD, Roeder ER, Hutchison HT (2007) Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother-child pairs. *Pediatric neurology* 37, 99–107
13. Debus OM, Kosch A, Sträter R, Rossi R, Nowak-Göttl U (2004) The factor V G1691A mutation is a risk for porencephaly: A case-control study. *Annals of neurology* 56, 287–290
14. deVeber G (2002) Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Current opinion in neurology* 15, 133–138
15. deVeber G, Kirkham F, Shannon K, Brandão L, Sträter R, Kenet G, Clausnizer H, Moharir M, Kausch M, Askalan R, MacGregor D, Stoll M, Torge A, Dlamini N, Ganesan V, Prengler M, Singh J, Nowak-Göttl U (2019) Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population. *Haematologica* 104, 1676–1681

16. Esther Cardo, MRCP, Eugènia Monrós, PhD, Catrina Colomé, Rafael Artuch, MD, Jaume Campistol, Mercè Pineda, and M. Antònia Vilaseca Children With Stroke: Polymorphism of the MTHFR Gene, Mild Hyperhomocysteinemia, and Vitamin Status
17. Fullerton HJ, Johnston SC, Smith WS (2001) Arterial dissection and stroke in children. *Neurology* 57, 1155–1160
18. Ganesan V, Prengler M, McShane MA, Wade AM, Kirkham FJ (2003) Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Annals of neurology* 53, 167–173
19. Garcia D, Erkan D (2018) Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *The New England journal of medicine* 378, 2010–2021
20. Giroud M, Lemesle M, Gouyon J-B, Nivelon J-L, Milan C, Dumas R (1995) Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: A study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *Journal of Clinical Epidemiology* 48, 1343–1348
21. Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, Armstrong DC, McCrindle BW, Mayank S, deVeber GA (2001) Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Annals of neurology* 50, 163–168
22. Günther G, Junker R, Sträter R, Schobess R, Kurnik K, Heller C, Kosch A, Nowak-Göttl U (2000) Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates : role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 31, 2437–2441
23. Haarbeck, Krümpel, Kosch, Sträter, Nowak-Göttl (2009) Schlaganfälle und Thrombosen bei Kindern und Jugendlichen. Ein Ratgeber für Eltern und Betroffene, 4. Aufl. Förderverein Schlaganfall und Thrombosen im Kindesalter e.V.
24. Herak DC, Antolic MR, Krljeza JL, Pavic M, Dodig S, Duranovic V, Brkic AB, Zadro R (2009) Inherited prothrombotic risk factors in children with stroke, transient ischemic attack, or migraine. *Pediatrics* 123, e653-60
25. Hunter JV (2002) Magnetic resonance imaging in pediatric stroke. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI* 13, 23–38
26. Kenet G, Cohen O, Bajorat T, Nowak-Göttl U (2019) Insights into neonatal thrombosis. *Thrombosis Research* 181, S33-S36
27. Kenet G, Lütkehoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, Chabrier S, Chan A, deVeber G, Fiedler B, Fullerton HJ, Goldenberg NA, Grabowski E, Günther G, Heller C, Holzhauser S, Iorio A, Journeycake J, Junker R, Kirkham FJ, Kurnik K, Lynch JK, Male C, Manco-Johnson M, Mesters R, Monagle P, van Ommen CH, Raffini L, Rostásy K, Simioni P, Sträter RD, Young G, Nowak-Göttl U (2010) Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 121, 1838–1847
28. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, Martinowitz U, Rosenberg N, Gitel S, Rechavi G, Inbal A (2000) Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 31, 1283–1288
29. Kirkham FJ, Hewes DKM, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JPM (2001) Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *The Lancet* 357, 1656–1659

30. Kirton A, Curtis C, Mineyko A, Massicotte P, Leaker M, Jiang XY, Floer A (2017) Thrombophilia risk is not increased in children after perinatal stroke. *Blood* 129, 2793–2800
31. Kosch A, Kries R von, Nowak-Göttl U (2000) Thrombosen im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2000, 387–397
32. Kurnik K, Kosch A, Sträter R, Schobess R, Heller C, Nowak-Göttl U (2003) Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke* 34, 2887–2892
33. Lane D, Mannucci P, Bauer K, Bertina R, Bochkov N, Boulyjnikov V, Chandy M, Dahlback B, Ginter E, Miletich J, Rosendaal F, Seligsohn U (1996) Inherited Thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 76, 651–662
34. Lehman LL, Beate J, Kapur K, Danehy AR, Bernson-Leung ME, Malkin H, Rivkin MJ, Trenor CC (2017) Workup for Perinatal Stroke Does Not Predict Recurrence. *Stroke* 48, 2078–2083
35. Lijfering WM, Brouwer J-LP, Veeger NJGM, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, van der Meer J (2009) Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 113, 5314–5322
36. Lindhoff-Last E, Luxembourg B, Pabinger I (2008) Update thrombophilia. *Hamostaseologie* 28, 365–375
37. Lynch JK, Hirtz DG, deVeber G, Nelson KB (2002) Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 109, 116–123
38. Mara Prengler, Natalie Sturt, Steve Krywawych, Robert Surtees, Raina Liesner and Fenella Kirkham Homozygous thermolabile variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a potential risk factor for hyperhomocysteinaemia, CVD, and stroke in childhood
39. McColl MD, Chalmers EA, Thomas A, Sproul A, Healey C, Rafferty I, McWilliam R, Eunson P (1999) Factor V Leiden, prothrombin 20210G-->A and the MTHFR C677T mutations in childhood stroke. *Thromb Haemost* 81, 690–694
40. Mercuri E, Cowan F, Gupte G, Manning R, Laffan M, Rutherford M, Edwards AD, Dubowitz L, Roberts I (2001) Prothrombotic Disorders and Abnormal Neurodevelopmental Outcome in Infants With Neonatal Cerebral Infarction. *Pediatrics* 107, 1400–1404
41. Miller SP, Wu YW, Lee J, Lammer EJ, Iovannisci DM, Glidden DV, Bonifacio SL, Collins A, Shaw GM, Barkovich AJ, Ferriero DM (2006) Candidate gene polymorphisms do not differ between newborns with stroke and normal controls. *Stroke* 37, 2678–2683
42. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, Groot PG de, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 4, 295–306

43. Nagler M, Cate H ten, Prins MH, Cate-Hoek AJ ten (2018) Risk factors for recurrence in deep vein thrombosis patients following a tailored anticoagulant treatment incorporating residual vein obstruction. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2, 299–309
44. Nave AH, Eckardstein A von (2019) Is lipoprotein(a) a risk factor for ischemic stroke and venous thromboembolism? *Clinical research in cardiology supplements* 14, 28–32
45. Nejat Akar, MD, Ece Akar, Gulhis Deda, Tansu Sipahi, and Arif Orsal (1999) Factor V1691 G-A, Prothrombin 20210 G-A, and Methylenetetrahydrofolate Reductase 677 C-T Variants in Turkish Children With Cerebral Infarct. *Journal of child neurology* Volume 14, 749–751
46. Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Münchow N, Assmann G, Eckardstein A von (1999a) Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation* 100, 743–748
47. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, Eckardstein A von (1999b) Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 94, 3678–3682
48. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, Eckardstein A von (1999c) Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 94, 3678–3682
49. Parker MJ, Joubert GI, Levin SD (2002) Portal vein thrombosis causing neonatal cerebral infarction. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 87, F125-7
50. Pötzsch B, Madlener K (2010) *Hämostaseologie*, 2. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg Berlin, Heidelberg
51. Renaud C, Tardy-Poncet B, Presles E, Chabrier S (2010) Low prevalence of coagulation F2 and F5 polymorphisms in mothers and children in a large cohort of patients with neonatal arterial ischemic stroke. *British journal of haematology* 150, 709–712
52. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, Elkind MSV, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee J-M, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV (2013) An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44, 2064–2089
53. Simchen MJ, Goldstein G, Lubetsky A, Strauss T, Schiff E, Kenet G (2009) Factor v Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke* 40, 65–70
54. Speer (2019) *Pädiatrie*. Springer Berlin Heidelberg
55. Sträter R, Becker S, Eckardstein A von, Heinecke A, Gutsche S, Junker R, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Göttl U (2002) Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood-a 5-year follow-up study. *The Lancet* 360, 1540–1545

56. Suppiej A, Franzoi M, Gentilomo C, Battistella PA, Drigo P, Gavasso S, Laverda AM, Simioni P (2007) High prevalence of inherited thrombophilia in 'presumed peri-neonatal' ischemic stroke. *European journal of haematology* 80, 71–75
57. van der Meer FJ, Koster T, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR (1997) The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 78, 631–635
58. Vasan SK, Rostgaard K, Majeed A, Ullum H, Titlestad K-E, Pedersen OBV, Erikstrup C, Nielsen KR, Melbye M, Nyrén O, Hjalgrim H, Edgren G (2016) ABO Blood Group and Risk of Thromboembolic and Arterial Disease: A Study of 1.5 Million Blood Donors. *Circulation* 133, 1449-57; discussion 1457
59. Willeke, Gerdson, Bauersachs, Lindhoff-Last E (2002) Rationelle Thrombophiliediagnostik. *Deutsches Arzteblatt*, 2111–2118
60. Zenz W, Bodo Z, Plotho J, Streif W, Male C, Bernert G, Rauter L, Ebetsberger G, Kaltenbrunner K, Kurnik P, Lischka A, Paky F, Ploier R, Höfler G, Mannhalter C, Muntean W (1998) Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210 A variant in children with ischemic stroke. *Thromb Haemost* 80, 763–766

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ralf Junker, Direktor des Institutes für klinische Chemie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein für die Anstellung und Übernahme der Betreuung meiner Dissertation.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Ulrike Nowak-Göttl für ihre engagierte kontinuierliche Begleitung meiner Arbeit, ihre Diskussionsbereitschaft und die hervorragenden Bedingungen zur Erstellung dieser Metaanalyse. Jede Phase dieser wissenschaftlichen Arbeit wurde von ihr intensiv und warmherzig begleitet.

Ich danke meinen wissenschaftlichen Kollegen und Co-Autoren Gili Kenet und Omri Cohen aus der Abteilung für Hämatologie der Sackler Medical School, Universität Tel Aviv für den wissenschaftlichen und netten persönlichen Austausch.

Ich möchte meinen Kollegen Herrn PD Dr. David Juhl, Frau Bettina Kiesau, Frau Dr. Dorothee Kowalski, Herrn Dr. Piotr Kuta, Frau Dr. Angela Rocke und Frau Dr. Maria Shneyder danken, die mir mit Rat und Tat in der klinischen Ausführung der Hämostaseologie zur Seite standen und stehen. Das so gewonnene Wissen konnte ich gewinnbringend in diese Arbeit bezüglich der thrombophilen Anlagevarianten einbringen.

Meine Eltern, Dr. Horst Bajorat und Kunigard Bajorat haben schon früh meinen Wissensdurst und meine Neugier gefördert. Die Jahre ihrer Unterstützung meiner akademischen Entwicklung haben erst zu der Möglichkeit geführt, diese Arbeit zu realisieren.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Sandra und meinen Kindern Benjamin und Helena, die in der Zeit der Bearbeitung dieser wissenschaftlichen Arbeit oft auf ihren Ehemann und Vater verzichten mussten und deren Liebe und Geduld eine unentbehrliche Hilfe waren, um die vorliegende Arbeit erfolgreich beenden zu können.

Veröffentlichungen

2019

Übersichtsartikel – Systematischer Review

Kenet G, Cohen O, Bajorat T, Nowak-Göttl U (2019) Insights into neonatal thrombosis. Thrombosis Research 181, S33-S36
(Kenet et al. 2019)

2011

Buchbeiträge

1. Bajorat T, Höcker J. Respiratorische Notfälle; Seiten 129-140
2. Bajorat T. Leitsymptom Dyspnoe; Seiten 98-101

In: Bein B, Gräsner JT, Meybohm P, Scholz J. (Hrsg.),
Zusatzweiterbildung Notfallmedizin,
Thieme Verlag Stuttgart, 2011, ISBN: 978-3-13-150651-1
(Bein et al. 2011)

2006

Bücher

Brandenburger T, Bajorat T.
Fallbuch Biochemie
Thieme Verlag Stuttgart, 2006, ISBN 3-13-140191-5
(Brandenburger u. Bajorat 2006)

2005

Buchbeiträge

Bajorat T.
Nehmt´s euch zu Herzen - Herzmittel
In: Bartels C, Göllner H, Koolman J, Maser E, Röhm KH (Hrsg.) Tabletten, Tropfen und
Tinkturen
Wiley-VCH Verlag, 2005, ISBN 3-527-30263-8
(Bartels 2005)