

Maike Spiel

Dr. med.

Untersuchungen zur Pathogenese der infektiions-assoziierten zerebralen Ischämie

Geboren am 18.05.1973 in Heidelberg

Reifeprüfung am 21.05.1992

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992 bis SS 1999

Physikum am 28.03.1995

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 26.11.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. A. Grau

Hintergrund:

Die etablierten Risikofaktoren erklären nicht alle klinischen und epidemiologischen Merkmale akuter zerebraler Ischämien. Hinweise für diese Aussage ergeben sich zum einen aus der Beobachtung, daß eine Reihe von Patienten mit zerebraler Ischämie keinen der bekannten Risikofaktoren aufweisen; darüberhinaus bieten die konventionellen Risikofaktoren keine ausreichende Erklärung für die Häufung ischämischer Insulte im Winterhalbjahr und den Rückgang der Schlaganfallinzidenz in den letzten Jahrzehnten. Die Erkenntnis, daß Infektionen einen unabhängigen Risikofaktor für zerebrale Ischämien darstellen, ließ neue Mechanismen diskutieren, über die Infektionen zu einem zerebralen Insult führen könnten.

Die Fragestellungen dieser Arbeit waren:

1. Welche Unterschiede bestehen zwischen den Schlaganfallpatienten mit und ohne kürzliche Infektion bezüglich inflammatorischer und koagulatorischer Parameter und welche Erkenntnisse lassen sich hierdurch für die Pathogenese infektiions-assoziiertes zerebraler Ischämien gewinnen?

2. Wie ist die Prävalenz von Fieber in der Frühphase nach ischämischem zerebralen Insult, welcher Ätiologie unterliegt es und wie werden Schweregrad und neurologisches Outcome beeinflusst?

3. Ist bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie eine Akute-Phase-Reaktion zu beobachten und wie wird diese gegebenenfalls durch akute Infektionen beeinflusst? Besteht ein Zusammenhang der Akute-Phase-Parameter mit Infarktgröße und klinischem Outcome der Patienten?

Patienten und Methoden:

Den Untersuchungen dieser Dissertation lag eine Studie mit 166 Patienten mit akuter zerebraler Ischämie und 166 alters- und geschlechtsangepassten stationären Patienten mit nicht-vaskulären und nicht-entzündlichen neurologischen Krankheiten zugrunde. Die Diagnose einer kürzlichen Infektion erforderte eine erhöhte Körpertemperatur ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) mit mindestens einem infektionstypischen Symptom, mindestens zwei einander ergänzende infektionstypische Symptome oder mindestens ein typisches Symptom und einen eindeutigen mikrobiologischen oder radiologischen Befund. Alle erfassten Personen wurden in standardisierter Weise untersucht und befragt.

Ergebnisse:

Patienten mit Infektion in der vorangegangenen Woche ($n=28$) zeigten bei Aufnahme höhere Leukozytenwerte ($10,4 \pm 2,8/\text{nl}$) als Patienten ohne kürzliche Infektion ($n=73$; Leukozyten: $9,0 \pm 2,7/\text{nl}$; $p=0,017$). Hingegen fanden sich zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede bezüglich CRP und Fibrinogen.

Wir ordneten 21 Patienten mit und 21 Patienten ohne kürzliche Infektion einander nach Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Ischämieursachen, Schweregrad des neurologischen Defizits und Zeitintervall zwischen Ischämie und Blutentnahme zu. Zwischen beiden Gruppen bestand bezüglich Fibrin-Monomer, Fibrin-D-Dimer, Gesamt-Protein S, C4b-bindendem Protein, Faktor VII-Aktivität, Faktor VIII-Aktivität, Interleukin-1-Rezeptorantagonist, Interleukin-6, Interleukin-8, Tumornekrosefaktor-Rezeptor I, Neopterin, Antikardiolipin-Antikörper IgG, Antikardiolipin-AK IgM und Antikardiolipin-AK IgA kein signifikanter Unterschied.

Fieber stellte eine häufige Komplikation in der Frühphase nach zerebralem Insult dar und trat bei 30 von 119 Patienten (25,2%) innerhalb der ersten zwei Tage nach Ischämie auf. Bei 26 von 30 Patienten (86%) konnte das Fieber in der Frühphase nach Ischämie durch eine Infektion oder eine chemisch-toxische

Aspirationspneumonitis erklärt werden. Eine Pneumonie war mit 40% (12 von 30) die häufigste Ursache von Fieber nach einem zerebralen Infarkt und war in zumindest 2 von 12 Fällen (16%) Folge einer Aspiration nach Ischämie. Neun von 30 Patienten (30%) mit Fieber in der Frühphase nach einem zerebralen ischämischen Insult hatten die Infektion bereits vor Ischämie erworben. Eine erhöhte Körpertemperatur in der Frühphase nach zerebralem ischämischen Insult war signifikant mit dem initialen neurologischen Defizit in der Akutphase nach Infarkt assoziiert.

Als Akute-Phase-Parameter wurden Leukozyten, CRP und Fibrinogen an den Tagen 1,4,7 und nach 3 Monaten bei den Patienten mit Infektion und bei Patienten ohne Infektion nach zerebraler Ischämie untersucht. Bei Patienten ohne Infektion lagen die Leukozytenzahlen an Tag 1 höher als an den darauffolgenden Tagen ($p \leq 0,001$). Die Fibrinogenkonzentration änderte sich bei den Patienten ohne Infektion ($n=38$) nicht signifikant. Die Konzentration des CRP änderte sich bei den Patienten ohne Infektion ($n=27$) nicht signifikant bis Tag 7 und bis zur Nachuntersuchung. Die Fibrinogenkonzentration und die CRP-Konzentration korrelierten an Tag 4 und an Tag 7 mit der Schwere des neurologischen Defizits an Tag 1 (jeweils $p \leq 0,0001$). Die Fibrinogenkonzentration an Tag 4 war assoziiert mit einem schwereren neurologischen Defizit zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ($p \leq 0,0001$).

Die Infarktgröße korrelierte mit der Schwere des neurologischen Defizits an Tag 1 ($p < 0,05$) und Tag 4 ($p < 0,05$), sowie mit den Leukozytenzahlen an Tag 4 ($p = 0,011$). Patienten, die im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine Infektion entwickelten, zeigten ein schwereres neurologisches Defizit an Tag 1 ($p \leq 0,0001$) und bei der Nachuntersuchung ($p \leq 0,0001$) als Patienten ohne Infektion.

Schlussfolgerungen:

Bezüglich der inflammatorischen und koagulatorischen Parameter konnten unsere Untersuchungen keinen weiteren Einblick in die Pathogenese der infektionsassoziierten Ischämien geben. Hierfür ist vermutlich die Tatsache verantwortlich, dass die Ischämie selbst zu inflammatorischen Veränderungen führte und dass inflammatorische Ereignisse vor Ischämie so nicht mehr zu differenzieren sind. Fieber nach zerebralem Insult ist häufig und macht immer eine sorgfältige Suche nach einer möglichen infektiösen Ursache erforderlich.

Eine typische Akute-Phase-Reaktion ließ sich in unseren Untersuchungen, die nur auf kleinen Fallzahlen basieren, außer bei den Leukozyten nicht nachweisen, jedoch

waren die Konzentrationen von CRP und Fibrinogen an Tag 4 und 7 mit dem initialen neurologischen Defizit assoziiert.