

Ellen Zimmermann  
Dr. med.

## **Risikofaktoren für zerebrale Ischämien unter besonderer Berücksichtigung akuter Infektionen - Eine Fall-Kontroll-Studie**

Geboren am 08.02.1971 in Karlsruhe  
Reifeprüfung am 22.5.1990 in Ludwigsburg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis SS 1998  
Physikum am 5.4.1994 an der Universität Hamburg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Karlsruhe  
Staatsexamen am 27.10.1998 an der Universität Freiburg

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

Kürzlich zurückliegende Infektionen werden schon seit längerer Zeit als wichtiger Risikofaktor für ischämische Insulte bei Kindern und Jugendlichen diskutiert. Eine finnische Fall-Kontroll-Studie mit Patienten unter 50 Jahren hatte erstmals Infektionen im vorausgehenden Monat als wichtigen und unabhängigen Risikofaktor für zerebrale Ischämien bei jüngeren Erwachsenen identifiziert.

Die vorliegende Arbeit beruht auf einer an der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg durchgeführten Fall-Kontroll-Studie, die die Frage untersuchte, ob kürzliche Infektionen auch bei Personen über fünfzig Jahren unabhängig von anderen Faktoren einen Risikofaktor für zerebrale Ischämien darstellen.

Schwerpunkt der vorliegenden Dissertationschrift ist die univariate und multivariate Analyse der einzelnen Risikofaktoren unter besonderer Berücksichtigung kürzlicher Infektionen.

Wir untersuchten 166 konsekutive Patienten mit akuten ischämischen Insulten oder transitorischen zerebralen Ischämien und 166 stationäre Kontrollpatienten mit nicht-vaskulären und nicht-entzündlichen neurologischen Erkrankungen. Patienten und Kontrollpersonen wurden einander eins-zu-eins nach Alter, Geschlecht und Untersuchungszeitpunkt zugeordnet. Alle Personen wurden in standardisierter Weise untersucht und zu Risikofaktoren befragt. Die Diagnose einer kürzlichen Infektion erforderte mindestens zwei sich ergänzende infektionstypische Symptome oder ein infektionstypisches Symptom in Kombination mit erhöhter Körpertemperatur ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) bzw. einem eindeutigen mikrobiologischen oder radiologischen Befund.

Siebenunddreißig der 166 Patienten (22,3%) und 14 der 166 Kontrollpersonen (8,4%) wiesen eine Infektion innerhalb der letzten Woche auf (Odds ratio (OR): 3,1; 95% Konfidenzintervall (KI): 1,6-6,1;  $p=0,001$ ). In beiden Untersuchungsgruppen dominierten Atemwegsinfekte. Sowohl virale (OR: 3,6; 95% KI 1,33-9,7;  $p=0,011$ ) als auch bakterielle (OR: 3,3; 95% KI: 1,34-8,3;  $p=0,010$ ) Infektionen waren bei Patienten mit zerebraler Ischämie signifikant häufiger als bei den Kontrollpersonen. Die Risiko-steigerung durch kürzliche Infektionen beschränkt sich nicht auf jüngere Patienten, es ergab sich aber eine mit zunehmendem Alter geringere Bedeutung kürzlicher Infektionen. Patienten unter 51 Jahren hatten signifikant häufiger eine kürzliche Infektion (14/36; 38,9%) als ältere Patienten mit zerebrovaskulärer Ischämie (23/130; 17,7%;  $p=0,007$ ).

In einer Multivarianzanalyse für Fall-Kontroll-Paare mit den Kofaktoren frühere zerebrale Ischämien, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit und/oder periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese bezüglich Schlaganfall sowie aktuelles Rauchen erwiesen sich Infektionen innerhalb einer Woche als signifikanter unabhängiger Risikofaktor (OR: 3,2; 95% KI: 1,2-8,7;  $p=0,02$ ). Die koronare Herzerkrankung und/ oder pAVK (OR: 5,9; 95% KI: 2,1-6,6;  $p=0,001$ ), frühere Schlaganfälle bzw. transitorische ischämische Attacken (OR: 3,3; 95% KI: 1,4-7,8;  $p=0,006$ ) sowie die arterielle Hypertonie (OR: 2,7; 95% KI: 1,4-5,4;  $p=0,004$ ) erwiesen sich ebenfalls als unabhängige Risikofaktoren. Ein Diabetes mellitus und eine positive Familienanamnese bezüglich Schlaganfall, die signifikante Faktoren der univariaten Analyse darstellten, erwiesen sich in der Multivarianzanalyse nicht als unabhängige Risikofaktoren. Aktuelles Rauchen, ein Faktor, zu dem widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur vorliegen, ging in unserer Studie nicht mit einem erhöhten Risiko für zerebrale Ischämien einher. Erhöhter Alkoholkonsum, geringe körperliche Bewegung, Malignome in der Vorgeschichte und die Einnahme oraler Kontrazeptiva, die in der Literatur als Risikofaktoren zerebraler Ischämien diskutiert werden, waren in unserer Fall-Kontroll-Studie nicht mit einer signifikanten Risikoerhöhung assoziiert. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, daß kürzliche Infektionen und vor allem Atemwegsinfekte innerhalb der vorausgehenden Woche einen wichtigen und unabhängigen Risikofaktor für zerebrale Ischämien darstellen.

Akute Infektionen als Risikofaktor für zerebrale Ischämien könnten zum Verständnis der Häufung ischämischer Insulte im Winterhalbjahr beitragen, da in dieser Jahreszeit ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von Infektionskrankheiten zu verzeichnen ist. Zudem bietet dieser Risikofaktor eine mögliche Erklärung für das Sinken der Schlaganfallinzidenz in den letzten Jahrzehnten durch eine bessere Behandlungsmöglichkeit von Infektionskrankheiten sowie eine verbesserte Infektprophylaxe (z.B. Gripeschutzimpfung), ohne daß diesem möglichen Zusammenhang bisher ausreichend Beachtung geschenkt worden wäre.