Diplomarbeit

MRP-8/14 im akuten ischämischen Schlaganfall

eingereicht von

Nicholas Landowski

Mat. Nr.: 0230719

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

ausgeführt an der

Medizinischen Universität Graz

Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Tatjana Stojakovic

Priv.-Doz. Dr.med. univ. Thomas Seifert-Held

Graz, Datum Unterschrift

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, Datum Unterschrift

Gleichheitsgrundsatz: Bei der Erstellung dieser Arbeit wurde, aus Gründen der besseren Lesbarkeit, auf die Verwendung genderspezifischer Formulierungen verzichtet. Gleichzeitig wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die verwendeten Formulierungen stets für beide Geschlechter zu verstehen sind und keinerlei geschlechterdiskriminierenden Hintergrund haben.

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinen Betreuern Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Tatjana Stojakovic sowie Priv.-Doz. Dr.med. Thomas Seifert-Held dafür bedanken, dass sie mir die Bearbeitung dieses interessanten Themas zunächst ermöglicht und mir mit ihrem Wissen und ihrer Professionalität bei der Erstellung dieser Arbeit stets weitergeholfen haben.

Außerdem gilt mein Dank Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.rer.nat. Hubert Scharnagl für die hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten sowie MA Thomas Pekar für seine Ratschläge.

Zusammenfassung

Der Schlaganfall zählt zu den drei häufigsten Todesursachen und stellt einen medizinischen Notfall dar. Die präzise Diagnosestellung sowie die adäquate Akuttherapie sollten möglichst rasch erfolgen, um die Prognose zu verbessern und das Risiko für Spätfolgen zu minimieren. Auch wirtschaftlich betrachtet könnten Fortschritte im Bereich Diagnostik und Therapie positive Auswirkungen mit sich bringen, da der Schlaganfall und seine Folgen meist sehr hohe Kosten verursacht.
Der akute ischämische Schlaganfall geht mit einer Aktivierung von Leukozyten und Endothelzellen einher. Verschiedene Entzündungszellen wie Monozyten, Makrophagen und neutrophile Granulozyten sezernieren nach deren Aktivierung Myeloid-related Protein (MRP)-8/14. Es wurde der Marker MRP-8/14 (Calprotectin) im peripheren Blut von Patienten, welche einen akuten ischämischen Schlaganfall erlitten haben, bestimmt. Ziel der Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen MRP-8/14 und dem Schweregrad des Schlaganfalls sowie dem klinischen Langzeitverlauf (outcome) der betreffenden Patienten zu untersuchen.
Als Studiendesign wurde eine retrospektive Datenerhebung vom 24.08.2009 bis zum 31.05.2010 gewählt. Es wurden Daten von insgesamt 43 Personen [24 Männer (56%) und 19 Frauen (44%)] im Alter von 24 bis 89 Jahren (mittleres Alter von 70 ± 12,8 Jahren) für die Analyse berücksichtigt. Die Konzentrationen von MRP-8/14 im Plasma der Patienten wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus innerhalb der ersten 24 Stunden (Tag 0) sowie nach einer Woche (Tag 7) mittels ELISA bestimmt. Der Schweregrad des Schlaganfalls wurde bei der Aufnahme laut National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) eingeteilt und zur Beurteilung des Langzeitverlaufes wurde die modified Rankin Scale (mRS) am Tag 90 herangezogen.
MRP-8/14 – Konzentrationen im Plasma waren bei Patienten (5,8 ± 5,3 µg/ml) höher als bei Stent – Kontrollen (4,4 ± 2,9 µg/ml) und bei gesunden Probanden (3,8 ± 1,7 µg/ml). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,507$ sowie $p = 0,442$). Patienten mit einem höheren mRS 90 wiesen nach einer

Woche geringere Änderungen der MRP-8/14 – Konzentrationen auf als Patienten mit einem niedrigen mRS 90. Unter Berücksichtigung der relativen Werte wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis ersichtlich ($p = 0,015$).

Ferner zeigten sich geringfügige geschlechterspezifische Unterschiede, Frauen hatten höhere MRP-8/14 – Konzentrationen als Männer. Viele Schlaganfallpatienten entwickelten im Verlauf auch Infektionen. Bei den betroffenen Patienten konnten höhere Werte als bei Schlaganfallpatienten mit unkompliziertem Verlauf ermittelt werden. Der Unterschied war auch hier statistisch nicht signifikant. Die verschiedenen Schlaganfall – Lokalisationen hatten keine relevanten Auswirkungen auf die Höhe der Konzentrationen. Es wurde keine Korrelation zwischen MRP-8/14 – Konzentration und der Schwere des Schlaganfalls sowie des Langzeitverlaufes festgestellt.

Abstract

Stroke is considered to be one of the three most common causes of death and states a medical emergency. An early precise diagnosis and an appropriate therapy result in a better prognosis and a reduction of long-term effects.

Progress in early diagnosis and treatment could also lead to beneficial effects in term of economical issues of the disease and its long-term consequences.

The acute ischemic stroke is accompanied with an activation of leukocytes and endothelial cells. Various inflammatory cells such as monocytes, macrophages and neutrophil granulocytes express myeloid-related protein (MRP)-8/14 after activation. The marker MRP-8/14 (Calprotectin) was determined in the peripheral blood of patients who suffered an acute ischemic stroke. The aim of the study was to investigate whether there is an association between MRP-8/14 and the severity of stroke as well as the clinical outcome.

In this retrospective study the clinical data of 43 patients [24 males (56%) and 19 females (44%), respectively] aged between 24 and 89 years (mean age 70 ± 12,8 years) were collected from August 24th 2009 until Mai 31st 2010. MRP-8/14 plasma levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay at the time of hospital admission within 24 hours from onset of symptoms (day 0) and one week later (day 7). Stroke severity on admission was defined by the National Institutes of Stroke Scale (NIHSS) and the modified Rankin Scale (mRS) was used to assess 90-day outcome.

MRP-8/14 plasma levels were higher in acute ischemic stroke patients (5,8 ± 5,3 µg/ml) as compared to stent controls (4,4 ± 2,9 µg/ml) and healthy volunteers (3,8 ± 1.7 µg/ml), respectively. However, the difference was not statistically significant ($p = 0,507$ and $p = 0,442$, respectively). Patients with a higher mRS 90 presented minor changes of MRP-8/14 – levels within the first week after ischemic insult compared to patients with a lower mRS 90. In consideration of relative values there was a significant difference ($p = 0,015$).

Slight gender-specific differences were observed, women had higher MRP-8/14 levels than men. In addition a large number of patients developed infections and

had higher MRP-8/14 concentrations than those with uncomplicated history. Plasma levels seemed to be independent from insult localization. No correlation of MRP-8/14 plasma levels was found with stroke severity on admission and outcome at day 90.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung iii

Zusammenfassung iv

Abstract vi

Inhaltsverzeichnis viii

Glossar und Abkürzungen x

Abbildungsverzeichnis xi

Diagrammverzeichnis xii

1. Einleitung 1

1.1. Hintergrund der Arbeit 1

1.2. Ziel der Arbeit 1

2. Einführung 3

2.1. Pathophysiologie der Ischämie 3

2.2. Ursachen 5

2.3. Risikofaktoren 6

2.4. Lokalisationen und Symptomatik 7

2.5. Therapiemöglichkeiten 12

3. Material und Methoden 14

3.1. MRP-8/14 14

3.2. ELISA – Verfahren 15

3.3. NIHSS 16

3.4. Modified Rankin Scale 16

3.5. Einschluss- und Ausschlusskriterien 18

3.6 Statistische Analyse 20
4. Ergebnisse 21
4.1 Patientencharakteristika 21
4.2 MRP-8/14 – Konzentrationen im Plasma 33
5. Diskussion 43
6. Literaturverzeichnis 44
7. Lebenslauf 48

Glossar und Abkürzungen

ACI	Arteria carotis interna
APC-Resistenz	aktiviertes Protein C-Resistenz
aPTT	activated partial thromboplastin time
ASS	Acetylsalicylsäure
CBP	zerebraler Blutfluss
CCP	zerebraler Perfusionsdruck
CCT	craniale Computertomografie
H_2SO_4	Schwefelsäure
HWI	Harnwegsinfekt
ICP	intrakranieller Druck
IE	Internationale Einheit
KHK	Koronare Herzkrankheit
MAP	mittlerer arterieller Druck
MRP-8/14	Myeloid-related Protein 8/14
mRS	modified Rankin Scale
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NYHA	New York Heart Association
OCSP	Oxfordshire Community Stroke Project Classification
pCO_2	Kohlendioxid-Partialdruck
PFO	persistierendes Foramen ovale
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
St. p.	Status post
TIA	transitorische ischämische Attacke
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Zustandekommen der Fallzahl	21
Abbildung 2:	Geschlechterverteilung in der Patientengruppe	22
Abbildung 3:	Häufigkeiten in den einzelnen Altersgruppen	22
Abbildung 4:	Mittleres Alter diverser Gruppen	24
Abbildung 5:	NIHSS bei Frauen	26
Abbildung 6:	NIHSS bei Männern	26
Abbildung 7:	Bluthochdruck beim Patientenkollektiv	28
Abbildung 8:	Häufigkeiten der erhobenen Risikofaktoren	28
Abbildung 9:	Leukozytenwerte	29
Abbildung 10:	CRP	29
Abbildung 11:	Auftreten von Infektionen	30
Abbildung 12:	Prozentuelle Verteilung diverser Infektionen	31
Abbildung 13:	Häufigkeiten in Bezug auf die mRS am Tag 90	32
Abbildung 14:	MRP-8/14 – Konzentrationen im Verlauf nach Geschlecht	34
Abbildung 15:	MRP-8/14 – Konzentrationen in verschiedenen Altersklassen	35
Abbildung 16:	MRP-8/14 – Konzentrationen in Bezug auf die mRS 90	36
Abbildung 17:	MRP-8/14 – Konzentrationen am Aufnahmetag in den jeweiligen Gruppen	38
Abbildung 18:	MRP-8/14 – Konzentrationen in Bezug auf diverse Schlaganfall – Lokalisationen	42

Diagrammverzeichnis

Tabelle 1: modified Rankin Scale 17
Tabelle 2: Patientenmerkmale 23
Tabelle 3: Merkmale der Kontrollgruppen 25
Tabelle 4: Klassifizierung nach OCSP 27
Tabelle 5: Geschlechterspezifisches Vorkommen einer VHFA 27
Tabelle 6: Merkmale der verschiedenen Gruppen nach mRS 90 37
Tabelle 7: MRP-8/14 – Konzentrationen bezogen auf Infektionen 39
Tabelle 8: t – Test für die Mittelwertgleichheit 39
Tabelle 9: MRP-8/14 – Konzentrationen bezogen auf Risikofaktoren 40
Tabelle 10: Gruppenbildung nach NIHSS 41

1. Einleitung

1.1. Hintergrund der Arbeit

Pro Jahr erleiden etwa 20 000 Österreicher einen Schlaganfall und global betrachtet liegen Schlaganfälle in industrialisierten Ländern an 3. Stelle aller Todesursachen. [1,2] Der ischämische Schlaganfall ist die am häufigsten auftretende Form des Schlaganfalls. [3]

Diese Arbeit beschränkt sich auf ausgewählte Patienten, die einen akuten ischämischen Schlaganfall erlitten haben. Patienten mit einer transitorisch ischämischen Attacke wurden nicht berücksichtigt.
Der akute ischämische Schlaganfall kann trotz rasch eingeleiteter Therapiemaßnahmen schwerwiegende Langzeitschäden zur Folge haben oder auch unmittelbar zum Tod führen. Trotz zahlreicher bisher durchgeführter Studien konnte bislang noch kein im Blut bestimmbarer spezifischer Marker detektiert werden. [1-6]

Es ist daher sinnvoll, in diesem Bereich nach neuen wissenschaftlich relevanten Ergebnissen zu suchen, um künftig Fortschritte bezüglich diagnostischer Verfahren und therapeutischer Maßnahmen zu erzielen. Bisher liegen keinerlei Studien vor, die über die Bedeutung des Markers myeloid related protein-8/14 (MRP-8/14, auch Calprotectin genannt) im Rahmen des Krankheitsbildes des akuten ischämischen Schlaganfalls Aufschluss geben.

1.2. Ziel der Arbeit

Diese Arbeit stützt sich auf eine retrospektive Datenanalyse von Patienten, die einen akuten ischämischen Schlaganfall erlitten haben und daraufhin an der Stroke Unit der Universitätsklinik für Neurologie in Graz behandelt wurden. Unter Berücksichtigung bestehender Fachliteratur und weiterer internationaler Studien

sollen neue Erkenntnisse in Bezug auf die Relevanz und Aussagekraft des Markers MRP-8/14 im peripheren Blut erzielt werden. Mögliche Zusammenhänge zwischen MRP-8/14 – Konzentration sowie dem Schweregrad des Schlaganfalls und dem klinischen Langzeitverlauf sollen aufgezeigt werden. Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der Ergebnisse präzisere Aussagen zum Schweregrad und Verlauf der Erkrankung der untersuchten Patienten zu tätigen und somit aufzuzeigen, ob MRP-8/14 als Parameter zur Schlaganfalldiagnostik beziehungsweise zur Verlaufskontrolle bei Patienten nach einem akuten ischämischen Insult herangezogen werden kann. Langfristiges Ziel ist die Verbesserung der Behandlung von Patienten, die einen akuten ischämischen Schlaganfall erlitten haben, über Maßnahmen zur Reperfusion hinaus.

2. Einführung

2.1. Pathophysiologie der Ischämie

In Ruhe wird das menschliche Gehirn mit circa 15% des Herzminutenvolumens sowohl über die beiden Arteriae carotides internae als auch über die beiden Arteriae vertebrales versorgt, wobei Glukose als größter Energielieferant des Gehirns dient. Für die adäquate Versorgung von 100 g Hirngewebe sind in etwa 60 – 80 ml Blut pro Minute erforderlich. Sehr rasch führt eine Minderperfusion des Gewebes zu Schädigung, da das Gehirn lediglich über geringste Sauerstoff- und Glukosevorräte verfügt und nur kurzfristig auf den anaeroben Stoffwechselweg zurückgreifen kann. Bei Minderperfusion oder Hypoglykämie treten erste Bewusstseinsstörungen auf. Verschiedene Hirnareale weisen eine unterschiedliche Empfindlichkeit auf, doch zur groben Orientierung dienen die in der folgenden Abbildung ersichtlichen Richtwerte:

Ist die Durchblutung unter die Ischämieschwelle (circa 18 – 20 ml/100 g/min) gesunken, kann die Aufrechterhaltung des Funktionsstoffwechsels nicht mehr gewährleistet werden. Wird die Infarktschwelle (circa 8 – 10 ml/100 g/min) unterschritten, so resultiert daraus eine irreversible Schädigung des betroffenen Hirnparenchyms.
Der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) sollte in etwa dem systemischen arteriellen Mitteldruck (MAP) entsprechen, da man davon ausgehen kann, dass bei einem Gesunden der intrakranielle Druck (ICP) zwischen 7 und 15 mmHg beträgt. Der CCP ergibt sich aus der Differenz zwischen MAP und ICP. Er hängt von mehreren Faktoren ab, die eng miteinander verknüpft sind:

- Herzleistung
- Peripherer Widerstand
- Mittlerer arterieller Druck (MAP)
- Intrakranieller Druck (ICP)

So führen ein Anstieg des intrakraniellen Druckes oder eine verringerte Herzleistung zu einem Abfall des Perfusionsdruckes. Ebenso schadet ein zu hoher Perfusionsdruck dem Gefäßsystem, sodass es einer ständigen Regulation des zerebralen Blutflusses (CBF) bedarf.
Diese geschieht mit Hilfe des Bayliss-Effekts (Hirngefäßkontraktion bei steigendem systemischen Blutdruck, Hirngefäßvasodilatation bei sinkendem systemischen Blutdruck) und der Regulation der Hirngefäßweite anhand der Blutgase (pCO_2) innerhalb eines bestimmten Bereiches (25 – 60 mmHg). So führt eine Zunahme des pCO_2 zur Vasodilatation und in weiterer Folge zur Steigerung des zerebralen Blutflusses, eine Abnahme zur Vasokonstriktion und Senkung des zerebralen Blutflusses.

Bei totaler Unterbrechung des Blutflusses tritt bereits nach 12 Sekunden Bewusstlosigkeit ein. Daher kommt gerade beim akuten ischämischen Schlaganfall den Kollateralkreisläufen eine wichtige Funktion zu. Der Circulus arteriosus Willisii, physiologische Anastomosen zwischen intra- und extrakraniellen Gefäßen sowie leptomeningeale Anastomosen gehören zu diesen Kollateralkreisläufen und tragen dazu bei, dass Verschlüsse eines oder mehrerer Blutgefäße toleriert werden können.
Aufgrund der Ischämie bricht der Funktionsstoffwechsel zusammen und die für die Steuerung des Membranpotentials der Zellen essentiellen Ionenpumpen können nicht mehr effektiv Dienst leisten. Das Versagen der Na^+/K^+-Pumpe hat eine intrazelluläre Anreicherung mit Natriumionen zur Folge, was den Wassereinstrom in den Intrazellulärraum und dadurch eine Zellschwellung hervorruft. Es kommt zur Entstehung eines zytotoxischen Hirnödems, das bei längerer Ischämiezeit in ein vasogenes Hirnödem übergehen kann. [6-9]

2.2. Ursachen

Diese werden hervorgerufen durch: [6-8]

- Thrombembolien
- Kardiogene Embolien
- Zerebrale Mikroangiopathie (Arteriolosklerose)
- Vaskulitiden
- Hirnvenenthrombosen, Sinusvenenthrombosen, Migräne, hämatologische Erkrankungen et al.

2.3. Risikofaktoren

Jene Risikofaktoren, die das Auftreten eines Schlaganfalls begünstigen, treten heutzutage weit verbreitet auf und spielen ebenso für die Entstehung anderer Erkrankungen eine wesentliche Rolle. Besonders häufig scheinen die unten erwähnten Risikofaktoren in Verbindung mit kardiovaskulären Krankheitsbildern auf. Das Risikoprofil ist von Mensch zu Mensch individuell unterschiedlich einzuschätzen und stützt sich auf das Vorhandensein und das Zusammenspiel beeinflussbarer sowie nicht-beeinflussbarer Faktoren. [4,6-8,10-13]

Zu den nicht beeinflussbaren Faktoren zählen:

- Genetische Prädisposition (zu kardio- oder zerebrovaskulären Erkrankungen)
- Geschlecht
- Alter

Zu den beeinflussbaren Faktoren zählen:

- Arterielle Hypertonie
- Herz-Kreislauferkrankungen wie beispielsweise Arteriosklerose, Vorhofflimmern, Herzrhythmusstörungen oder persistierendes Foramen ovale (PFO)
- Fettstoffwechselstörungen (Hypertriglyzeridämie, hohes LDL-Cholesterin, niedriges HDL-Cholesterin)
- Diabetes mellitus
- Nikotinabusus
- Erhöhter Alkoholkonsum
- Bewegungsmangel
- Übergewicht

- Gerinnungsstörungen wie beispielsweise APC-Resistenz
- Orale Kontrazeptiva
- Hyperhomocysteinämie
- Sozioökonomische Faktoren, Ernährung, Stress et al.

2.4. Lokalisationen und Symptomatik

Die Akkumulation lipidhaltiger Schaumzellen und die Anreicherung fibröser Einlagerungen in der pathologisch veränderten Gefäßwand begünstigen die Entstehung von Stenosen, Dissektionen oder Plaques an derselben Lokalisation und dienen als potentielle Embolіequelle. Erste morphologisch sichtbare Zeichen sind sogenannte fatty streaks (Fettstreifen). Typische Lokalisationen hierfür sind bei den zuführenden Gefäßen die thorakale aszendierende Aorta, die Vertebralarterien oder die Karotiden und bei den intrakraniellen Gefäßen die intrakraniellen Vertebralarterien, die Arteria basilaris und der Karotissiphon.
Ebenso können lokale Thrombosen aufgrund einer Arteriosklerose von Hirnbasisgefäßen (Arteria cerebri media, Arteria basilaris, intrakranielle Karotis) als Ursache in Frage kommen.
Kardiale Embolien sind auf Vorhofflimmern, Ventrikelaneurysmen, dilatative Kardiomyopathie, persistierendes Foramen ovale (PFO) oder Myxome zurückzuführen.
Hämodynamisch wirksame Stenosen können ebenfalls einen ischämischen Schlaganfall zur Folge haben. Hierbei lässt sich der Endstrominfarkt vom Grenzzoneninfarkt (Wasserscheideninfarkt) unterscheiden. Beim Endstrominfarkt ist der Perfusionsdruck im Bereich der Endstrecken der versorgenden Gefäße nicht mehr ausreichend, wodurch eine Minderversorgung im Ausbreitungsgebiet der nichtkollateralisierten Markarterien resultiert. Der Grenzzoneninfarkt hingegen lässt sich typischerweise in einem Grenzgebiet zwischen zwei oder mehreren Versorgungsgebieten nachweisen.
Je nachdem, welches Gefäß eine Minderdurchblutung aufweist, lässt sich die Lokalisation eines Schlaganfalles und demzufolge auch die klinische Symptomatik begründen.

Man muss allerdings bedenken, dass exakte Aussagen zu Areal und Ausmaß des Insults selbst nach genauer Erhebung des klinisch neurologischen Status unter Anwendung diverser Klassifizierungsskalen schwierig zu treffen sind.

Zur Einteilung des Infarktareals unterteilt man die Gefäße eines Versorgungsgebietes vereinfacht einem vorderen sowie einem hinteren Hirnkreislauf zu, wobei am häufigsten die Arteria cerebri media im vorderen Hirnkreislauf durch ein thrombembolisches Geschehen betroffen ist. Folglich aufgezählt werden die wichtigsten und größten Gefäße beider Kreisläufe:

<u>Vorderer Hirnkreislauf</u>

Arteria carotis interna

Arteria cerebri anterior

Arteria cerebri media

Arteria chorioidea anterior

Arteria ophthalmica

<u>Hinterer Hirnkreislauf</u>

Arteria cerebri posterior

Arteria basilaris

Arteria vertebralis

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, Schlaganfälle zu kategorisieren. Im Rahmen der Studie wurde die Oxfordshire Community Stroke Project Classification (OCSP) zur Einteilung herangezogen:

PACS – partial anterior circulation syndrome

TACS – total anterior circulation syndrome

LACS – lacunar syndrome

POCS – posterior circulation syndrome

Je nach betroffenem Gehirnareal treten neurologische Ausfälle verschiedenster Intensität auf. Großhirnhemisphäreninfarkte führen zu einer kontralateralen Hemiparese, während sich beim selteneren Kleinhirninfarkt typischerweise das Bild einer homolateralen Hemiataxie präsentiert. Hirnstamminfarkte sind oft durch eine sogenannte gekreuzte Symptomatik gekennzeichnet und ausgedehnte zerebrale Ischämien begünstigen die Entstehung eines Hirnödems, wodurch Bewusstseinsstörungen auftreten.
Im Folgenden wird die Symptomatik bezogen auf die Verschlüsse einzelner Gefäße im Überblick aufgelistet.

Gefäße des vorderen Hirnkreislaufes

Arteria cerebri media

brachiofazial betonte Hemiparese kontralateral mit anfangs häufig auftretender Blickdeviation zur betroffenen Seite. Läsion innerhalb dominanter Hirnhemisphäre: Aphasie, Agraphie und Apraxie. Läsion innerhalb nicht dominanter Hirnhemisphäre: Hemihypästhesie, Orientierungsstörungen, Anosognosie.

Arteria carotis interna

Großhirnhemisphäreninfarkt mit kontralateraler Hemiparese und Sensibilitätsausfall und Blickdeviation zur betroffenen Seite auf. Je nach Infarktareal sind Bewusstseinsstörungen, eine Aphasie oder ein Horner-Syndrom möglich.

Arteria cerebri anterior

beinbetonte motorische Hemiparese der kontralateralen Seite. Sensibilitätsstörungen, Harninkontinenz, Hemineglekt und Apathie können begleitend auftreten.

Arteria chorioidea anterior

Sensomotorische Halbseitensymptomatik.

Arteria ophthalmica

Monookulärer Visusverlust.

Gefäße des hinteren Kreislaufes

Arteria cerebri posterior

Kontralaterale homonyme Hemianopsie oder Quadrantenanopsie, Hemihypästhesien und Hemiparesen, Hyperpathie, Allodynie, Störungen der Tiefensensibilität oder Intentionstremor.

Arteria basilaris und vertebralis

Verschlüsse dieser Arterien führen zu mehr oder minder stark ausgeprägten Hirnstamm- und Kleinhirnsyndromen. Ein Hirnstamminfarkt kann mit Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma einhergehen und viele verschiedene Symptome wie Schwindel, Schluckauf, Ataxie, Dysphagie, eine Hemiparese sowie eine beinbetonte Tetraparese verursachen. Nicht selten werden Blickparesen und Aufmerksamkeitsdefizite festgestellt.

Kleinhirninfarkte führen zu Koordinationsstörungen. Neben einer Muskelhypotonie kann eine zerebellare homolaterale Ataxie ausgeprägt sein, dazu können Stimm- und Sprechstörungen auftreten.

Ein ausgedehnter ventraler bilateraler Pons-Infarkt kann zum sogenannten Locked-in-Syndrom führen und Alternans-Syndrome, wie zum Beispiel das Wallenberg-Syndrom (ipsilaterale Hirnnervenausfälle bei kontralateralen Sensibilitätsstörungen oder Hemiparesen), sind bei Schädigung von Kernbereichen im Hirnstamm möglich. [6-8,14-16]

2.5. Therapiemöglichkeiten

Der Schlaganfall ist als medizinischer Notfall zu betrachten und auch dementsprechend rasch und adäquat zu therapieren. Ein rasches Erkennen der Situation sowie der unmittelbare Transport ins Krankenhaus – idealerweise an eine Stroke Unit – stellen bereits wichtige Aspekte dar, weil der Zeitfaktor wesentlich für das weitere Procedere ist. Je früher eine Behandlung erfolgt, umso wirksamer ist sie.

Allgemeine Maßnahmen dienen nicht der kausalen Therapie, können jedoch eine Besserung des klinisches Zustandsbildes des betroffenen Patienten herbeiführen. So ist beispielswiese eine Oxygenierung mit 2-4 l/min über eine Nasensonde speziell bei ausgedehnten Infarkten und Krampfanfällen angezeigt.
Bei systolischen Werten von über 200 mmHg ist an die Option der medikamentösen Blutdrucksenkung (beispielsweise mittels Urapidil) zu denken, wobei die systolischen Werte 150 mmHg nicht unterschreiten sollten. Bei Blutdruckabfall bietet sich die Möglichkeit der Volumensubstitution oder der Katecholamin-Infusion.

Ebenso ist an eine Regulierung des Blutzuckerspiegels zu denken. Hypoglykämien werden mit 33%igen Glukoseinfusionen ausgeglichen, während bei Hyperglykämien (Blutzucker >200 mg/dl) die Gabe von Insulin angezeigt ist.

Thrombolyse

Die Thrombolyse dient der Rekanalisierung okkludierter Gefäße. Unter Berücksichtigung von Indikationsstellung und Kontraindikationen stehen je nach Zeitfenster verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Innerhalb 4,5 h nach Symptombeginn:
   Systemische intravenöse Lysetherapie mittels rtPA (recombinant tissue plasminogen activator)
   Bridging-Konzept: Beginn mit i.v.-Lyse-Therapie (⅔ der rtPA-Gesamtdosis) und Weiterführung mit i.a.-Lyse-Therapie (⅓ der rtPA-Gesamtdosis) oder mechanischer Rekanalisation (Thrombektomie)

2. 4,5 – 6 h nach Symptombeginn (vorderer Kreislauf):
   Mechanische Rekanalisation (Thrombektomie)

3. 4,5 – 9 h nach Symptombeginn (hinterer Kreislauf):
   Mechanische Rekanalisation (Thrombektomie)

Der Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (ASS) wird zur Sekundärprävention eingesetzt, 300 mg täglich in der Postakutphase, danach 100 mg täglich. Im Fall eines Rezidivs unter dieser Therapie stellt Clopidogrel (75 mg/Tag) das Mittel der Wahl dar.

Operative Eingriffe sind beispielsweise bei symptomatischen Stenosen der Arteria carotis interna (Karotis-Thrombendarteriektomie) oder raumfordernden Prozessen nach ausgedehnten Infarkten (Entlastungstrepanation) notwendig. Außerdem tragen Physiotherapie, Logopädie und Ergotherapie wesentlich zur neurologischen Rehabilitation bei. [6,7,17]

3. Material und Methoden

3.1. MRP-8/14

Myeloid-related Protein (MRP)-8/14 wird auch als Calprotectin bezeichnet und ist definiert als ein kalziumbindendes Protein, welches zur Gruppe der S100 – Proteine gerechnet wird. Seine Struktur beruht auf dem Vorhandensein von S100A8 (Calgranulin A) sowie S100A9 (Calgranulin B). [18-20]
MRP 8 und 14 sind Proteine, die im Zytoplasma verschiedener Entzündungszellen wie Monozyten, Makrophagen und neutrophilen Granulozyten vorkommen und nach deren Aktivierung sezerniert werden. Es wurde gezeigt, dass MRP-8/14 eine große Rolle bei Entzündung und Immunantwort spielt. [21,22]
So konnten beispielsweise erhöhte MRP-8/14 – Konzentrationen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Mukoviszidose, multipler Sklerose und HIV-Infektionen im Blut nachgewiesen werden, während bei Morbus Crohn oder dem kolorektalen Karzinom der Nachweis im Stuhl gelang. MRP-8/14 weist antimikrobielle, antiproliferative und apoptotische Wirkungen auf. Die Proliferationshemmung bei verschiedenen Zelltypen wie Makrophagen, Lymphozyten, hämatopoetischen Vorläuferzellen und Tumorzelllinien wurde ebenso wie die Induktion der Apoptose mancher Tumorzelllinien nachgewiesen. [23-27]
Altwegg et al. [28] zeigten in ihrer Studie, dass MRP-8/14 als sensitiver Marker bei Auftreten eines akuten Koronarsyndroms herangezogen werden kann, da erhöhte Plasmaspiegel bei Patienten mit myokardialer Nekrose nachgewiesen wurden.
Das gehäufte Vorkommen des Heterodimerkomplexes kann auf Entzündungen und Läsionen im Gefäßsystem hinweisen. Patienten, die sich einer Karotis-Endarteriektomie unterziehen ließen, hatten bei gleichzeitig hohen MRP-8/14 – Konzentrationen sowohl im Blutplasma als auch in atherosklerotischen Plaques ein erhöhtes Risiko für wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse. [29]
Croce et al. [30] gelang es im Rahmen von Mäuseversuchen aufzuzeigen, dass niedrigere Konzentrationen von MRP-8 und MRP-14 mit milderen Formen der durch neutrophile Granulozyten und Monozyten verursachten Gefäßentzündung einhergehen.

3.2. ELISA – Verfahren

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ist die Kurzbezeichnung für ein Untersuchungsverfahren, bei dem eine enzymvermittelte Reaktion zwischen Antikörper und Antigen stattfindet und das Vorhandensein eines bestimmten Proteins nachgewiesen werden kann.

Das häufig angewandte Testverfahren dient dem Nachweis diverser Proteine, Antikörper, Viren, Hormone oder beispielsweise Pharmaka im Serum oder Plasma. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Sandwich ELISA Methode eingesetzt, um MRP-8/14 quantitativ zu bestimmen. Es wurde großer Wert auf die korrekte Durchführung der Tests gelegt, um die Richtlinien für Gute Laborpraxis zu erfüllen und valide Ergebnisse zu erhalten.

Prinzip der Durchführung

Patientenseren sowie Kontrollseren werden in beschichtete Küvetten der Mikrotiterplatte pipettiert, wobei die Beschichtung aus einem für MRP-8/14 – Komplexen hoch spezifischen Calprotectin-Antikörper besteht. Diese erste Inkubation führt zu einer Bindung zwischen Calprotectin und dem monoklonalen Fangantikörper. Nach einem Waschschritt, der dazu dient, überschüssige ungebundene Bestandteile zu entfernen, bindet während der nächsten Inkubation ein zweiter mit Meerrettichperoxidase konjugierter monoklonaler Antikörper an den MRP-8/14 – Komplex. Dadurch entsteht ein Antikörper-Antigen-Antikörper – Komplex mit dem sich zwischen Fangantikörper und Detektionsantikörper befindlichen Calprotectin (Sandwich – Prinzip).

Nach einem wiederholten Waschschritt führt die Zugabe von Tetramethylbenzidine zu einer Enzymreaktion mit Blaufärbung. Diese wird nach Beimengung einer Stopp-Lösung (H_2SO_4) beendet, was einen Farbumschlag von blau nach gelb hervorruft.

Nun erfolgt mittels Photometrie die Bestimmung der optischen Dichte der Lösung bei 450 nm. Es erfolgen Doppelmessungen und ein Netto-Absorptionsmittelwert wird zur Beurteilung herangezogen. Anhand einer eigens erstellten Eichkurve, auf

der die Netto-Absorptionsmittelwerte eingetragen werden, lassen sich die MRP-8/14 – Konzentrationen genau bestimmen. [31-34]

3.3. NIHSS

Die NIHSS ist die abgekürzte Form für die National Institutes of Health Stroke Scale. Erhoben werden Parameter zur Analyse von Bewusstseinsgrad, Augenbewegungen, Gesichtsfeld, Gesichtslähmung, Motorik der oberen sowie der unteren Extremität, Ataxie, Aphasie, Dysarthrie und Neglekt. Summiert sind Werte von 0 bis maximal 42 Punkte erreichbar. Je höher dieser Wert ausfällt, desto schwerwiegender wird das Krankheitsbild interpretiert. [7,35,36]

3.4. Modified Rankin Scale

Die modifizierte Rankin-Skala (mRS) dient der Feststellung des Grades einer Behinderung nach einem Schlaganfall. Diese häufig eingesetzte Skala beinhaltet 7 Schweregrade (0 bis 6), wobei eine mRS von 6 den Tod bedeutet.
Im Rahmen der Studie wurde der mRS – Wert zur Beurteilung des Langzeitverlaufes am Tag 90 (mRS 90) nach dem stattgefundenen Ereignis herangezogen. [7,8,37]

0	**Keinerlei Symptome.** keine Einschränkung im täglichen Leben
1	**Keine signifikante Beeinträchtigung trotz Symptomen.** kann alle früheren Aufgaben und Aktivitäten ausführen
2	**Leichte Beeinträchtigung.** nicht mehr alle früheren Aktivitäten können ausgeführt werden
3	**Mäßige Beeinträchtigung.** braucht etwas Hilfe, kann aber selbständig gehen
4	**Mittelschwere Beeinträchtigung.** nicht ohne Hilfe gehfähig; braucht Hilfe für Körperpflege
5	**Schwere Beeinträchtigung.** bettlägerig, inkontinent; braucht ständig Pflege
6	**Tod.**

Tabelle 1: modified Rankin Scale

3.5. Einschluss- und Ausschlusskriterien

In dieser Studie wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 24.08.2009 bis zum 31.05.2010 einen akuten ischämischen Schlaganfall erlitten haben und an der Stroke Unit der Universitätsklinik für Neurologie des Landeskrankenhauses Graz behandelt wurden.
Bei der Aufnahme im Krankenhaus wurde der Zustand der Patienten mittels Laborparameter, Bildgebung, NIHSS, mRS (modified Rankin Scale) und neurologischer klinischer Untersuchung beurteilt.

Einschlusskriterien:

- Ischämischer Insult
- Symptombeginn innerhalb von 24 h
- Alter ab 18 Jahre
- NIHSS von >3 bei Aufnahme

Ausschlusskriterien:

- mRS >1 vor dem akuten Ereignis
- Rückbildung der Symptomatik innerhalb von 24 h (TIA)
- Intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung, Sinusvenenthrombose, intrakranieller Tumor
- Klinische, laborchemische oder radiologische Anzeichen für akute erregerbedingte entzündliche Erkrankung
- Leukozyten – Wert oberhalb des oberen Normbereichs
- Präexistente Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III/IV

- Aktive maligne Erkrankung
- Größere chirurgische Eingriffe innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Ereignis und innerhalb der ersten Woche nach dem akuten Schlaganfall
- Transfusion von Blut oder Blutbestandteilen innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Ereignis und innerhalb einer Woche nach dem akuten Schlaganfall
- Akute mechanische Rekanalisation eines okkludierten Segments einer intrakraniellen Arterie oder der Arteria carotis interna

Zum Vergleich wurden die Daten von 60 Teilnehmern, welche in 2 Kontrollgruppen eingeteilt wurden, erhoben. Die erste Gruppe bestand aus 29 gesunden Teilnehmern, die zweite setzte sich aus 31 Patienten mit St. p. Stent – PTA einer intrakraniellen Arterie oder der A. vertebralis am Abgang zusammen. Die Blutabnahmen der Patienten erfolgten mindestens einen Monat nach der Implantation des Stent im Rahmen eines etablierten klinikinternen Nachsorgeprotokolls. Zum Zeitpunkt der Blutabnahme bestanden weder eine neurologische Ausfallsymptomatik noch Hinweise auf Infektionserkrankungen.

Die schriftliche Einverständniserklärung aller im Rahmen der Studie untersuchten Patienten wurde eingeholt. Bei Patienten mit Aphasie oder einer Bewusstseinsstörung wurde die schriftliche Einverständniserklärung nach Wiedererlangen des Bewusstseins oder der Fähigkeit der Kommunikation eingeholt.
Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz hat der Durchführung dieser Studie zugestimmt.

3.6 Statistische Analyse

Es wurden die Daten aller Patienten und Probanden mithilfe des Statistikprogrammes SPSS in der Version 18.0 ausgewertet. War der Parameter nicht normalverteilt, so wurde vor der statistischen Analyse eine Logarithmus – Transformation durchgeführt. In der statistischen Auswertung diente ein p – Wert von 0,05 als Signifikanzgrenze.

Mittels t – Test wurden Unterschiede zwischen Merkmalen in den verschiedenen Gruppen analysiert. Der t – Test für 2 unabhängige Stichproben wurde verwendet, um die Mittelwerte von Patientengruppe und Gesunden– sowie Stent – Kontrollen miteinander zu vergleichen. Um mögliche Zusammenhänge zwischen MRP-8/14 – Konzentration und der NIHSS sowie dem outcome (mRS 90) in der Patientengruppe aufzudecken, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

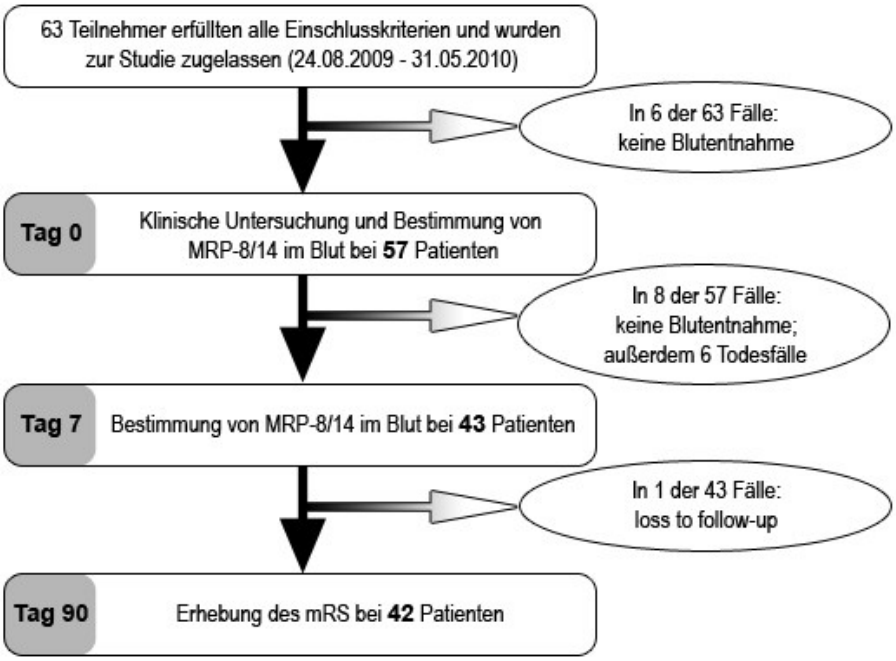

Abbildung 1: Zustandekommen der Fallzahl

Von allen Patienten, die im Zeitraum zwischen 24. August 2009 und 31. Mai 2010 aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls in der Stroke Unit der Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden, erfüllten 63 Teilnehmer alle Einschlusskriterien und konnten für die Studie berücksichtigt werden. Von 6 Patienten konnten am Aufnahmetag (Tag 0) keine Blutproben für Studienzwecke entnommen werden, womit sich die Reduktion auf 57 Teilnehmer begründen lässt. Eine Woche später (Tag 7) konnte aufgrund von 6 Todesfällen innerhalb der ersten Woche sowie fehlender Blutentnahmen in 8 weiteren Fällen bei nunmehr 43 Patienten eine weitere Blutabnahme erfolgen. Zur Auswertung der Studie und des Verlaufs wurden die Blutproben von 43 Patienten herangezogen, da in diesen Fällen Probenmaterial zu beiden definierten Zeitpunkten gewonnen werden konnte.

Geschlechter- und Altersverteilung

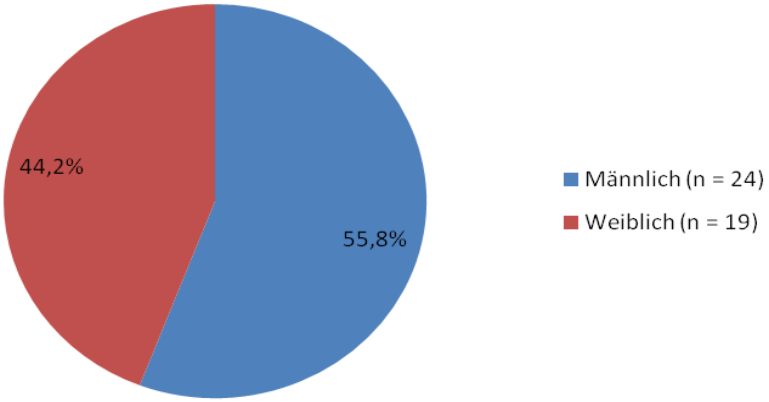

Abbildung 2: Geschlechterverteilung der Patientengruppe

Das Durchschnittsalter betrug im Mittel 70,0 ± 12,8 Jahre (Spannweite = 24-89). Frauen waren mit 74,8 ± 10,0 Jahren (Spannweite = 52-89) durchschnittlich um knapp 9 Jahre älter als Männer 66,2 ± 13,6 Jahre (Spannweite = 24-85). Dies ist auch die Erklärung dafür, dass die Altersklasse der 81 – 90 Jährigen bis auf eine einzige männliche Ausnahme zur Gänze von Frauen gebildet wurde.

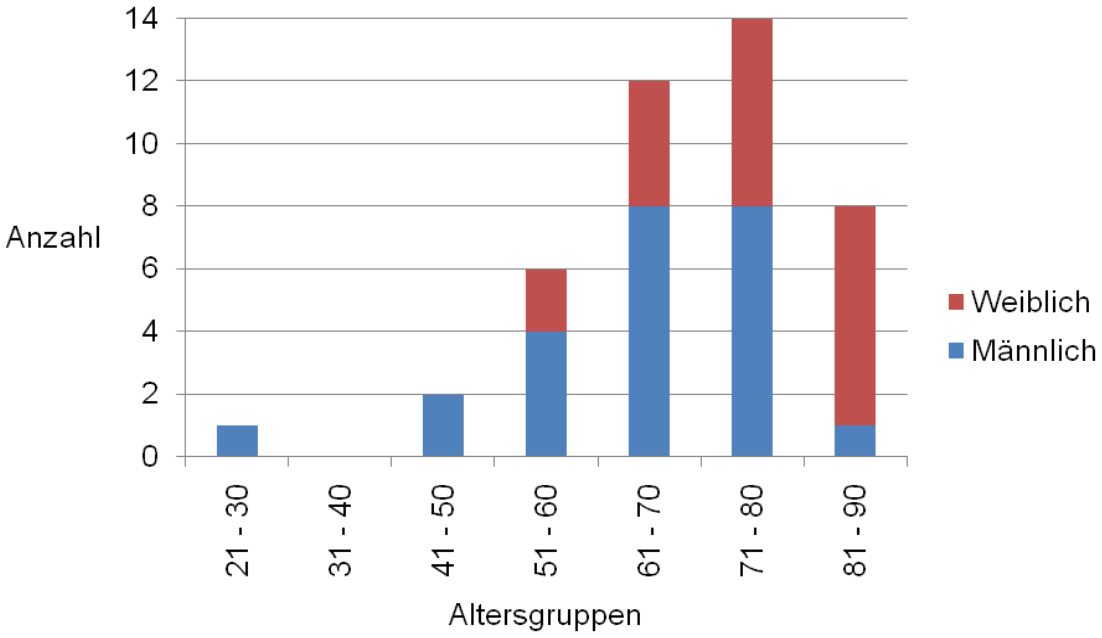

Abbildung 3: Häufigkeiten in den einzelnen Altersgruppen

Charakteristika	Patienten mit ischämischen Insult (n = 43)
Demographische Kennzahlen	
Alter (MW ± SD, Spannweite)	70 ± 12 (24 – 89)
Männlich (n, %)	24 (56)
Weiblich (n, %)	19 (44)
Klinische Parameter	
NIHSS (Median, Spannweite)	11 (4 – 25)
mRS 90 (Median, Spannweite)	3 (0 – 6)
Lysetherapie (n, %)	11 (26)
Biochemische Parameter	
MRP-8/14 am Tag 0 (MW ± SD, µg/ml)	5,8 ± 5,3
MRP-8/14 am Tag 7 (MW ± SD, µg/ml)	5,2 ± 3,4
CRP (MW ± SD, mg/l)	6,6 ± 9,1
Leukozyten (MW ± SD, G/l)	8,5 ± 2,1
Schlaganfall – Lokalisation	
TACS (n, %)	17 (40)
PACS (n, %)	22 (51)
POCS (n, %)	2 (5)
LACS (n, %)	2 (5)
Risikofaktoren	
Arterielle Hypertonie (n, %)	36 (84)
VHFA (n, %)	20 (47)
Hypercholesterinämie (n, %)	20 (47)
Diabetes mellitus (n, %)	10 (23)
Infektionen (neu aufgetreten innerhalb der ersten Woche nach dem ischämischen Insult)	
Harnwegsinfekt (n, %)	16 (37)
Pneumonie (n, %)	7 (16)
Erysipel (n, %)	1 (2)
Unklar (n, %)	1 (2)
Gesamt (n, %)	25 (58)

Tabelle 2: Patientenmerkmale

29 gesunde Teilnehmer sowie 31 Patienten mit St. p. Stent – PTA einer intrakraniellen Arterie oder der A. Vertebralis am Abgang wiesen durchschnittlich ein geringeres Alter als die Schlaganfallpatienten auf. In Abb. 4 ist das mittlere Alter in den einzelnen Gruppen dargestellt.

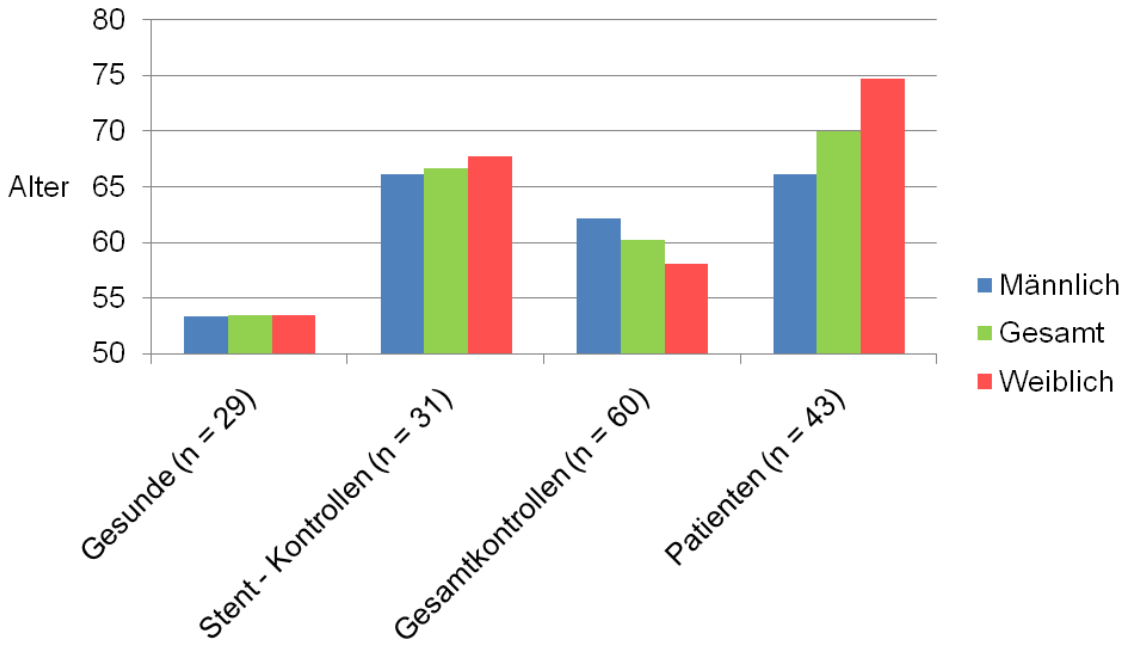

Abbildung 4: Mittleres Alter diverser Gruppen

Charakteristika der Kontrollgruppen

Gesamtkontrollen	
Anzahl (n)	60
Männlich (n, %)	32 (53)
Weiblich (n, %)	28 (47)
Alter (MW ± SD, Spannweite)	60 ± 11 (28-79)
MRP-8/14 (MW ± SD, µg/ml)	4,1 ± 2,4
Gesunde Probanden	
Anzahl (n)	29
Männlich (n, %)	10 (34)
Weiblich (n, %)	19 (66)
Alter (MW ± SD, Spannweite)	53 ± 5 (46-66)
MRP-8/14 (MW ± SD, µg/ml)	3,8 ± 1,7
Stent – Kontrollen	
Anzahl (n)	31
Männlich (n, %)	22 (71)
Weiblich (n, %)	9 (29)
Alter (MW ± SD, Spannweite)	67 ± 11 (28-79)
MRP-8/14 (MW ± SD, µg/ml)	4,4 ± 2,9

Tabelle 3: Merkmale der Kontrollgruppen

NIHSS

Der Schweregrad des Schlaganfalls wurde bei Aufnahme nach der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) eingeteilt. Der NIHSS – Mittelwert betrug in der Patientengruppe (n = 43) bei Aufnahme 11 (bei einer Spannweite von 4-25). Frauen wiesen im Mittel mit 12 ± 6 einen etwas höheren NIHSS als Männer (10 ± 5) auf. Diese Tendenz ist in den folgenden Abbildungen ersichtlich.

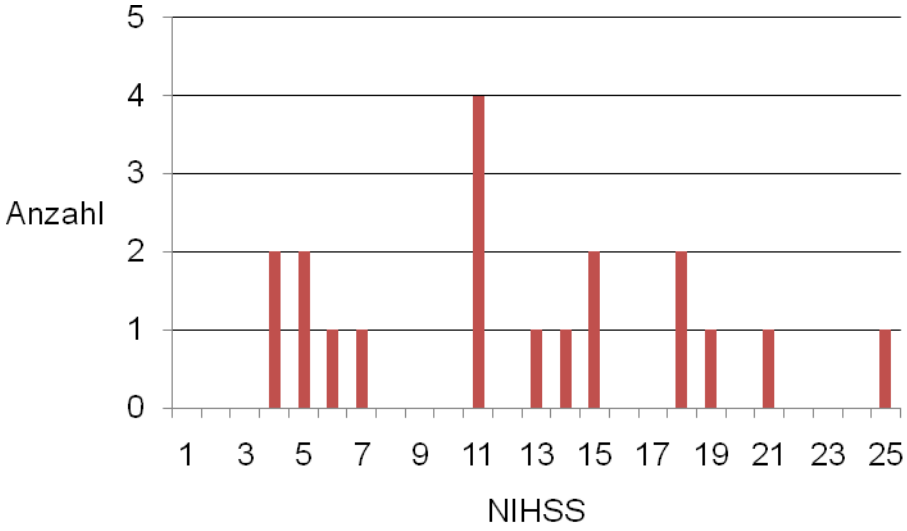

Abbildung 5: NIHSS bei Frauen

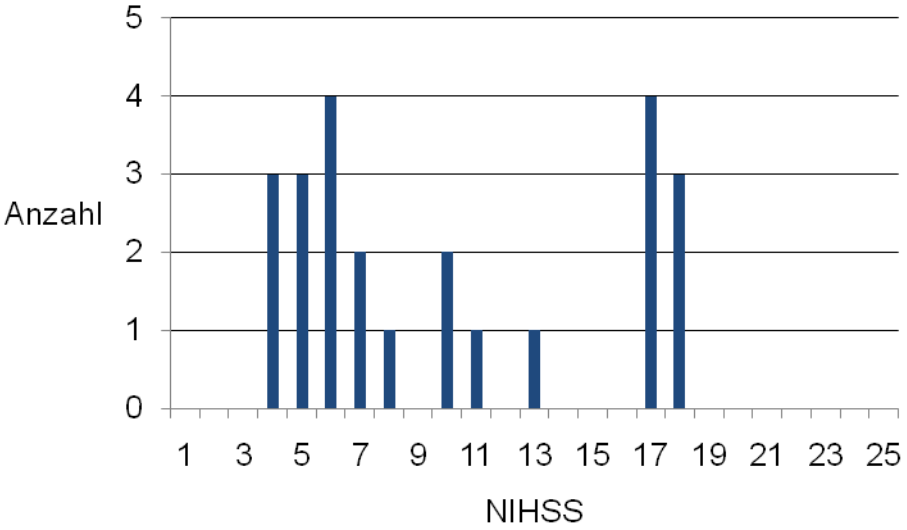

Abbildung 6: NIHSS bei Männern

Schlaganfall – Lokalisationen

Im Rahmen der Studie wurde die Oxfordshire Community Stroke Project Classification (OCSP), auch Bamford classification genannt, zur Einteilung des Infarktareals herangezogen, welche sich nach den betroffenen Versorgungsgebieten und der klinischen Symptomatik richtet. Im Fall der 43 Patienten war die Verteilung wie folgt:

	Häufigkeit	%
LACS	2	4,7
POCS	2	4,7
TACS	17	39,5
PACS	22	51,2
GESAMT	43	100

LACS - lacunar syndrome
POCS - posterior circulation syndrome
TACS - total anterior circulation syndrome
PACS - partial anterior circulation syndrome

Tabelle 4: Klassifizierung nach OCSP

Zerebrovaskuläre Risikofaktoren und Vorhofflimmerarrhythmie

Bei 20 von 43 Patienten (46,5%) bestätigte sich das Vorliegen einer Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA), Frauen waren häufiger betroffen als Männer.

	Frauen		Männer	
	Zahl	%	Zahl	%
VHFA	11	57,9	9	37,5
keine VHFA	8	42,1	15	62,5

Tabelle 5: Geschlechterspezifisches Vorkommen einer VHFA

Arterielle Hypertonie konnte in 83,7% der Fälle bei den betroffenen Patienten festgestellt werden. Lediglich 7 der 43 untersuchten Patienten (16,3%) wiesen keine Hypertonie auf.

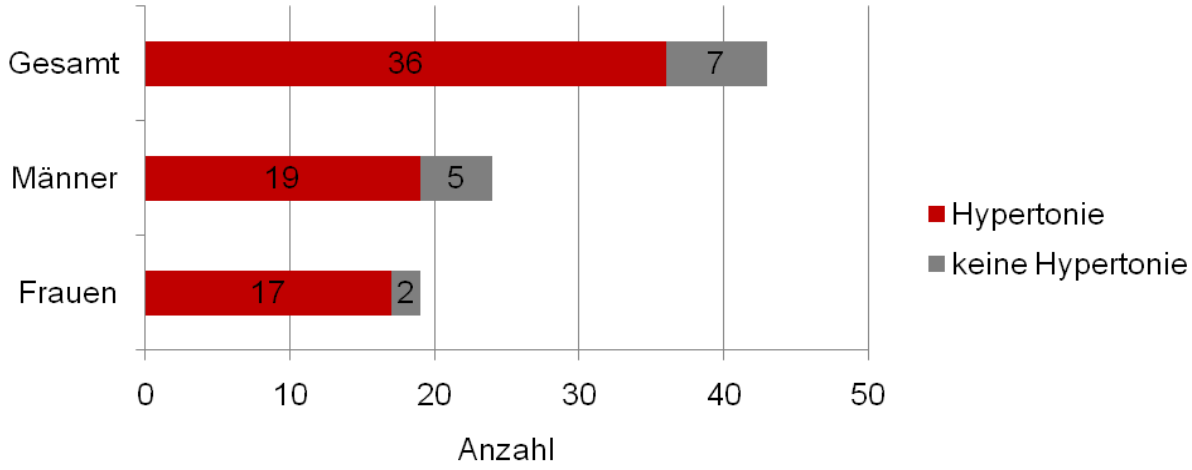

Abbildung 7: Bluthochdruck beim Patientenkollektiv

Eine Hypercholesterinämie wurde fast bei der Hälfte aller Patienten (46,5%) und ein Diabetes mellitus bei knapp einem Viertel aller Patienten (23,3%) festgestellt. Eine Übersicht der genannten Risikofaktoren ist in Abb. 8 ersichtlich.

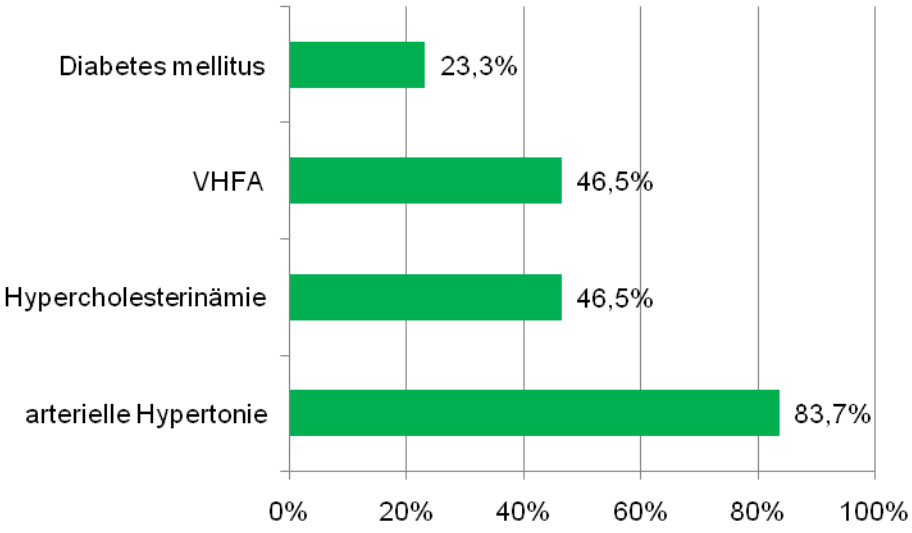

Abbildung 8: Häufigkeiten der erhobenen Risikofaktoren

Laborchemische Entzündungsparameter

Es wurden am Aufnahmetag die Leukozytenanzahl sowie das C-reaktive Protein (CRP) im peripheren Blut gemessen. Während bei den Leukozytenwerten nur marginale Unterschiede aufgetreten sind, waren die CRP – Konzentrationen bei den weiblichen Patienten im Mittel etwas höher.

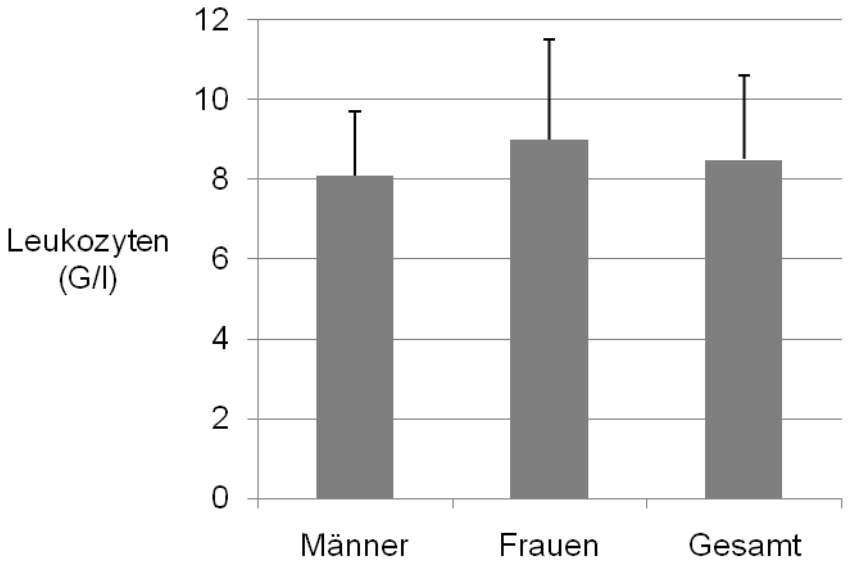

Abbildung 9: Leukozytenwerte

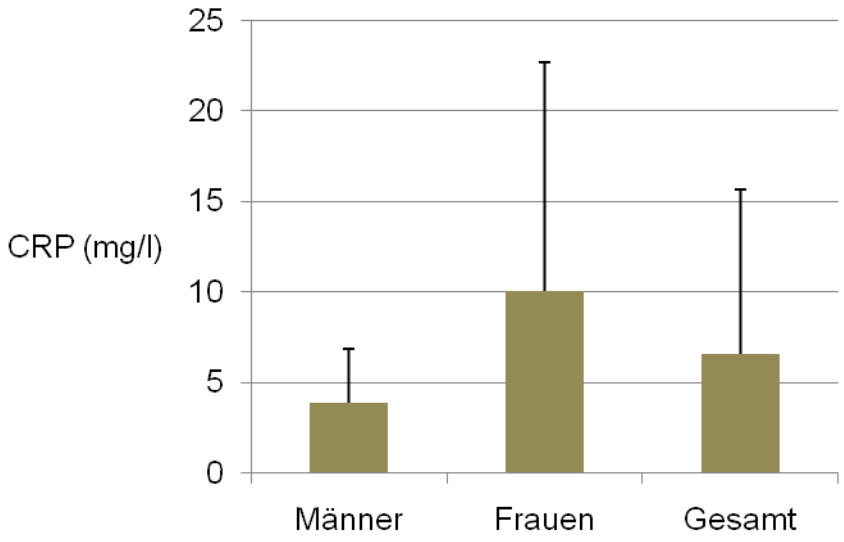

Abbildung 10: CRP

Lysetherapie

Eine Lysetherapie erfolgte bei 11 von 43 Patienten (35,5%), insgesamt bei 29,2% der Männer sowie bei 21,1% der Frauen.

Infektionen

25 der 43 Patienten (58%) entwickelten innerhalb der ersten Woche nach akutem ischämischem Insult eine Infektionserkrankung. 74% der weiblichen und 46% der männlichen Patienten waren davon betroffen. Die häufigste Infektion war hierbei mit 16 Fällen der Harnwegsinfekt, der bei 10 der 19 Frauen (53%) und bei 6 von 24 Männern (25%) vorkam. Des weiteren wurden in 7 Fällen Pneumonien sowie in einem Fall ein Erysipel festgestellt.

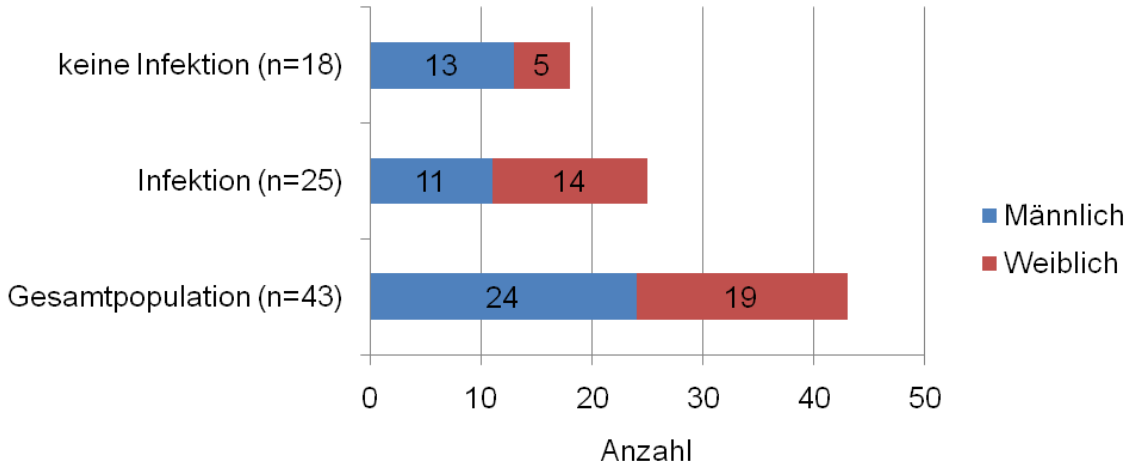

Abbildung 11: Auftreten von Infektionen

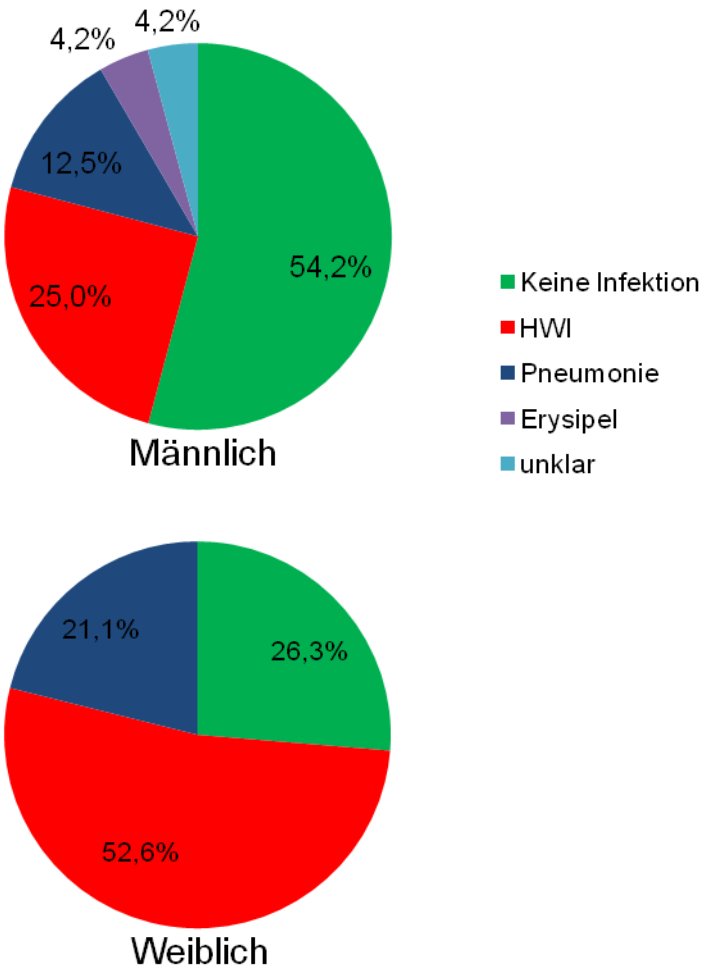

Abbildung 12: Prozentuelle Verteilung diverser Infektionen

mRS 90

Zur Beurteilung des Langzeitverlaufes wurde die modified Rankin Scale (mRS) am Tag 90 herangezogen. Bei 42 Patienten wurde die mRS 90 erhoben, für einen Patienten (2.3%) konnte diese nicht ermittelt werden (Abb. 13). Der Median betrug 3. Männer hatten mit 3,3 ± 1,7 einen etwas höheren Mittelwert und somit ein geringfügig schlechteres outcome als Frauen (2,8 ± 1,5). Bei einem Teilnehmer (2,3%) wurde zwischen Tag 7 und 90 der Tod (per definitionem mRS = 6) festgestellt.

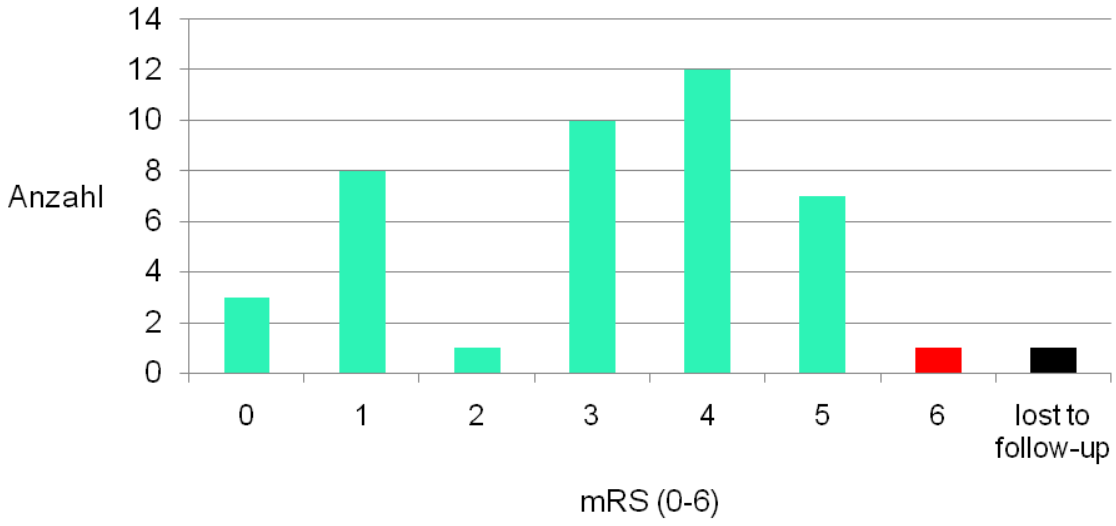

Abbildung 13: Häufigkeiten in Bezug auf die mRS am Tag 90

4.2 MRP-8/14 – Konzentrationen im Plasma

Die Konzentrationen von MRP-8/14 im Plasma der Patienten wurden innerhalb der ersten 24 Stunden (Tag 0) sowie nach einer Woche (Tag 7) gemessen. Laut Benutzerhandbuch liegt der Median für die MRP-8/14 – Konzentration im EDTA – Plasma bei 0,79 µg/ml (bei einer 95. Perzentile von 2,7 µg/ml).
Die mittlere MRP-8/14 – Konzentration betrug bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv (n = 43) am Aufnahmetag (Tag 0) 5,8 ± 5,3 µg/ml. Dieser Mittelwert sank nach dem Ereignis auf 5,2 ± 3,4 µg/ml am Tag 7 ab (p = 0,480).

Geschlechterspezifischer Verlauf

In Abb. 14 ist der geschlechterspezifische Verlauf der Werte abgebildet. Frauen (Aufnahmetag: 8,9 ± 6,5 µg/ml → Tag 7: 6,3 ± 3,6 µg/ml; p = 0,149) wiesen jeweils an beiden Tagen höhere Werte als Männer (Aufnahmetag: 3,4 ± 2,2 µg/ml → Tag 7: 4,3 ± 3,1 µg/ml; p = 0,177) auf. Zudem wurde ersichtlich, dass die Konzentrationen der Frauen binnen einer Woche rückläufig waren, während sich bei den Männern eine steigende Tendenz zeigte.

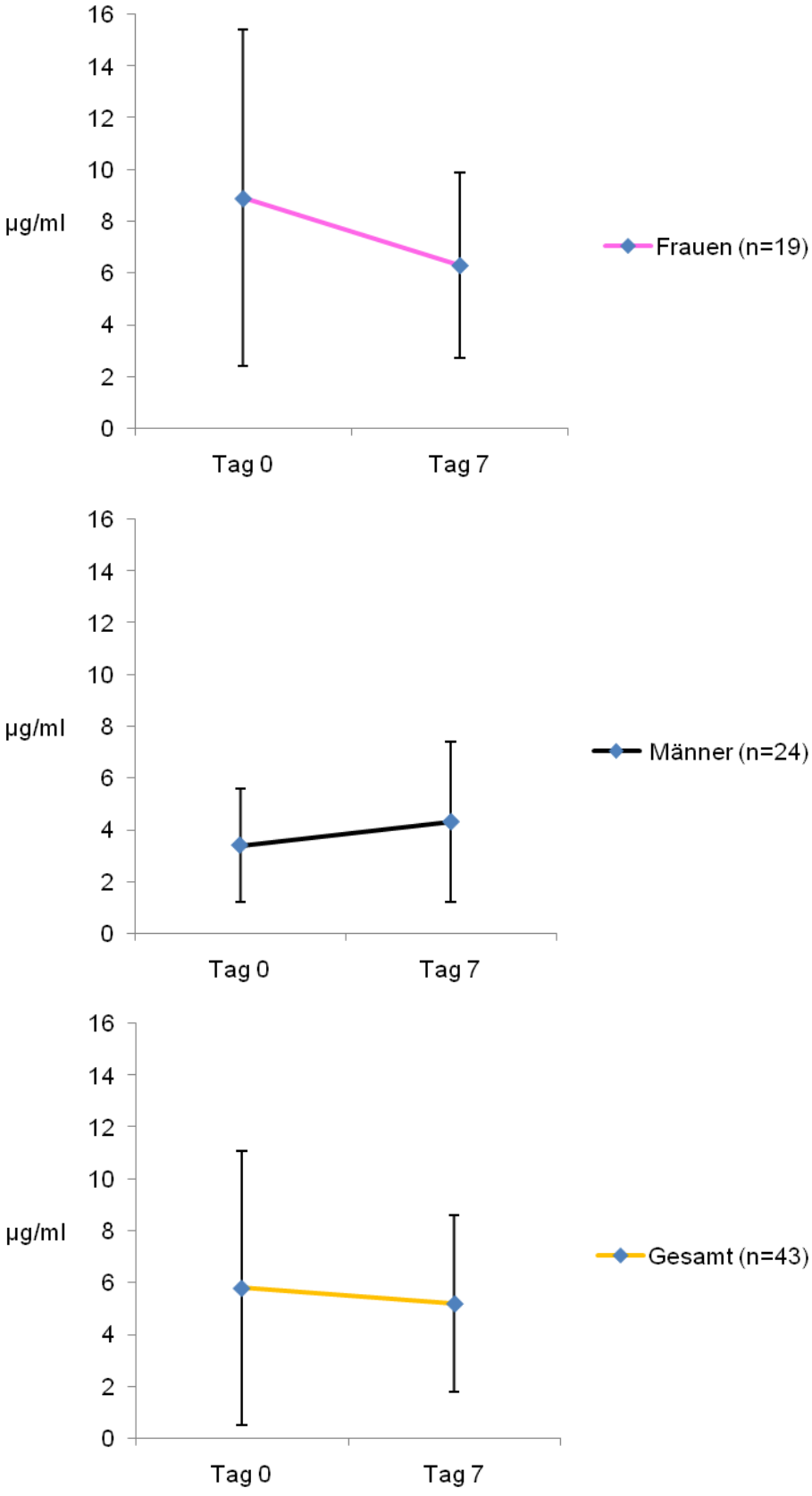

Abbildung 14: MRP-8/14 – Konzentrationen im Verlauf nach Geschlecht

Auswirkungen des Alters

Die MRP-8/14 – Werte am Tag 0 stiegen mit fortschreitendem Alter kontinuierlich an. Die Konzentrationen von MRP-8/14 wiesen am Tag 7 in allen Gruppen ähnlich hohe Werte auf.

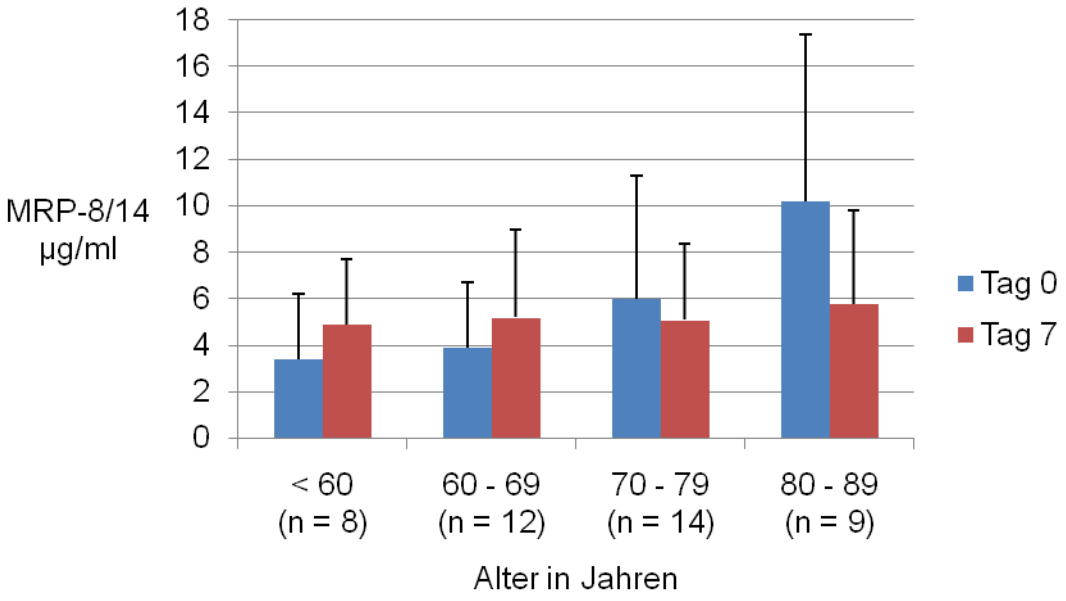

Abbildung 15: MRP-8/14 – Konzentrationen in verschiedenen Altersklassen

Bezug zur mRS 90

Die Patienten wurden anhand der mRS 90 in eine Gruppe mit einem guten outcome (mRS 90: 0 – 3, Median: 3,0) und eine Gruppe mit einem schlechten outcome, die auch einen Verstorbenen enthielt, unterteilt (mRS 90: 4 – 6, Median: 4,0). Hierbei wurde ersichtlich, dass Patienten mit einem schlechteren outcome (mRS 90 von 4 – 6) initial die höheren MRP-8/14 – Werte zeigten (siehe Abbildung 16).

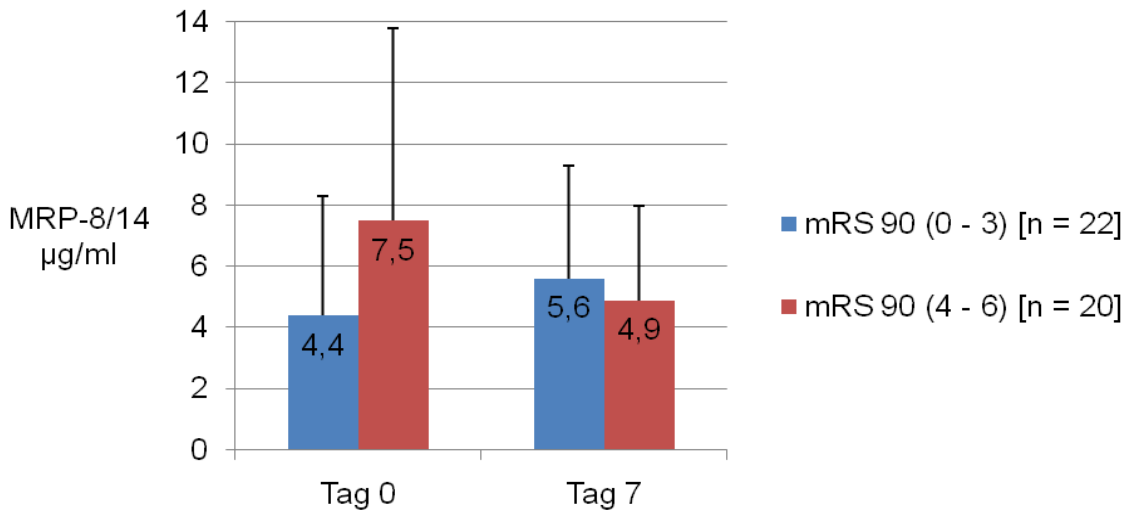

Abbildung 16: MRP-8/14 – Konzentrationen in Bezug auf die mRS 90

Der Vergleich der MRP-8/14 – Konzentrationen zwischen den beiden outcome Gruppen zeigte zu keinem der Zeitpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied. Der p – Wert betrug 0,059 am Tag 0 (4,4 ± 3,9 µg/ml gegenüber 7,5 ± 6,3 µg/ml) sowie 0,541 am Tag 7 (5,6 ± 3,7 µg/ml gegenüber 4,9 ± 3,1 µg/ml).

Charakteristika	mRS 90 (0-3)	mRS 90 (4-6)
Demographische Kennzahlen, NIHSS, MRP-8/14		
Alter (MW ± SD, Spannweite)	67 ± 10 (47-83)	76 ± 9 (59–89)
Männlich (n, %)	10 (46)	13 (65)
Weiblich (n, %)	12 (54)	7 (35)
NIHSS (Median, Spannweite)	6,5 (4 – 19)	16,0 (4 – 25)
MRP-8/14 am Tag 0 (MW ± SD, µg/ml)	4,4 ± 3,9	7,5 ± 6,3
MRP-8/14 am Tag 7 (MW ± SD, µg/ml)	5,6 ± 3,7	4,9 ± 3,1
Risikofaktoren		
Hypertonie (n, %)	20 (91)	16 (65)
Diabetes mellitus (n, %)	6 (27)	4 (20)
Hypercholesterinämie (n, %)	13 (59)	7 (35)
VHFA (n, %)	7 (32)	13 (65)
Infektionen		
HWI (n, %)	6 (27)	10 (50)
Pneumonie (n, %)	2 (9)	5 (25)
Lokalisationen		
TACS (n, %)	4 (18)	13 (65)
PACS (n, %)	15 (68)	6 (30)
LACS (n, %)	1 (5)	1 (5)
POCS (n, %)	1 (5)	1 (5)

Tabelle 6: Merkmale der verschiedenen Gruppen nach mRS 90

Die Korrelation nach Pearson wurde angewendet, um die Beziehung zwischen prozentualer Änderung der MRP-8/14 – Konzentration (zwischen Tag 0 und Tag 7) und outcome (mRS 90) zu untersuchen. Patienten mit einem höheren mRS 90 wiesen im Lauf der ersten Woche geringere Änderungen der MRP-8/14 – Konzentrationen auf. Unter Berücksichtigung der relativen Werte wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis ersichtlich ($r = -0,372$, $p = 0,015$).

Stent – Kontrollen und gesunde Probanden

Zu Vergleichszwecken wurden die MRP-8/14 – Konzentrationen von insgesamt 60 Kontrollpersonen gemessen. Frauen wiesen in allen Untergruppen höhere Werte als Männer auf, die Werte der gesunden Probanden fielen am niedrigsten aus (siehe Abbildung 16).

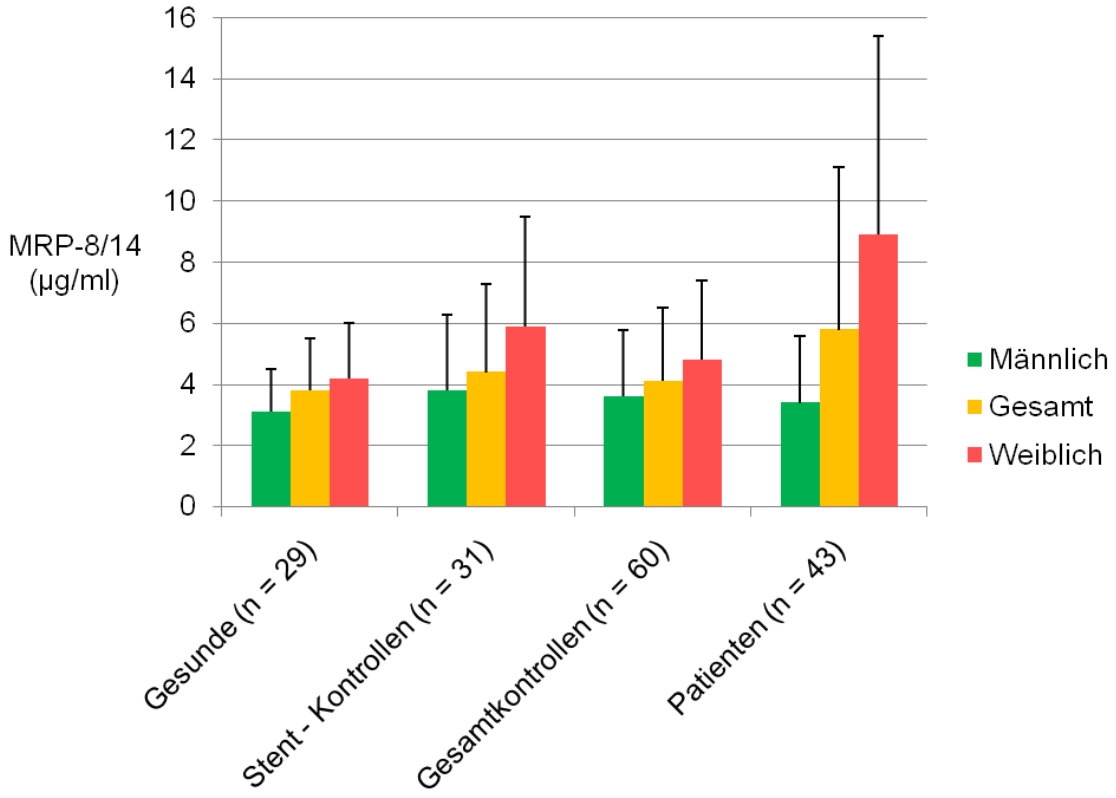

Abbildung 17: MRP-8/14- Konzentrationen am Aufnahmetag in den jeweiligen Gruppen

Für die statistische Analyse wurde nach einer Logarithmus – Transformation der t – Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Patienten (n = 43) hatten mit 5,8 ± 5,3 µg/ml die höchste MRP-8/14 – Konzentration zu verzeichnen, gefolgt von Stent – Kontrollen (n = 31) mit 4,4 ± 2,9 µg/ml und gesunden Probanden (n = 29) mit 3,8 ± 1,7 µg/ml. Die Vergleiche in den 3 Gruppen lieferten folgende Resultate: weder bei der Gegenüberstellung von Patienten und Stent – Kontrollen (p = 0,507) – noch bei jener der Patienten und gesunden Probanden (p = 0,442) konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden.

Einfluss von Infektionen

Da MRP-8/14 eine Rolle als Entzündungsparameter zugeschrieben wird, wurde besonderes Augenmerk auf die Auswirkungen von Infektionen gelegt. In Tabelle 6 sind detaillierte Informationen hierzu aufgelistet.

	MRP-8/14 am Tag 0 (MW ± SD, µg/ml)	MRP-8/14 am Tag 7 (MW ± SD, µg/ml)	p - Wert
Keine Infektionen (n = 18)	4,3 ± 3,7	3,8 ± 1,7	0,455
Infektionen (n = 25)	6,9 ± 6,1	6,2 ± 3,9	0,650
Harnwegsinfekte (n = 16)	7,6 ± 6,4	5,0 ± 2,7	0,131
Pneumonien (n = 7)	6,6 ± 6,3	7,8 ± 4,6	0,679

Tabelle 7: MRP-8/14 – Konzentrationen bezogen auf Infektionen

Bei den Schlaganfallpatienten, die innerhalb der ersten Woche Infektionen entwickelten (n = 25), konnten mit 6,9 ± 6,1 µg/ml höhere Werte als beim Gesamtkollektiv (n = 43 / 5,8 ± 5,3 µg/ml) und Schlaganfallpatienten mit unkompliziertem Verlauf (n = 18 / 4,3 ± 3,7 µg/ml) ermittelt werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte am Tag 7 mittels t – Test bei unabhängigen Stichproben aufgezeigt werden (Tabelle 8).

	Keine Infektionen (n = 18)	Infektionen (n = 25)	p - Wert
MRP-8/14 am Tag 0 (MW ± SD, µg/ml)	4,3 ± 3,7	6,9 ± 6,1	0,123
MRP-8/14 am Tag 7 (MW ± SD, µg/ml)	3,8 ± 1,7	4,3 ± 3,7	0,016

Tabelle 8: t- Test für die Mittelwertgleichheit

Berücksichtigung von Risikofaktoren

39 Patienten (91%) wiesen zumindest eine der genannten Risikofaktoren auf. Im Verlauf der ersten Woche verhielten sich die MRP-8/14 – Werte in allen Kategorien ähnlich, es konnte ein leichter Rückgang verzeichnet werden. Diese Tendenz zeigte sich am stärksten bei Patienten mit VHFA (p = 0,053), war jedoch statistisch nicht signifikant.

	MRP-8/14 am Tag 0 (MW ± SD, µg/ml)	MRP-8/14 am Tag 7 (MW ± SD, µg/ml)	p - Wert
Hypertonie (n = 36)	5,8 ± 5,3	5,4 ± 3,7	0,646
Hypercholesterinämie (n = 20)	5,7 ± 5,2	5,6 ± 4,1	0,958
Diabetes mellitus (n = 10)	6,7 ± 6,6	5,6 ± 4,5	0,639
VHFA (n = 20)	8,2 ± 6,3	5,2 ± 3,3	0,053

Tabelle 9: MRP-8/14 – Konzentrationen bezogen auf Risikofaktoren

Einteilung nach NIHSS

Die Patienten wurden je nach Schwere des Schlaganfalls in 2 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfasst 31 Patienten, die mit einem NIHSS von 4 – 15 einen leichten oder moderaten Schlaganfall erlitten haben und die zweite Gruppe besteht aus 12 Patienten, bei denen ein schwerer Schlaganfall diagnostiziert wurde (NIHSS >15).

In Gruppe 1 konnte bei geringerem Alter (69 ± 14 Jahre) ein besseres outcome (mRS 90) erzielt werden (Median = 3,0) als in Gruppe 2 (Median = 4,5). In beiden Gruppen konnte ein Rückgang der MRP-8/14 – Werte innerhalb einer Woche verzeichnet werden, das Ergebnis war statistisch nicht signifikant.

	NIHSS 4 – 15 (n = 31)	NIHSS >15 (n = 12)	p - Wert
Alter in Jahren (MW ± SD)	69 ± 14	73 ± 9	
Geschlechterverteilung	17 Männer/14 Frauen	7 Männer/5 Frauen	
MRP-8/14 am Tag 0 (µg/ml, MW ± SD)	5,5 ± 4,7	6,7 ± 6,7	0,483
MRP-8/14 am Tag 7 (µg/ml, MW ± SD)	5,3 ± 3,7	4,9 ± 2,7	0,680
mRS 90 (Median)	3,0*	4,5	

*1 Patient: lost to follow-up

Tabelle 10: Gruppenbildung nach NIHSS

Lysetherapie

Eine Lysetherapie konnte initial bei 11 von 43 Patienten durchgeführt werden. Diese Patienten wiesen am Aufnahmetag eine MRP-8/14 – Konzentration von 2,9 ± 1,6 µg/ml und eine Woche später den Wert von 6,6 ± 4,5 µg/ml auf (p = 0,025). Im Gegensatz dazu sank bei den anderen 32 Patienten, die sich keiner Lysetherapie unterzogen hatten, der MRP-8/14 – Wert im Verlauf von anfangs 6,8 ± 5,8 µg/ml auf 4,7 ± 2,8 µg/ml am Tag 7 (p = 0,030).

Schlaganfall – Lokalisationen

In Abbildung 18 sind die MRP-8/14 – Konzentrationen nach der Schlaganfall – Lokalisation aufgeteilt. In Anbetracht der geringen Fallzahl der LACS – sowie POCS – Gruppe wurde von einem direkten Vergleich abgesehen.

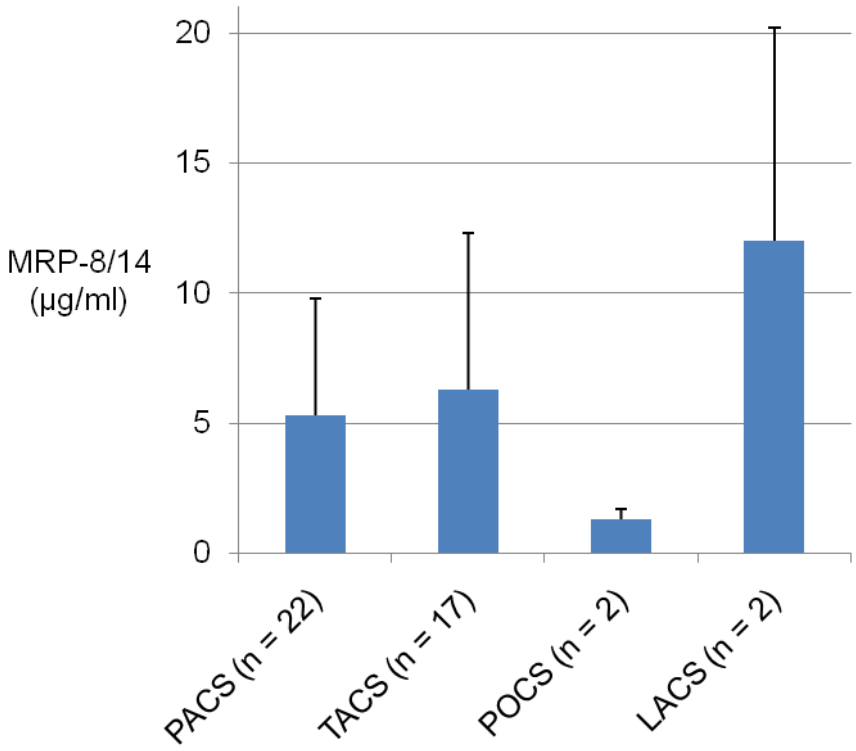

Abbildung 18: MRP-8/14 – Konzentrationen in Bezug auf diverse Schlaganfall – Lokalisationen

5. Diskussion

Erhöhte MRP-8/14 – Plasmaspiegel konnten bisher im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms bei Patienten mit myokardialer Nekrose festgestellt werden. [28]
Ebenso wiesen Patienten, die sich einer Karotis – Endarteriektomie unterziehen ließen, erhöhte MRP-8/14 – Konzentrationen im Blutplasma und in atherosklerotischen Plaques auf. [30]
Es liegen bisher keine derartigen Studien zu dem Thema „MRP-8/14 im akuten ischämischen Schlaganfall“ vor.
Das Patientenkollektiv zeigte gegenüber den Kontrollgruppen (gesunde Probanden und Stent – Kontrollen) erhöhte MRP-8/14 – Konzentrationen, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Es zeigten sich geschlechterspezifische Unterschiede bezüglich MRP-8/14, Frauen wiesen höhere Werte als Männer auf.
MRP-8/14 wird eine große Rolle bei Entzündung und Immunantwort zugeschrieben [18,19], sodass Wert auf das Vorhandensein diverser Infektionen gelegt wurde. Bei den Schlaganfallpatienten, die innerhalb der ersten Woche Infektionen entwickelten, konnten höhere MRP-8/14 – Werte als beim Gesamtkollektiv und bei Schlaganfallpatienten mit unkompliziertem Verlauf ermittelt werden. Dieser Unterschied war am Tag 7 statistisch signifikant.
Bezogen auf unterschiedliche Risikofaktoren, wurden bei Patienten mit VHFA die höchsten absoluten Konzentrationen festgestellt. Zudem zeigte sich eine mit fortschreitendem Alter leicht ansteigende Tendenz der MRP-8/14 – Werte, die allerdings statistisch nicht signifikant war.
Die verschiedenen Schlaganfall – Lokalisationen hatten keine relevanten Auswirkungen auf die Höhe der Konzentrationen, außerdem ließen die geringen Fallzahlen der POCS- und LACS – Lokalisationen keine Vergleiche zu. Es wurde keine Korrelation zwischen MRP-8/14 – Konzentration und der Schwere des Schlaganfalls sowie des Langzeitverlaufes festgestellt.

6. Literaturverzeichnis

1. Österreichische Gesellschaft für Schlaganfall-Forschung: Zahlen und Fakten; http://www.oegsf.at/aerzte/index.php?page=zahlen-und-fakten-2 (Retrieved: 2011 July 1)
2. Bajaj A, Schernhammer ES, Haidinger ES, Waldhör T. Trends in mortality from stroke in Austria, 1980-2008. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2010 Jun;122(11-12):346-53.
3. Hoffmann-La Roche AG und Urban & Fischer. Roche Lexikon Medizin. 5. Auflage. München; Jena: Urban und Fischer; 2003.
4. W. Böcker, H. Denk und Ph. U. Heitz. Pathologie. 3. Auflage. München; Jena: Urban und Fischer; 2004.
5. The Internet Stroke Center: Stroke Statistics; http://www.strokecenter.org/patients/stats.htm (Retrieved: 2011 July 7)
6. K. F. Masuhr und M. Neumann. Neurologie. 6.Auflage. Stuttgart: Thieme; 2007.
7. K. Poeck und W. Hacke. Neurologie. 12.Auflage. Heidelberg: Springer; 2006.
8. M. Mumenthaler und H. Mattle. Neurologie. 12.Auflage. Stuttgart: Thieme; 2008.
9. S. Silbernagl und F. Lang. Taschenatlas der Pathophysiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2005.
10. Hohnloser SH, Duray GZ, Baber U, Halperin JL. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: current strategies and future directions. *European Heart Journal Supplements*. 2008 Sep (suppl H):H4-H10.
11. Medizininfo: Übersicht über Risikofaktoren Schlaganfall; http://www.medizinfo.de/schlaganfall/risalle.htm (Retrieved: 2011 June 12)
12. Netdoktor: Schlaganfall – Risikofaktoren; http://www.netdoktor.de/Krankheiten/Schlaganfall/Ursachen/Schlaganfall-Risikofaktoren-9374.html (Retrieved: 2011 June 12)
13. Neurologie-Wien: Schlaganfall-Risikofaktoren;

http://www.neurologie-wien.at/index.php?page=risikofaktoren (Retrieved: 2011 June 12)

14. M. Krzovska. Neurologie. 2. Auflage. München: Urban und Fischer; 2009.
15. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991 Jun;337(8756):1521-1526.
16. Kobayashi A, Wardlaw JM, Lindley RI, Lewis SC, Sandercock P, Czlonkowska A. Oxfordshire community stroke project clinical stroke syndrom and appearances of tissue and vascular lesions on pretreatment ct in hyperacute ischemic stroke among the first 510 patients in the Third International Stroke Trial (IST-3). *Stroke*. 2009 Mar;40(3):743-748.
17. Rothwell PM, Algra A, Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet*. 2011 May;377(9778):1681-1692.
18. Nacken W, Roth J, Sorg C, Kerkhoff C. S100A9/S100A8: myeloid representatives of the S100 protein family as prominent players in innate immunity. *Microscopy Research and Technique*. 2003 Apr;60(6):569-580
19. Affinity Diagnostics: PhiCal Calprotectin ELISA KIT; http://www.affinitydiagnostics.ca/pdf/_253_K6935%20PhiCal%20Calprotectin%20%28Serum-Plasma-Urine%29%20ELISA.pdf (Retrieved: 2011 June 7)
20. Lügering N, Stoll R, Schmid KW, Kucharzik T, Stein H, Burmeister G, Sorg C, Domschke W. The myeloic related protein MRP8/14 (27E10 antigen) – usefulness as a potential marker for disease activity in ulcerative colitis and putative biological function. *European Journal of Clinical Investigation*. 1995 Sep;25(9):659-664.
21. Hesian PA, Edgeworth J, Hogg N. MRP-8 und MRP-14, two abundant Ca(2+)-binding proteins of neutrophils and monocytes. *Journal of Leukocyte Biology*. 1993 Feb;53(2):197-204.
22. Edgeworth J, Gorman M, Bennet R, Freemont P, Hogg N. Identification of p8,14 as a highly abundant heterodimeric calcium binding protein complex of myeloid cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1991 Apr;266(12):7706-7713, 1991.

23. Stríz I, Trebichavsky I. Calprotectin – a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiological Research*. 2004;53(3):245-253.
24. Yui S, Nakatani Y, Mikami M. Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2003 Jun;26(6):753-760.
25. Odink K, Cerletti N, Brüggen J, Clerc RG, Tarcsay L, Zwadlo G, Gerhards G, Schlegel R, Sorg C. Two calcium-binding proteins in infiltrate macrophages of rheumatoid arthritis. *Nature*. 1987 Nov;330(6143):80-82.
26. Wilkinsin MM, Busuttil A, Hayward C, Brock DJ, Dorin JR, Van Heyningen V. Expression pattern of two related cystic fibrosis-associated calcium-binding proteins in normal and abnormal tissues. *Journal of Cell Science*. 1988 Oct;91(2):221-230.
27. Müller F, Froland SS, Aukrust P, Fagerhol MK. Elevated serum calprotectin levels in HIV-infected patients: the calprotectin response during ZDV treatment is associated with clinical events. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1994 Sep;7(9):931-939.
28. Altwegg LA, Neidhart M, Hersberger M, Müller S, Eberli FR, Cort R, Roffi M, Sütsch G, Gay S, Von Eckardstein A, Wischnewsky MB, Lüscher TF, Maier W. Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at the site of coronary occlusion: a novel, early and sensitive marker of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2007 Apr;28(8):941-948.
29. Ionita MG, Catanzariti LM, Bots ML, De Vries JPPM, Moll FL, Sze SK, Pasterkamp G, De Kleijn DPV. High myeloid-related protein: 8/14 levels are related to an increased risk of cardiovascular events after carotid endarterectomy, *Stroke*. 2010 Sep;41(9):2010-2015.
30. Croce K, Gao H, Wang Y, Mooroka T, Sakuma M, Shi C, Sukhova GK, Packard RRS, Hogg N, Libby P, Simon DI. Myeloid-related Protein is critical for the biological response to vascular injury. *Circulation*. 2009 Aug;120(5):427-436.
31. Bühlmann Laboratories AG, Schönenbuch, Schweiz: Arbeitsanleitung MRP-8/14 ELISA, Version März 2010.

32. MedizInfo: ELISA Testverfahren; http://www.medizinfo.de/waldundwiese/fsme/elisa.htm (Retrieved: 2011 June 15)
33. Netdoktor: Immunologische Testverfahren – Der Allergietest im Labor; http://www.netdoktor.at/health-center/allergie/antikoerpertest.htm (Retrieved: 2011 July 7)
34. ChemgaPedia: Enzym-gekoppelter Immunoadsorptionsassay (ELISA); http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vcs/de/ch/8/bc/vlu/proteinanalytik/immunologische_verfahren.vlu/Page/vsc/de/ch/8/bc/proteinanalytik/methoden_protein/meth12.vscml.html (Retrieved: 2011 June 15)
35. S. Schwab, D. Krieger, W. Müllges, G. F. Hamann und W. Hacke. Neurologische Intensivmedizin. Heidelberg: Springer; 1999.
36. National Institute of Neurological Disorders and Stroke: NIH Stroke Scale; http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf (Retrieved: 2011 July 7)
37. The Internet Stroke Center: Stroke Scales & Clinical Assessment Tools; http://www.strokecenter.org/trials/scales/rankin.html (Retrieved: 2011 June 13)

7. Lebenslauf

Nicholas Jan Landowski

Peinlichgasse 11/8

8010 Graz

nikiwww@gmx.at

Persönliche Daten

Geburtsdatum	15.02.1984
Geburtsort	Wesel, Nordrhein – Westfalen, Deutschland
Staatsbürgerschaft	Deutsch
Bekenntnis	Römisch – Katholisch

Schulausbildung

1988 – 1989	Colegio Alemán Valparaíso, Chile
1990 – 1994	Deutsche Schule zu Johannesburg, Südafrika
1994 – 1998	Bundesgymnasium und Bundesrealgymnasium, Lienz/Osttirol, Österreich
1998 – 2002	Bundesgymnasium unter besonderer Berücksichtigung der sportlichen Ausbildung, Lienz/Osttirol, Österreich
19. Juni 2002	Reifeprüfung mit ausgezeichnetem Erfolg bestanden

Studium

2002 – 2003	Architekturstudium, Technische Universität Graz
2003 – 2004	Diplomstudium Geographie, Karl-Franzens-Universität Graz
2004 – 2011	Diplomstudium der Humanmedizin, Medizinische Universität Graz

Praktika/Berufserfahrung

2006	Famulatur an der Chirurgischen Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz
2008	Famulatur an der Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie, Landeskrankenhaus Graz
2008	Famulatur an der Abteilung für Innere Medizin, Bereich Endokrinologie, Landeskrankenhaus Graz
2009	Famulatur an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Landeskrankenhaus Graz
2010	Famulatur an der Fachabteilung für Chirurgie, Krankenhaus der Elisabethinen Graz
2010	Famulatur an der Abteilung für Innere Medizin, Bereich Kardiologie, Landeskrankenhaus Graz
2011	Famulatur an der Abteilung für Innere Medizin, Luzerner Kantonsspital Sursee, Schweiz

Praktisches Studienjahr 2010/2011:

- Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Landeskrankenhaus Graz
- Lehrpraxis für Allgemeinmedizin, Dr. Susanne Kouba-Fechter, Graz,
- Abteilung für Urologie, Landeskrankenhaus Graz
- Abteilung für Innere Medizin, Klinikum Passau, Deutschland
- Diplomarbeit: „MRP-8/14 im akuten ischämischen Schlaganfall“