

Holger Rürger

Dr. med.

Stressmediatoren, Immundepression und Infektionsrate bei Patienten mit akuten zerebrovaskulären Erkrankungen

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. Roland Veltkamp

Zerebrovaskuläre Erkrankungen führen zu einer tiefgreifenden Modulation des peripheren Immunsystems beim Menschen. Im Mittelpunkt des Schlaganfall-induzierten Immundepressionssyndroms stehen eine Lymphozytopenie und eine verminderte Funktion der Lymphozyten sowie der Monozyten. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welche Faktoren und Stressmediatoren mit einer Modulation des peripheren Immunsystems in Zusammenhang stehen und als Prädiktor für eine Infektion bei Patienten mit ischämischen Schlaganfällen, intrazerebralen Blutungen und transitorisch ischämischen Attacken dienen können.

Dazu wurden im Blut von 136 Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung bei Aufnahme, Tag 2, Tag 3, Tag 7 und zur Nachfolgeuntersuchung nach $78 \pm 19,4$ Tagen die Konzentrationen von Stressmediatoren, Zytokinen, Leukozytensubpopulationen und Infektionsmarkern bestimmt. Außerdem wurden die Konzentrationen der Stressmediatoren auch im 24-Stunden-Sammelurin beginnend bei Aufnahme ermittelt. Die Kontrollgruppe bestand aus 30 alters- und geschlechtsgemachten Personen ohne neurologische oder immunologische Grunderkrankungen. Des Weiteren wurden klinische Parameter, Daten aus bildgebenden Verfahren und mikrobiologische Kulturbefunde erfasst. Mit Hilfe multivariater Regressionsanalysen sollten unabhängige Prädiktoren einer relativen Lymphozytopenie sowie einer bakteriellen Infektion identifiziert werden. Außerdem wurden ROC-Kurven angefertigt, um die Güte der ermittelten unabhängigen Prädiktoren als diagnostische Kriterien festzustellen.

Die wesentlichen Ergebnisse der Studie sind, dass große ischämische Schlaganfälle und große intrazerebrale Blutungen in ähnlichem Ausmaß die Sekretion von Katecholaminen und Cortisol erhöhten sowie eine ausgeprägte Lymphozytopenie und veränderte Freisetzung von Zytokinen bereits bei Aufnahme zur Folge hatten. Bei Patienten mit einer TIA konnte zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung der Stressmarker, der peripheren

Immunfunktion oder eine bakterielle Infektion festgestellt werden. Die Schwere des Schlaganfalls gemessen am NIHSS an Tag 1 stellte den einzigen, signifikant unabhängigen Prädiktor einer relativen Lymphozytopenie bei Aufnahme dar. Mechanische Ventilation, hsPCT $>0,1\text{ng/ml}$ und relative Lymphozytopenie an Tag 1 konnten als unabhängige Prädiktoren einer bakteriellen Infektion innerhalb der ersten Woche nach Aufnahme bei einer zerebrovaskulären Erkrankung festgestellt werden. Bemerkenswerterweise konnte keiner der Stressmediatoren als unabhängiger Prädiktor für eine relative Lymphozytopenie an Tag 1 oder eine bakterielle Infektion festgestellt werden. Erstmals wurden dabei sowohl ischämische Schlaganfälle als auch intrazerebrale Blutungen sowie transitorisch ischämische Attacken betrachtet.

Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen zeigten häufig einen Anstieg in den weit verbreiteten Infektionsmarkern wie Fieber und CRP, wobei ein deutlich geringerer Prozentsatz der Patienten tatsächlich pathologische mikrobiologische Kulturbefunde aufwies. Mittels der Diskriminatoren NIHSS >15 und relative Lymphozytenzahl $<13\%$ bei Aufnahme lässt sich möglicherweise aufgrund eines ausgezeichneten negativ prädiktiven Wertes von 81% der übermäßige und unspezifische Gebrauch von Antibiotika begrenzen.

Zusammenfassend konnten in dieser Arbeit bei Patienten nach ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen ähnliche zelluläre und humorale Veränderungen im peripheren Immunsystem festgestellt werden. Das bisherige Konzept der Katecholamin-induzierten Lymphozytopenie sollte neu überdacht werden und bislang noch unbekannte Mediatoren, welche mit der Schwere des Schlaganfalls korrelieren, in weiteren Studien als potentielle Immunmodulatoren nach einer Hirnläsion identifiziert werden. Aufgrund der unspezifischen Veränderungen von Infektionsmarkern wie Fieber und CRP nach einem Schlaganfall könnten der NIHSS und die relative Lymphozytenzahl an Tag 1 wertvolle Prädiktoren sein, um Patienten für eine Antibiotikabehandlung zu selektieren.