

**Diplomarbeit**

**Koinzidenz von ischämischem Hirninfarkt und maligner  
Tumorerkrankung**

eingereicht von

**Markus J. Kneihsl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr.med.univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurologie**

unter Anleitung von

**Dr. Thomas Gattringer**

**Univ. Prof. Dr. Franz Fazekas**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig 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, am 29.08.2015*

*Markus Kneihsl eh*

## Danksagungen

Mit folgenden Worten möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich im Rahmen meines Studiums und bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben.

An oberster Stelle möchte ich dem Betreuer dieser Arbeit, Dr. Thomas Gattringer, meinen Dank aussprechen. Es war eine große Ehre unter der Anleitung einer fachlich und menschlich gleichermaßen zutiefst kompetenten Person arbeiten zu dürfen. Auch seine Erfahrung und prägnanten Hilfestellungen im Umgang mit während des Arbeitsprozesses aufgetretenen Problemen waren nicht nur beeindruckend, sondern essentiell für die Qualität dieser Studie.

Im selben Atemzug möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr. Franz Fazekas als treibende Kraft in diesem Prozess bedanken. Als Vorstand der Universitätsklinik für Neurologie Graz nahm er sich trotz seiner unzähligen Verpflichtungen jede erdenkliche Zeit, um mich durch dieses Projekt zu leiten.

Abschließend lässt sich sagen, dass es eine große Herausforderung und Freude war unter der Anleitung solch herausragender Wissenschaftler arbeiten zu dürfen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> Gerit Wünsch für die Bereitstellung und Aufbereitung der PatientInnendaten sowie bei Frau Michaela Schweiger für ihre Hilfe in administrativen Angelegenheiten bedanken.

Schlussendlich gilt mein größter Dank meiner Lebensgefährtin Verena, die mich seit Beginn meines Studiums in jeder erdenklichen Situation unterstützt und begleitet hat. Ebenso trifft selbiges auf meine Eltern und Großeltern zu, denen ich auf diesem Weg meinen Dank aussprechen möchte.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Das Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden ist bei PatientInnen mit einer begleitenden malignen Tumorerkrankung erhöht. Pathogenetisch werden Malignombedingte prokoagulatorische Phänomene diskutiert, wobei die Krebsaktivität eine Rolle in der Schlaganfallentstehung einzunehmen scheint. In dieser Arbeit sollen daher klinische, bildgebende und prognostische Aspekte bei PatientInnen mit akutem ischämischem Hirninfarkt und bekannter Krebserkrankung unterschiedlicher Aktivität (aktiv versus nicht aktiv) untersucht werden.

**Methoden:** Alle SchlaganfallpatientInnen mit verfügbarer zerebraler Bildgebung (n=4918), die zwischen 2008 und 2014 an der Universitätsklinik für Neurologie Graz behandelt wurden, wurden retrospektiv auf das zusätzliche Vorhandensein einer malignen Krebserkrankung untersucht (n=300; 6,1%). PatientInnen mit einem an Tumormasse zunehmenden Malignom, Metastasen oder laufender Chemo-/Strahlentherapie wurden in die Gruppe „Malignom aktiv“ eingeteilt (n=73). PatientInnen, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden als Gruppe „Malignom nicht aktiv“ klassifiziert (n=227). Diese beiden Gruppen wurden hinsichtlich demographischer, klinischer und bildgebender Variablen verglichen. Als statistisch signifikant wurde  $p < 0,05$  definiert.

**Resultate:** PatientInnen der Gruppe „Malignom aktiv“ waren zum Zeitpunkt des Schlaganfalls signifikant jünger als PatientInnen der Gruppe „Malignom nicht aktiv“ ( $70,3 \pm 10,6$  versus  $74,9 \pm 9,9$  Jahre;  $p < 0,001$ ). Typische Schlaganfallrisikofaktoren traten bei PatientInnen mit aktiver Krebserkrankung signifikant seltener auf. Diese PatientInnen wiesen auch höhere NIHSS-Werte bei Aufnahme (Median, 5 versus 3,  $p = 0,01$ ), hsCRP-Level ( $28,9 \pm 32,5$  versus  $11,6 \pm 27,9$ ;  $p < 0,001$ ), häufiger kryptogene Infarkte (50,7 versus 32,5%;  $p = 0,007$ ) und multiple Läsionen in unterschiedlichen Gefäßterritorien (26,0 versus 5,2%;  $p < 0,001$ ) in der zerebralen Bildgebung auf. Die Spitalmortalität (mittlere Aufenthaltsdauer: 9 Tage) war bei PatientInnen mit aktivem Malignom deutlich erhöht (21,9 versus 6,1%;  $p < 0,001$ ).

**Diskussion:** Aktiver Krebs beeinflusst zahlreiche Charakteristika ischämischer zerebraler Infarkte, was die Bedeutung der aktiven Malignomerkrankung in der Schlaganfallentstehung untermauert. Die hohe Krankenhaussterblichkeit von PatientInnen mit ischämischem Hirninfarkt und zugrunde liegender aktiver Krebserkrankung sollte bei Aussagen über die kurzfristige Schlaganfallprognose berücksichtigt werden.

## Abstract

**Background:** Stroke risk is increased in cancer patients and cancer activity seems to play a central role in the development of stroke. Procoagulatory effects have been discussed as a cause of malignancy-related stroke especially with active carcinoma. In this work we therefore aimed at examining clinical, neuroimaging and prognostic aspects of ischemic stroke (IS) patients with active cancer compared to those with non-active concomitant cancer.

**Methods:** All IS patients that were admitted to the neurologic department of our primary and tertiary care university hospital between 2008 and 2014 were identified (n=4918) and their medical records were reviewed for an additional diagnosis of cancer. Cancer patients were divided in “active cancer” (expanding malignant tumor, metastasis, ongoing chemo- or radiotherapy, n=73) and “non-active cancer” (n=227) groups. The level of significance was set at  $p<0.05$ .

**Results:** IS Patients with active cancer were significantly younger ( $70.3\pm 10.6$  vs.  $74.9\pm 9.9$  years;  $p<0.001$ ), had a more severe stroke (NIHSS: median 5 versus 3;  $p=0.01$ ), more frequently cryptogenic strokes ( $50.7$  vs.  $32.5\%$ ;  $p=0.007$ ) and more often infarcts in multiple vascular territories of the brain ( $26$  vs.  $5.2\%$ ;  $p<0.001$ ) compared to IS patients with non-active cancer. In-hospital mortality (median stay of 9 days) was also significantly increased in active cancer patients ( $21.9$  vs.  $6.1\%$ ;  $p<0.001$ ).

**Conclusions:** Active cancer affects various characteristics of IS supporting the role of active malignancies in the development of stroke. The high rate of in-hospital deaths among IS patients with concomitant active cancer deserves consideration when defining their short-term prognosis.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis.....	v
Glossar und Abkürzungen.....	vii
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Tabellenverzeichnis.....	x
1. Einleitung.....	11
1.1. Ziele der Studie.....	12
2. Grundwissen.....	13
2.1. Der ischämische Schlaganfall.....	13
2.1.1. Definition.....	13
2.1.2. Epidemiologie.....	13
2.1.3. Ätiologie und Subtypen des ischämischen zerebralen Infarkts.....	14
2.1.4. Pathophysiologie.....	16
2.1.5. Neurologische Ausfallssymptomatik und deren Klassifikation.....	17
2.1.6. Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls.....	19
2.1.7. Prävention.....	23
2.1.8. Infarktmuster.....	24
2.1.9. Diagnostik.....	25
2.1.10. Prognose.....	27
2.2. Das Malignom.....	29
2.2.1. Definition und Kriterien.....	29
2.2.2. Pathophysiologie.....	30
2.2.3. Epidemiologie.....	31
2.2.4. Klassifikation.....	32
2.2.5. Behandlungsmöglichkeiten.....	34
2.2.6. Assoziation zwischen Malignomen und deren Therapie mit dem Auftreten vaskulärer Ereignisse.....	37

3. Methoden.....	40
3.1. Studiendesign und Datenerhebung.....	40
3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	41
3.2. Datendokumentation.....	42
3.2.1. Definition der Parameter des Studienkollektivs.....	44
3.2.2. Bestimmung der Schlaganfallätiologie und der zerebralen Infarktmuster.....	45
3.3. Kollektiv und Einschlusskriterien der Subgruppen.....	46
3.4. Statistische Methoden.....	47
4. Ergebnisse.....	48
4.1. Ergebnisse Studienkollektiv.....	48
4.2. Vergleich zwischen den Subgruppen „Malignom aktiv“ und „Malignom nicht aktiv“.....	55
5. Diskussion.....	62
6. Literaturverzeichnis.....	69

## Glossar und Abkürzungen

<b>aPTT</b>	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
<b>ASA</b>	Atriales Septumaneurysma
<b>A-S-C-O</b>	Atherosclerosis-small vessel disease-cardiac source-other cause
<b>CADASIL</b>	Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy
<b>CCS</b>	Causative classification system
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CTA</b>	Computertomographische Angiographie
<b>CUP</b>	Cancer of unknown primary
<b>DD</b>	Differentialdiagnose
<b>DWI</b>	Diffusion weighted imaging
<b>ECST</b>	European carotid surgery trial
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>hsCRP</b>	Hochsensitives C-reaktives Protein
<b>ICD</b>	International classification of diseases
<b>INR</b>	International normalized ratio
<b>KAGes</b>	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.B.H.
<b>MEDOCS</b>	Medical documentation and communications system
<b>MRA</b>	Magnetresonanzangiographie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>NIHSS</b>	National institutes of health stroke scale
<b>NMH</b>	Niedermolekulares Heparin
<b>OAK</b>	Orale Antikoagulation
<b>PDGF</b>	Platelet derived growth factor
<b>PFO</b>	Persistierendes Foramen ovale
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SPSS</b>	Statistical package of social sciences
<b>STRIVE</b>	Standards for reporting vascular changes on neuroimaging
<b>TAH</b>	Thrombozytenaggregationshemmer
<b>TEE</b>	Transösophageale Echokardiographie
<b>TGF</b>	Tumor growth factor
<b>TOAST</b>	Classification of subtype of acute ischemic stroke

<b>TTE</b>	Transthorakale Echokardiographie
<b>VHFA</b>	Vorhofflimmerarrhythmie
<b>WHO</b>	Weltgesundheitsorganisation

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Modifizierbare Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls.....	21
<b>Abbildung 2:</b> Ergänzende Diagnostik zur Abklärung ischämischer Hirninfarkte .....	27
<b>Abbildung 3:</b> Malignitätskriterien.....	29
<b>Abbildung 4:</b> Beschreibung der TNM-Klassifikation.....	34
<b>Abbildung 5:</b> Entstehungsmechanismen thromboembolischer Ereignisse bei KrebspatientInnen nach Virchow.....	38
<b>Abbildung 6:</b> Ein- und Ausschlusskriterien des Studienkollektivs.....	42
<b>Abbildung 7:</b> Einschlusskriterien der Subgruppen „Malignom aktiv“ und „Malignom nicht aktiv“.....	46
<b>Abbildung 8:</b> Histologischer Typ der Malignome im Studienkollektiv.....	49
<b>Abbildung 9:</b> Anzahl vaskulärer Risikofaktoren im Studienkollektiv.....	50
<b>Abbildung 10:</b> Stattgehabtes vaskuläres Ereignis bei PatientInnen des Studienkollektivs.....	51
<b>Abbildung 11:</b> Repräsentative zerebrale Bilder von multiplen disseminierten Infarkten in unterschiedlichen vaskulären Gefäßterritorien.....	54
<b>Abbildung 12:</b> Boxplot der Altersverteilung in den Subgruppen.....	56
<b>Abbildung 13:</b> Malignomverteilung in den Subgruppen.....	57
<b>Abbildung 14:</b> Infarktätiologie in den Subgruppen.....	60
<b>Abbildung 15:</b> Auflistung der Infarktmuster nach Subgruppen.....	60

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Subtypen des ischämischen zerebralen Infarkts und deren Definition.....	16
<b>Tabelle 2:</b> National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) zur standardisierten Beurteilung des Schlaganfallschweregrades.....	19
<b>Tabelle 3:</b> Topographie, Morphologie und Histologie maligner Tumore.....	33
<b>Tabelle 4:</b> Einsatzmöglichkeiten einer Chemotherapie.....	36
<b>Tabelle 5:</b> Demographie des Gesamtkollektivs.....	41
<b>Tabelle 6:</b> Dokumentierte Parameter des Studienkollektivs.....	44
<b>Tabelle 7:</b> Demographie des Studienkollektivs.....	48
<b>Tabelle 8:</b> Malignomverteilung im Studienkollektiv.....	48
<b>Tabelle 9:</b> Malignomdeskription im Studienkollektiv.....	49
<b>Tabelle 10:</b> Vortherapie und Labortests bei Aufnahme im Studienkollektiv.....	52
<b>Tabelle 11:</b> Stationäre Untersuchungen im Studienkollektiv.....	53
<b>Tabelle 12:</b> Schlaganfallätiologie und Infarktmuster im Studienkollektiv.....	53
<b>Tabelle 13:</b> Klinische Parameter bei PatientInnen des Studienkollektivs.....	55
<b>Tabelle 14:</b> Schlaganfallrisikofaktoren und stattgehabte vaskuläre Ereignisse im Vergleich der Subgruppen.....	58
<b>Tabelle 15:</b> Vortherapie, Aufnahmelabortests und Untersuchungen im Vergleich der Subgruppen.....	59
<b>Tabelle 16:</b> Klinische Präsentation und Krankenhaussterblichkeit im Vergleich der Subgruppen.....	61

# 1. Einleitung

Der ischämische Schlaganfall, der von hoher Morbidität und Mortalität gekennzeichnet ist, stellt ein herausforderndes Ereignis im klinischen Alltag dar.<sup>[1][2]</sup> Er ist gemeinsam mit dem hämorrhagischen Schlaganfall und der zerebralen Venenthrombose den zerebrovaskulären Erkrankungen zuzuordnen.<sup>[3]</sup>

In bis ins Ende des 19. Jahrhunderts verfolgbaren wissenschaftlichen Arbeiten wurde eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Krebserkrankungen auf der einen und zerebrovaskulären Ereignissen auf der anderen Seite beschrieben.<sup>[3-6]</sup> So leiden zwischen fünf und 15 Prozent aller SchlaganfallpatientInnen zum Infarktzeitpunkt an einer bösartigen Tumorerkrankung.<sup>[1][3-7]</sup> Typische Risikofaktoren wie Nikotinabusus oder Diabetes Mellitus, die ätiologisch und pathophysiologisch sowohl das Auftreten von zerebralen Infarkten als auch von malignen Tumorerkrankungen beeinflussen, wurden für die Verbindung beider Prozesse verantwortlich gemacht.<sup>[1][2][8]</sup> Das erhöhte Schlaganfallrisiko von KrebspatientInnen konnte damit jedoch nicht erklärt werden.<sup>[1][2][7]</sup> Deswegen wurden Malignom-bedingte Einflüsse auf die Entstehung ischämischer Hirninfarkte angenommen. So beschrieben Studien sowohl direkt durch den Krebs bedingte Gerinnungsveränderungen, Tumorembolien und Infektionen, als auch sekundär im Rahmen der Tumortherapie auftretende Effekte als potentielle Schlaganfallursachen.<sup>[1][3][9]</sup> Eine Häufung von unklaren Schlaganfallätiologien bei MalignompatientInnen unterstützt diese Annahmen.<sup>[8]</sup>

Bisherige Studien konzentrierten sich vor allem auf einen Vergleich von Schlaganfallkohorten mit und ohne bösartige Tumorerkrankung. Im Fokus stand die Gegenüberstellung von vaskulären Risikofaktoren, Schlaganfallätiologien, Laborparametern und zerebralen Infarktmustern.<sup>[10-16]</sup> So konnten insbesondere bei InfarktpatientInnen mit einer aktiven Krebserkrankung Malignom-assoziierte prokoagulatorische Phänomene als mögliche Schlaganfallursache identifiziert werden. Das Infarktmuster zeigte in der zerebralen Bildgebung häufig multiple Läsionen in unterschiedlichen vaskulären Territorien und unterstützte die Theorie einer embolischen Infarktgenese bei KrebspatientInnen.<sup>[8][14]</sup> Dennoch bleibt es schwierig zu entscheiden, ob die Verbindung von Schlaganfall und Krebs ätiologisch begründbar, oder doch nur ein Zufallsbefund ist.

## **1.1. Ziele der Studie**

Die beschriebene Thematik sollte in dieser Arbeit durch Unterscheidung der InfarktpatientInnen anhand der Aktivität des zugrunde liegenden Malignoms erörtert werden.

Bisher wurde einzig in einer koreanischen Kohorte nach Differenzen in der Charakteristik ischämischer Schlaganfälle zwischen PatientInnen mit begleitender aktiver und nicht aktiver Krebserkrankung gesucht. Diese Studie fokussierte sich auf Ätiologie und Muster der zerebralen Läsionen und konnte aktive Malignome mit multiplen Hirninfarkten unklarer Genese assoziieren.<sup>[8]</sup> Unsere Arbeit sollte diese Zusammenhänge in einer zentraleuropäischen Bevölkerung ergründen und helfen konventionelle von Krebs-assoziierten Schlaganfallätiologien bei MalignompatientInnen zu unterscheiden.

Des Weiteren ist bisher unklar, ob Krebs induzierte Mechanismen den klinischen Verlauf und die Mortalität von SchlaganfallpatientInnen beeinflussen. Es wurde vermutet, dass der reduzierte Allgemeinzustand von MalignompatientInnen eine schlechtere Infarktprognose zur Folge haben könnte.<sup>[3]</sup> Bisherige Studien führten diesbezüglich zu keinen eindeutigen Ergebnissen.<sup>[11][14]</sup> Daher wollten wir in dieser Arbeit auch dem prognostischen Aspekt von SchlaganfallpatientInnen mit aktiver und nicht aktiver Krebserkrankung nachgehen.

## **2. Grundwissen**

### **2.1. Der ischämische Schlaganfall**

#### **2.1.1. Definition**

Als Schlaganfall werden plötzlich auftretende zerebrale Ereignisse bezeichnet, die sowohl durch eine Minderversorgung des Gehirns mit Sauerstoff (ischämisch), als auch durch zerebrale Blutungen ausgelöst werden können. Der Name entstand aufgrund des raschen Beginns neurologischer Symptome.<sup>[17][18]</sup> Diese können sich mannigfaltig äußern, wobei am häufigsten halbseitige Einschränkungen von Kraft oder Sensibilität sowie Sprach- oder Sehstörungen beschrieben werden.

Beinahe fünf von sechs Schlaganfälle entstehen aufgrund von Durchblutungsstörungen in einem zerebralen Gefäßgebiet und werden dementsprechend als ischämischer Schlaganfall bezeichnet.<sup>[18]</sup>

#### **2.1.2. Epidemiologie**

Zerebrovaskuläre Todesursachen waren in Österreich im Jahr 2012 für 5246 Todesfälle verantwortlich. Sie lagen damit in jenem Jahr hinter kardialen Erkrankungen und bösartigen Neubildungen auf Platz drei der häufigsten Todesursachen. Davon betrafen 62 Prozent (3252 Fälle) Frauen und 38 Prozent (1994 Fälle) Männer.<sup>[19]</sup> Für 85 Prozent der zerebrovaskulären Todesursachen kann der ischämische Hirninfarkt als Ursache gelten. In der Steiermark wurden 2012 890 Todesfälle aufgrund von zerebrovaskulären Ursachen gemeldet.<sup>[19]</sup>

Die Anzahl neu erkrankter Personen pro Jahr (Inzidenz) wird für Europa mit 210 bis 240 pro 100.000 Einwohner angegeben. Hochgerechnet auf Österreich würde dies 21.000 ischämische Schlaganfälle pro Jahr bedeuten.<sup>[18]</sup> Selbiges korreliert auch mit den Angaben aus dem Positionspapier der Österreichischen Schlaganfall-Gesellschaft aus dem Jahr 2014.<sup>[20]</sup>

Ischämische Hirninfarkte gehören zu den wichtigsten Ursachen für das Auftreten von schweren Behinderungen bei Erwachsenen und sind häufig auch mit Folgeerkrankungen wie Demenz, Epilepsie oder Depression vergesellschaftet. Der Hirninfarkt ist vorwiegend

eine Erkrankung von älteren Personen, was die Tatsache verdeutlicht, dass sich nach dem 55. Lebensjahr die Inzidenz alle zehn Jahre verdoppelt. Weniger als 15 Prozent der PatientInnen sind zum Zeitpunkt des Ereignisses unter 55 Jahre alt.<sup>[18]</sup> Jede/r fünfte PatientIn mit ischämischem Schlaganfall in Österreich erleidet einen Rezidivinfarkt.

Studien aus Großbritannien, Spanien, der Schweiz und Schweden weisen auf Änderungen von Demographie und Lebensstil über die Zeit hin. Je nach Nation verstärkte sich einerseits im Laufe der vergangenen Jahrzehnte das Auftreten von Risikofaktoren wie Diabetes Mellitus oder Fettleibigkeit. Andererseits zeigten diese Arbeiten im selben Zeitraum Verbesserungen im Bereich der medizinischen Betreuung.<sup>[21-24]</sup>

Daten des Österreichischen Schlaganfallregisters aus dem Zeitraum 2003 bis 2011 beschrieben im Verlauf der Jahre Veränderungen hinsichtlich Ätiologie, Risikofaktoren und Ausprägungen der Hirninfarkte. So nahmen im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Studien auch bei Österreichischen PatientInnen die Hypercholesterinämie als zerebrovaskulärer Risikofaktor sowie kardioembolisch bedingte Schlaganfälle zu. Die PatientInnen wiesen ebenso, womöglich mit dem gestiegenen Durchschnittsalter assoziiert, verstärkt körperliche Behinderungen und Komorbiditäten vor dem Auftreten des Schlaganfalls auf. Auffällig war die gegen den europäischen Trend stagnierende Vorbelastung mit Nikotin.<sup>[21-25]</sup> Sowohl das Schlaganfallausmaß, als auch die Mortalität sanken an den Österreichischen Stroke-Units im Verlauf der beschriebenen Jahre.<sup>[25]</sup> Dies ist kohärent mit anderen in Europa und weltweit zu dieser Fragestellung durchgeführten Studien.<sup>[26][27]</sup> Die Erklärung für die verminderte Mortalität erscheint in erster Linie durch verbesserte Diagnostik, Therapie und Neurorehabilitation begründet.<sup>[20]</sup>

### **2.1.3. Ätiologie und Subtypen des ischämischen zerebralen Infarkts**

Dem ischämischen Schlaganfall liegt meist eine multifaktorielle Genese zugrunde, die in der Folge zu Gefäßveränderungen und Thrombusbildung führt.<sup>[17][28][29]</sup> Häufig ist er durch eine Atherosklerose der großen Hirn zuführenden Gefäße erklärbar. Ebenso kann ein kardioembolisches Ereignis sein Auftreten begründen. Darunter ist die nicht valvulär entstandene Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA) die häufigste kardiale Schlaganfallätiologie. Weitere Herz-assoziierte Ursachen sind der akute Myokardinfarkt, Kardiomyopathien und die Herzklappen betreffende Erkrankungen. Vor allem künstlich ersetzte Herzklappen stellen ein hohes Risiko für ein kardioembolisches Ereignis dar. Ein

persistierendes Foramen ovale (PFO) oder ein atriales Septumaneurysma (ASA) zeichnen hingegen nur in sehr seltenen Fällen für das Auftreten ischämischer Hirninfarkte verantwortlich.

Außerdem relevant in der Entstehung des ischämischen Schlaganfalls ist die zerebrale Kleingefäßerkrankung. Diese kann kleine, subkortikale Läsionen hervorrufen. Weitere seltene Ursachen sind einerseits das Auftreten von Arteriendissektionen, Plaques im Aortenbogen, nicht-atherosklerotischen Vaskulopathien oder hämatologischen Veränderungen.<sup>[28][30]</sup> Andererseits können Schlaganfälle genetisch determiniert sein, wie das CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)-Syndrom zeigt.<sup>[29]</sup> Studien beschreiben ebenso Situationen der Hyperkoagulabilität, wie sie im Rahmen von Infektionen, angeborenen oder sekundär erworbenen Gerinnungsstörungen und Malignomen vorkommen können, als potentiell seltene Ätiologie des ischämischen Hirninfarkts.<sup>[3][9][31][32]</sup> Somit lassen sich ungefähr zwei Drittel aller Schlaganfälle aufgrund weiterführender Diagnostik bestimmbarer Ursachen zuordnen.<sup>[17][28]</sup> Kann keine klare Infarktetiologie gefunden werden, wird der Schlaganfall als unbekannt oder kryptogen klassifiziert.<sup>[33][34]</sup>

Um die Subtypen von Hirninfarkten einteilen zu können, ist die Verwendung verschiedener Klassifikationen möglich. Dazu gehören die „Stroke Data Bank“, die „Lausanne Stroke Registry“, die „TOAST“ (Classification of subtype of acute ischemic stroke)- sowie die „GÉNIC“-Klassifikation.<sup>[35]</sup> Weitere neuere Klassifikationen stellen das CCS (Causative classification system) und der A-S-C-O (Atherosclerosis-small vessel disease-cardiac source-other cause)-Score dar.<sup>[36]</sup> Die „TOAST“-Klassifikation eignet sich im Speziellen für die ätiologische Subtypisierung des ischämischen Schlaganfalls. In **Tabelle 1** sind die Kriterien zur Bestimmung der Subtypen aufgelistet.<sup>[30]</sup>

<b>Infarktätologie</b>	<b>Definition</b>	<b>Ein (+)- oder Ausschlusskriterium (-)</b>
Atherosklerose großer Gefäße	Atherosklerotisch bedingte intra- oder extrakranielle Gefäßverengung >50 Prozent oder Gefäßverschluss	- Zeichen der zerebralen Kleingefäßerkrankung - Kardiale Ursache
Kardioembolische Genese	Gefäßverschlüsse aufgrund eines kardialen Embolus	- Zeichen der zerebralen Groß- oder Kleingefäßerkrankung
Kleingefäßerkrankung	Ischämische zerebrale Läsion <1,5 cm im Durchmesser subkortikal hemisphärisch oder im Hirnstamm	- Kardiale Ursache - Stenosen der extra- oder intrakraniellen Gefäße >50 Prozent
Andere ermittelte Ätiologie	Gesicherte seltene Ursachen für einen ischämischen Hirninfarkt (siehe 2.1.3.)	- Zeichen der zerebralen Groß- oder Kleingefäßerkrankung - Kardiale Ursache
Kryptogene Genese	Keine sichere Zuordnung des ischämischen Hirninfarkts	+ Zwei oder mehr mögliche Ursachen für einen ischämischen Hirninfarkt

**Tabelle 1: Subtypen des ischämischen zerebralen Infarkts und deren Definition<sup>[30]</sup>**

#### **2.1.4. Pathophysiologie**

Je nach Infarktätologie können unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen in der Entstehung ischämischer Schlaganfälle unterschieden werden. Im Rahmen der Atherosklerose großer Gefäße wächst der Plaque an der Gefäßwand solange an, bis es zuerst zu einer Stenose und dann zu einem Verschluss des entsprechenden Gefäßes kommt. Andererseits können sich Teile der Plaques ablösen und an einer Stelle weiter distal im Gefäßverlauf eine Embolie verursachen. Letzteres ist teilweise kaum von einer kardioembolischen Genese zu unterscheiden. Diese wiederum liegt in der Bildung von Thromben im Rahmen von kardialen Grunderkrankungen wie der VHFA oder Herzklappenveränderungen begründet. Es wird auch diskutiert, dass in Einzelfällen im Rahmen eines PFO ein losgelöster Thrombus von peripheren Venen über einen Rechts-Links-Shunt in die arterielle Zirkulation wandern kann.<sup>[17][37]</sup>

Die zerebrale Kleingefäßerkrankung hingegen betrifft hauptsächlich kleine, tief liegende Gefäße, die im subkortikal hemisphäriellen- oder Hirnstammbereich liegen.<sup>[17][30]</sup> Aufgrund fehlender Kollateralisierung dieser Gebiete kommt es bei Gefäßobstruktion unterschiedlicher Genese zu einer Läsion in dem nachfolgenden Areal.<sup>[17]</sup>

### **2.1.5. Neurologische Ausfallssymptomatik und deren Klassifikation**

Der plötzliche Ausfall verschiedener Hirnfunktionen kann am besten über die zerebrale Blutzufuhr erklärt werden. Je nachdem, welches Gefäß verengt oder gänzlich verschlossen ist, kommt es im Endstromgebiet desselben durch Zellschädigung/-untergang zum Ausfall der dort gesteuerten Hirnfunktion.<sup>[17]</sup>

Obwohl die Symptomatik prinzipiell vielgestaltig ist, gibt es klinische Präsentationen, die häufig bei Vorhandensein eines ischämischen Schlaganfalls auftreten: Knapp jede/r dritte PatientIn zeigt halbseitige Einschränkungen von Kraft oder Sensibilität und beinahe ein Viertel aller PatientInnen weist eine Seh- oder Sprachstörung auf.<sup>[18]</sup> Während bei Verschluss oder hochgradigen Stenosen der Arteria carotis interna kein eindeutiger Symptomkomplex auftritt, können Obstruktionen anderer Gefäße typische Befundkonstellationen aufwerfen. Ist die Arteria cerebri media betroffen und das versorgte Areal nicht durch ausreichende Kollateralisierung geschützt, so entsteht meist ein Ausfall von Motorik und Sensibilität der Halbseite kontralateral zum Läsionsort.<sup>[17][38]</sup> Bei Störungen im vertebrobasilären Stromgebiet finden sich häufig Sehstörungen im Sinne von Doppelbildern oder Gesichtsfeldausfällen. Des Weiteren kann der/die PatientIn an Schwindel leiden und eine ataktische Bewegungsform auftreten.<sup>[39][40]</sup> Eine Obstruktion der Arteria cerebri anterior hingegen bewirkt meist beinbetonte Ausfälle auf motorischer und sensibler Ebene.<sup>[38]</sup>

Um die beschriebenen klinischen Symptome objektivieren und vergleichen zu können wurde unter anderem die „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) eingeführt.<sup>[41]</sup> Sie hat mittlerweile auch zur Beurteilung der Effizienz neuer Therapien des akuten Schlaganfalls Eingang gefunden und frühere Skalen wie die „Toronto Stroke Scale“, die „Oxbury Initial Severity Scale“, die „Cincinnati Stroke Scale“ oder die „Edinburgh-2 Coma Scale“ abgelöst.<sup>[42-44]</sup> Die NIHSS kann in knapp sieben Minuten bestimmt werden und dient somit einer schnellen Einschätzung akut kranker PatientInnen. Verschiedene Studien erhoben, dass die Skala von FachärztInnen für Neurologie bis hin zu

Angehörigen nicht ärztlicher medizinischer Berufe zuverlässig angewandt werden kann.<sup>[45-48]</sup> Außerdem zeigt die NIHSS eine Korrelation mit der Größe der zerebralen Läsion und eine Übereinstimmung mit den klinischen Outcome bewertenden Skalen wie dem „Barthel-Index“ oder der „Glasgow-Outcome-Scale“.<sup>[49][50]</sup> **Tabelle 2** soll die Beschreibung der NIHSS darstellen.

Item	Symptom	0	1	2	3	4 Punkte
1.1.	Vigilanz (0–3)	wach	somnolent	soporös	komatös	
1.2.	Orientierung (0–2)	korrekte Antwort (2x)	korrekte Antwort (1x)	keine korrekte Antwort		
1.3.	Kooperation (0–2)	leistet korrekt Folge (2x)	leistet korrekt Folge (1x)	leistet nicht Folge		
2.	Bester Blick (0–2)	normal	partielle Blicklähmung	komplette Blicklähmung		
3.	Gesichtsfelder (0–3)	regelrecht	partielle Hemianopsie	komplette Hemianopsie	blind	
4.	Fazialisparese (0–3)	keine	minimal	partiell	komplett	
5.1.	Motorik – linker Arm (0–4)	kein Absinken	Absinken	kein Halten gegen die Schwerkraft	kein Versuch gegen die Schwerkraft	keine Bewegung
5.2.	Motorik – rechter Arm (0–4)	kein Absinken	Absinken	kein Halten gegen die Schwerkraft	kein Versuch gegen die Schwerkraft	keine Bewegung
6.1.	Motorik – linkes Bein (0–4)	kein Absinken	Absinken	kein Halten gegen die Schwerkraft	kein Versuch gegen die Schwerkraft	keine Bewegung
6.2.	Motorik – rechtes Bein (0–4)	kein Absinken	Absinken	kein Halten gegen die Schwerkraft	kein Versuch gegen die Schwerkraft	keine Bewegung
7.1.	Extremitäten- ataxie (0-2)	keine	in Arm oder Bein	in Arm und Bein		

Item	Symptom	0	1	2	3	4 Punkte
7.2.	Schweregrad der Ataxie pro Extremität (0–2)	keine	leichte	schwere		
8.	Sensibilität (0–2)	normal	partiell (subjektiv seitenunterschiedlich)	komplett (keine Wahrnehmung der Berührung)		
9.	Aphasie (0–3)	keine	moderat	schwer	komplett	
10.	Dysarthrie (0–2)	keine	leicht bis mäßig	unverständlich oder schlechter		
11.	Neglect (0–2)	keiner	partiell	komplett		

**Tabelle 2: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) zur standardisierten Beurteilung des Schlaganfallschweregrades<sup>[47]</sup>**

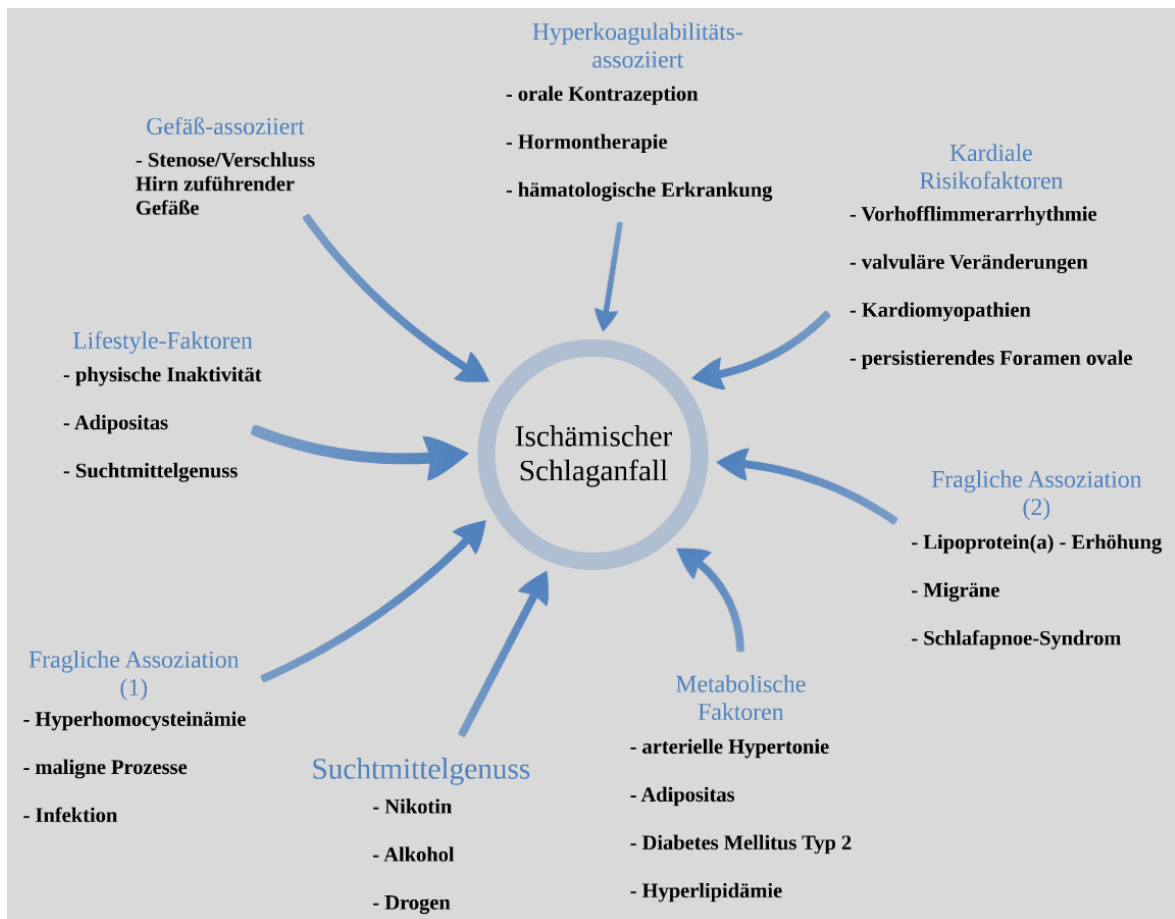
### 2.1.6. Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls

Verschiedene Faktoren erhöhen das Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden. Wissen über diese ist notwendig, um Personen mit stark erhöhtem Schlaganfallrisiko zu identifizieren, und frühzeitig präventive Maßnahmen einleiten zu können.<sup>[17]</sup> Grundsätzlich werden sie nach der Möglichkeit ihrer Beeinflussung in modifizierbare und nicht modifizierbare Schlaganfallrisikofaktoren klassifiziert. Beispiele für letztere wären Alter, Geschlecht und Geburtsgewicht, sowie weitere genetisch determinierte Faktoren.<sup>[51]</sup>

Wissenschaftliche Arbeiten aus Nordamerika beschrieben, dass sich das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden ab dem 55. Lebensjahr alle zehn Jahre verdoppelt, weshalb der Schlaganfall generell als eine Erkrankung des höheren Lebensalters gilt.<sup>[52][53]</sup> Hinsichtlich des Geschlechts zeigen Männer ein ungefähr doppelt so hohes Hirninfarktrisiko wie Frauen desselben Alters.<sup>[54]</sup> Ausgenommen davon sind junge Frauen, die aufgrund der Korrelation zwischen Schwangerschaft und Schlaganfall sowie der prokoagulatorischen Wirkung oraler Kontrazeptiva ein relativ erhöhtes Risiko aufweisen.<sup>[55][56]</sup> Studien aus Großbritannien und den Vereinigten Staaten von Amerika assoziierten außerdem ein

niedriges Geburtsgewicht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Schlaganfalls im Erwachsenenalter.<sup>[57][58]</sup> Es wird generell vermutet, dass das Geburtsgewicht in engem Zusammenhang mit der Entwicklung der Blutgefäße im menschlichen Körper steht. Dadurch erscheinen zerebrovaskuläre Auswirkungen im Erwachsenenalter als Folgeerscheinung durchaus plausibel.<sup>[59]</sup> Da der ischämische Schlaganfall ebenso durch Genmutationen bedingt oder beeinflusst sein kann, führt sein Auftreten bei Verwandten ersten Grades zu einem erhöhten Hirninfarkttrisiko.<sup>[29][51]</sup> Auch der Großteil der modifizierbaren Risikofaktoren besitzt eine genetische Komponente. So sind Diabetes mellitus Typ 2 und arterielle Hypertonie, um einige Beispiele zu nennen, nicht nur von Umwelt und Lebensstil, sondern auch durch einen genetischen Einfluss determiniert.<sup>[60][61]</sup>

Letztgenannte Risikofaktoren bieten jedoch trotz ihres genetischen Einflusses die Möglichkeit eines präventiven Eingriffs, wodurch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schlaganfalls gemindert werden kann.<sup>[17]</sup> Aufgrund ihres mannigfaltigen Erscheinungsbildes soll in **Abbildung 1** ein Überblick über alle modifizierbaren Schlaganfallrisikofaktoren gegeben werden.



**Abbildung 1: Modifizierbare Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls<sup>[51]</sup>**

Der Lebensstil jedes Menschen, der sich unter anderem durch körperliche Bewegung sowie durch Nahrungs- und Suchtmittelkonsum beschreiben lässt, kann die Entwicklung von Atherosklerose direkt oder indirekt über die Entstehung von Adipositas, arterieller Hypertonie und/oder Diabetes Mellitus Typ 2 beeinflussen.<sup>[51]</sup> In Österreich setzt ihrer eigenen Angabe zufolge knapp ein Drittel der Bevölkerung keine die Gesundheit begünstigenden oder krankheitspräventiven Lebensgewohnheiten um. Dies trifft vor allem auf Personen mit geringer Ausbildung zu und wird auf fehlendes Wissen über zerebrovaskuläre Risikofaktoren zurückgeführt.<sup>[62]</sup>

Erhöhter Blutdruck stellt direkt nach Erkrankungen der Wirbelsäule die häufigste chronische Erkrankung von ÖsterreicherInnen dar. Dies ist aufgrund der direkten Verbindung von arterieller Hypertonie und Gefäßerkrankungen von großer Bedeutung.<sup>[63]</sup> Studien zeigten diesbezüglich eine direkt proportionale Steigerung des Schlaganfallsrisikos bei Anstieg des arteriellen Blutdrucks.<sup>[64]</sup>

Da auch Übergewicht (Body-Mass-Index 25,0-29,9) und Adipositas (Body-Mass-Index >29,9) ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalls darstellen, lässt die Tatsache, dass jede fünfte Frau und jeder vierte Mann in Österreich übergewichtig oder adipös sind, aufhorchen.<sup>[62][65-67]</sup> Die damit assoziierte Hyper- und Dyslipidämie zeichnet einigen Studien zufolge ebenso für ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen verantwortlich.<sup>[68][69]</sup> Im Rahmen des „EUROSTROKE“-Projektes konnte hingegen keine signifikante Assoziation zwischen dem Gesamtcholesterinspiegel im Blut und dem Auftreten beziehungsweise dem Verlauf von ischämischen Schlaganfällen gezeigt werden.<sup>[70]</sup>

PatientInnen mit Diabetes Mellitus wiesen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ein beinahe doppelt so hohes Schlaganfallrisiko auf.<sup>[54]</sup> Vor allem in Kombination mit arterieller Hypertonie stellt besagte Erkrankung eine hohe Gefahr dar, weshalb eine engmaschige Blutzucker- und Blutdruckeinstellung in der Schlaganfallprävention essenziell erscheint.<sup>[71]</sup>

Schlussendlich tragen auch die Rauchgewohnheiten einer Bevölkerung zentral zum zerebrovaskulären Risikoprofil bei. In Österreich geben vier von zehn Frauen und beinahe fünf von zehn Männern an zu rauchen.<sup>[62]</sup> Die Erhöhung des Schlaganfallrisikos ist hier auf zwei verschiedene Mechanismen zurückzuführen.<sup>[72]</sup> Zigarettenrauch ist einerseits an der Entwicklung von Atherosklerose beteiligt und fördert andererseits akut die Entstehung von Thromben in kleinen Gefäßen.<sup>[73]</sup>

Bereits in der Einleitung wurde die maligne Grunderkrankung als potentieller Risikofaktor mit dem Auftreten von ischämischen Hirninfarkten assoziiert. Inwieweit selbige und deren Therapien die Schlaganfallentwicklung beeinflussen, soll in den weiteren Kapiteln erläutert werden.

Ziel muss es sein, vom Wissen über Risikofaktoren und dadurch erfolgreiche Prävention die Häufigkeit von ischämischen Schlaganfällen sowie deren Verläufe hinsichtlich einer Verminderung von Morbidität und Mortalität zu beeinflussen.<sup>[17]</sup>

### 2.1.7. Prävention

Die Primärprävention, in deren Rahmen das Ereignisrisiko in asymptomatischen Personen verringert werden soll, ist die erste Möglichkeit zur Vermeidung ischämischer Schlaganfälle.<sup>[74]</sup> Je nach Risikofaktor können unterschiedliche Maßnahmen getroffen werden.

Bezüglich arterieller Hypertonie, Diabetes Mellitus und Hyperlipidämie sollten in geregelten Abständen Kontrollen und Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden.<sup>[51][75]</sup> Studien zeigten, dass eine Adaptierung des Lebensstils, die unter anderem durch verstärkte körperliche Aktivität und verminderten Suchtmittelkonsum gekennzeichnet ist, die beschriebenen Risikofaktoren und die damit verbundene Wahrscheinlichkeit für das Schlaganfallauftreten signifikant senken.<sup>[76-79]</sup> Bei nicht ausreichendem Effekt kann eine medikamentöse Therapie nötig sein.

Hinsichtlich des Suchtmittelkonsums, darunter Nikotin oder Alkohol, ist als Präventionsmaßnahme einzig die Vermeidung oder Verminderung von Inhalation beziehungsweise Einnahme sinnvoll.<sup>[75]</sup>

Folglich ist die Primärprävention so früh wie möglich einzuführen, da Erfolg versprechende Strategien zur Verringerung vaskulärer Risikofaktoren in der Kindheit beginnen müssen. So hat man die Möglichkeit die Ausprägung von Gewohnheiten und deren spätere Auswirkungen zu beeinflussen. Obwohl auch in höherem Lebensalter Verbesserungen des Lebensstils Effekte auf das Schlaganfallrisiko zeigen, sind die Auswirkungen im Kindes- und Adoleszentenalter am größten.<sup>[80]</sup>

Kommt es zur Ausprägung eines ischämischen Schlaganfalls, liefert die Sekundärprävention Möglichkeiten zur Vorbeugung von Rezidivereignissen. Dazu sind neben einer Anpassung des Lebensstils sowohl medikamentöse, als auch chirurgische Ansätze anwendbar.<sup>[75][81]</sup> So hat die medikamentöse Prävention insbesondere eine Hemmung der Thrombozytenfunktion zur Aufgabe. Studien belegen, dass dadurch das Risiko für die Entstehung von Rezidivinfarkten signifikant reduziert wird. Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) sind dadurch eine zentrale Säule in der Sekundärprävention bei ischämischem Schlaganfall und sollten schon am Tag der Diagnose des Hirninfarkts begonnen werden. Ausgenommen davon ist der Zustand nach intravenöser Thrombolyse, welche durch potentielle Auflösung ursächlicher Thromben die

bislang effektivste spezifische Therapie des ischämischen Schlaganfalls ist. Im Fall einer intravenösen Thrombolyse sollte ein TAH erst 24 Stunden nach Intervention verabreicht werden. Wird hingegen eine kardioembolische Ursache für den Hirninfarkt verantwortlich gemacht, ist eine Antikoagulation des/der PatientIn einzuleiten, wobei das zeitliche Intervall bis zum Therapiebeginn auf Grund der Einblutungsgefahr von der Infarktgröße abhängt. Ein operatives Vorgehen im Rahmen der Sekundärprävention wird nur bei hochgradigen, den Infarkt auslösenden Karotisstenosen empfohlen. Die Eingriffe sollten zeitnah und sehr rasch nur bei PatientInnen mit transienter oder gering ausgeprägter neurologischer Symptomatik durchgeführt werden.<sup>[18][20]</sup>

Weitere sekundärpräventive Maßnahmen stellen Leitlinien gerechte Einhaltung von Blutdruck, Blutzucker, Körpergewicht und Blutfettwerten sowie eine Lebensstiladaptierung inklusive Nikotinkarenz und regelmäßiger körperlicher Betätigung dar.<sup>[20]</sup>

### **2.1.8. Infarktmuster**

Es ist anzunehmen, dass Ort, Größe und Verteilung der zerebralen Infarkte zumindest teilweise einen Rückschluss auf mögliche Schlaganfallätiologien zulassen. Aus diesem Grund versuchten verschiedene wissenschaftliche Studien die Infarktmuster zerebraler Läsionen in Bezug auf die unterschiedlichen Ätiologien der „TOAST“-Klassifikation zu untersuchen.<sup>[82-87]</sup> Dafür wurde aufgrund der hohen Sensitivität zuletzt vor allem die DWI (Diffusion weighted imaging)-Sequenz der Magnetresonanztomographie (MRT) zur Diagnostik und Beschreibung der Infarkte genutzt.<sup>[88][89]</sup>

Hirninfarkte kardioembolischer Ursache werden dementsprechend mit multiplen Läsionen, die gleichzeitig in verschiedenen Gefäßterritorien auftreten, assoziiert.<sup>[82]</sup> Ebenso spricht die Ausprägung von alten und frischen Hirninfarkten für eine embolische Genese.<sup>[83]</sup> Multiple verstreute Läsionen in einem singulären Gefäßterritorium deuten hingegen eher auf Atherosklerose großer Hirn versorgender Gefäße hin und werden auch mit Grenzzoneninfarkten in Verbindung gebracht.<sup>[87]</sup> Dem lakunären Hirninfarkt werden nach den STRIVE (Standards for reporting vascular changes on neuroimaging)-Kriterien zerebrale Läsionen, die subkortikal gelegen sind und einen Durchmesser von maximal zwei Zentimeter aufweisen, zugeordnet.<sup>[90]</sup> Diese sind in erster Linie durch eine Kleingefäßerkrankung zu erklären.<sup>[30]</sup> In selteneren Fällen können jedoch auch

kardioembolische Ereignisse eine solche imitieren.<sup>[89]</sup> Kryptogene ischämische Infarkte hingegen weisen signifikant häufiger subkortikale Läsionen über zwei Zentimeter Durchmesser auf.<sup>[82]</sup>

Ist der Schlaganfall mit seltenen Ätiologien assoziiert, zeigen sich zerebrale Infarktmuster je nach vermuteter Ursache in unterschiedlicher Ausprägung.<sup>[91-93]</sup> Deswegen soll in den kommenden Zeilen nur auf die für diese Arbeit relevante Assoziation der Infarktmuster bei SchlaganfallpatientInnen mit einer malignen Grunderkrankung eingegangen werden.

Rezente Studien, die SchlaganfallpatientInnen mit aktiver Malignomerkrankung mit PatientInnen mit inaktivem oder ohne Krebs verglichen, zeigten bei aktiven KrebspatientInnen signifikant häufiger multiple ischämische Infarkte in unterschiedlichen Gefäßterritorien.<sup>[8][14]</sup> Bei diesen PatientInnen wurden außerdem häufiger kleine kortikale Infarkte mit einem Durchmesser unter einem Zentimeter festgestellt. Diese zwei Erkenntnisse gaben Grund zur Annahme, dass embolische Prozesse eine wichtige Rolle beim Entstehungsmechanismus ischämischer Schlaganfälle bei KrebspatientInnen spielen könnten.<sup>[14]</sup>

### **2.1.9. Diagnostik**

PatientInnen mit Verdacht auf akuten ischämischen Schlaganfall sollten so schnell wie möglich diagnostisch mittels zerebraler Bildgebung abgeklärt werden.<sup>[94]</sup> Primär ist auf die Sicherung der Vitalfunktionen und eine neurologische Ersteinschätzung zu achten.<sup>[17][95]</sup> Je nach Alter, Ereigniszeitpunkt und initialer klinischer Präsentation wird unter Berücksichtigung von Sensitivität, Spezifität sowie Dauer der Untersuchung das entsprechende bildgebende diagnostische Verfahren angefordert.<sup>[94]</sup>

Vorteile der Computertomographie (CT) sind die kurze Untersuchungsdauer und hohe Sensitivität in der Diagnostik zerebraler Blutungen. Sie kann jedoch in den ersten Stunden nach Symptombeginn nur ein Viertel der PatientInnen mit nachfolgend bestätigtem ischämischem Hirninfarkt korrekt diagnostizieren.<sup>[96]</sup> Vor allem bei lakunären oder kleinen kortikalen Infarkten sowie zerebralen Läsionen im hinteren infratentoriellen vertebrobasilären Stromgebiet zeigt die MRT deutliche Vorteile.<sup>[17][97]</sup> So können mithilfe der MRT über 80 Prozent der ischämischen Schlaganfälle frühzeitig diagnostiziert werden.<sup>[96]</sup>

Die CT-Untersuchung wurde dennoch unter Einbezug der Kosten als effektivere diagnostische Methode bezeichnet.<sup>[98]</sup> Sie wird insbesondere bei bekanntem Beginn der Symptomatik und klaren klinischen Zeichen empfohlen.<sup>[18]</sup>

Bei unspezifischer klinischer Präsentation, möglicherweise falsch negativer CT und zur Unterstützung von Nutzen-Risiko-Abwägungen bezüglich der Durchführung einer Thrombolyse ist eine MRT des Gehirns von großer Bedeutung.<sup>[18][94]</sup> Die Limitationen dieser Untersuchungsmethode stellen zumeist die PatientInnen selbst beziehungsweise deren Betreuung dar. So dauert die Diagnostik durch MRT deutlich länger als die Durchführung einer CT. Bei unruhigen, klaustrophobischen PatientInnen ist eine Untersuchung genauso wie bei Vorhandensein von nicht MRT-tauglichen Metallteilen im PatientInnenkörper zu unterlassen. Auf der anderen Seite stellt bei kritischen PatientInnen die kardiorespiratorische Sicherung eine Herausforderung für die behandelnden ÄrztInnen dar und setzt MRT-taugliches Equipment voraus.<sup>[17][94]</sup>

Um bei hochgradiger, symptomatischer Verengung oder Verschluss eines arteriellen Gefäßes ein rasches interventionelles Eingreifen zu ermöglichen, sollte frühzeitig eine Untersuchung der extra- und intrakraniellen Blutgefäße erfolgen.<sup>[99][100]</sup> Diese kann mittels MR-oder CT-Angiographie (MRA, CTA) oder durch die duplexsonographische Methode erfolgen.<sup>[94]</sup> Vorteile der Sonographie liegen in den niedrigen Kosten, der Flexibilität des Untersuchungsortes sowie des sofortigen Untersuchungsergebnisses.<sup>[101]</sup> Auf der anderen Seite wird die transkraniale Duplexsonographie von Anatomie und Struktur des Schädelknochens der PatientInnen beeinflusst. So kann mangels ausreichendem Schallfenster bei einem von zehn AkutpatientInnen keine korrekte Beurteilung erfolgen.<sup>[102][103]</sup>

Nederkoorn et al. zeigten dennoch, dass durch die Duplexsonographie die Aussagekraft einer MRA verbessert wird und dadurch die Kombination beider Untersuchungsmethoden eine höhere Sensitivität und Spezifität gewährleistet.<sup>[104]</sup>

Weitere für die Diagnostik relevante Methoden werden in **Abbildung 2** näher erläutert. Diese sollen einerseits zur weiteren Abklärung des Ereignisses und andererseits zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen (DD) dienen.<sup>[18][94]</sup>

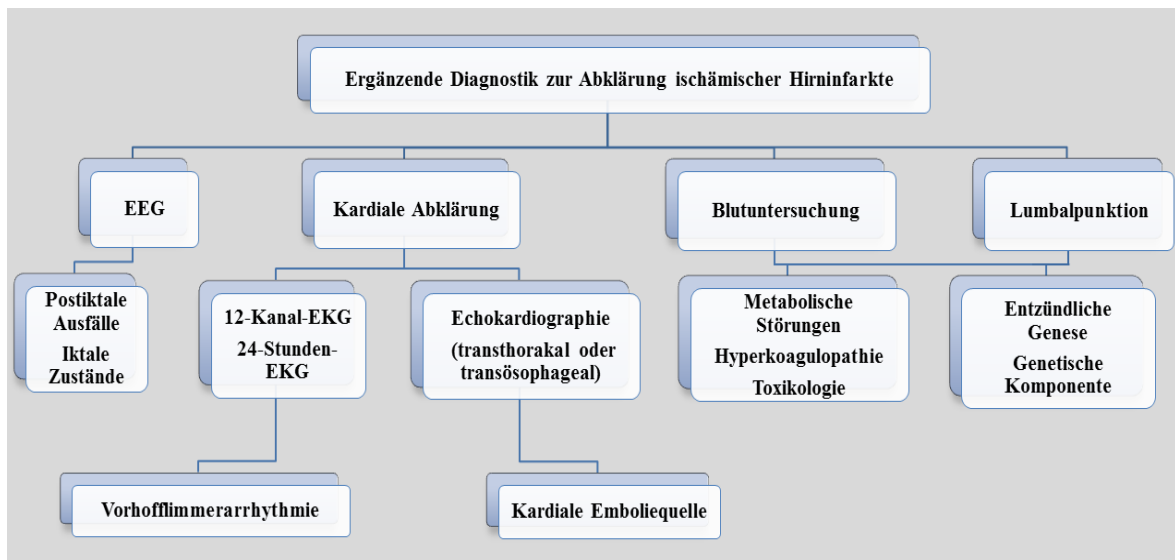


Abbildung 2: Ergänzende Diagnostik zur Abklärung ischämischer Hirninfarkte<sup>[18][94]</sup>

## 2.1.10. Prognose

Aufgrund der Tatsache, dass zerebrovaskuläre Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache in Österreich darstellen, sind deren klinische Verläufe von großer gesellschaftlicher und damit wissenschaftlicher Bedeutung.<sup>[19]</sup> Die Prognose von PatientInnen mit stattgehabtem ischämischem Schlaganfall weist jedoch große Unterschiede auf.<sup>[105]</sup> Unzählige Studien erläuterten schon in den 80er Jahren verschiedene Faktoren, die mit dem Verlauf von SchlaganfallpatientInnen korrelieren könnten.<sup>[106-108]</sup> Seither wurden weit über 50 verschiedene klinische Parameter beschrieben, die eine Einschätzung des Infarktverlaufs zuließen.<sup>[109-111]</sup> So korrelierten die Größe des zerebralen Infarktareals und die Stärke der klinischen Symptomatik sowie das Alter der PatientInnen durchwegs mit deren Prognose.<sup>[106][110][111]</sup>

Studien über weitere Faktoren wie Infektionen, Fieber und die medizinische Betreuung zeigten bisher unterschiedliche Ergebnisse.<sup>[112-114]</sup> Ebenso wurde ein Einfluss auf die Schlaganfallprognose durch bösartige Tumorerkrankungen kontrovers diskutiert.<sup>[14][115]</sup> Primär sollte die Krebserkrankung infolge einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes zur Veränderung des klinischen Verlaufs führen.<sup>[3]</sup> Rezente Studien vermuteten außerdem unterschiedliche Schlaganfallmechanismen bei KrebspatientInnen und assoziierten insbesondere Infarkte unklarer Ätiologie mit einem reduzierten Überleben.<sup>[8][115]</sup> Die Prognose nach Hirninfarkt wurde in bisherigen Arbeiten jedoch nicht bei PatientInnen mit

unterschiedlichen Krebsstadien untersucht.<sup>[8][14][115]</sup> Unsere Studie sollte daher diese Thematik näher ergründen.

## 2.2. Das Malignom

### 2.2.1. Definition und Kriterien

Schon Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts fand eine starke Entwicklung des Verständnisses von bösartigen Tumorerkrankungen statt.<sup>[116-118]</sup> Vor allem gegen Ende des 20. Jahrhunderts kam es zu einem rapiden Wissenszuwachs und erstmals wurde die Krebserkrankung mit dynamischen Veränderungen im menschlichen Genom, die zu einer Mutation gesunder körpereigener zu malignen Tumorzellen führen, in Verbindung gebracht.<sup>[119]</sup>

Um eine potentiell maligne Zelle von einer benignen abgrenzen zu können, bedarf es sechs Veränderungen in der Zellphysiologie, die folglich die Merkmale von bösartigen Tumorzellen charakterisieren.<sup>[120]</sup> Diese sind in **Abbildung 3** gezeigt.



Abbildung 3: Malignitätskriterien<sup>[120]</sup>

### 2.2.2. Pathophysiologie

Die zuvor beschriebenen Malignitätskriterien stellen die Endpunkte der pathophysiologischen Erklärungsmöglichkeiten maligner Tumorgewebe dar und sind auch für die Wirkung bösartiger Tumorzellen auf den Organismus verantwortlich. Aus diesem Grund wird nun im Detail auf jene eingegangen:

- 1) **Autarke Wachstumsfaktoren:** Während es bei benignen Zellen nur zu einer Entwicklung beziehungsweise Vermehrung aufgrund von Stimulierung durch zellteilende Faktoren kommt, sind diese bei malignen Zellen aufgrund von selbstständiger Produktion von Wachstumsfaktoren nicht nötig. Dadurch ist keine Abhängigkeit von Wachstumssignalen aus anderen Bereichen des Körpers gegeben.<sup>[120]</sup> In Sarkomen und Glioblastoma gefundene Platelet derived growth factors (PDGF) und Tumor growth factors (TGF) unterstützen diese These.<sup>[121]</sup>
- 2) **Unterbindung von Antiwachstumssignalen:** Zellen können durch Antiwachstumssignale aus dem proliferativen Zyklus sowohl in den Ruhe- als auch in den postmitotischen Zustand gebracht werden.<sup>[120]</sup> Dies kann in malignen Tumorzellen verhindert werden. Als Beispiel kann hierfür die Unterbindung des APC/beta-Kathenin-Pathways angegeben werden, der bei Kolonkarzinomen die Zellen im proliferativen Zustand hält.<sup>[122]</sup>
- 3) **Umgehung der Apoptose:** Grundsätzlich sind Prozesse zur Selbstzerstörung (=Apoptose) in jeder Körperzelle vorhanden.<sup>[123]</sup> Im Jahr 1972 wurde eine erste Assoziation zwischen maligner Tumorerkrankung und Veränderung des Auftretens von Apoptose beschrieben.<sup>[124]</sup> Bösartige Tumorzellen sind demnach über verschiedene Prozesse fähig den programmierten Zelltod zu umgehen und so zur Vergrößerung der Tumormasse zu sorgen. Verschiedene Studien beschrieben die dafür notwendigen Prozesse.<sup>[125-127]</sup>
- 4) **Unbegrenzte Zellvermehrung:** Aufbauend auf den Malignitätskriterien ist einer mutierten Zelle unlimitierte Vermehrung möglich.<sup>[128]</sup> Die Telomerase spielt in der Entwicklung jener eine entscheidende Rolle.<sup>[129]</sup>
- 5) **Möglichkeit von Angiogenese:** Durch die meist massive und schnell fortschreitende Zellvermehrung in bösartigen Tumorgeweben entsteht ein hoher

Sauerstoffbedarf. Umso größer die Tumormasse, umso diffiziler wird es, vor allem die zentral gelegenen Zellen mit ausreichend Nährmedien zu versorgen. Dies ist der Grund, warum die Fähigkeit der Gefäßbildung eine der entscheidenden Faktoren für das unaufhaltsame Wachstum von bösartigen Tumorgewebe ist.<sup>[130][131]</sup>

- 6) Gewebsinvasivität und Metastasierung:** Aufgrund der Potenz von malignen Tumorzellen Gewebsbarrieren zu überschreiten, können bösartige Gewebe lokal infiltrierend und destruierend wirken.<sup>[120]</sup> Außerdem ist es ihnen möglich in entfernten Körperbereichen, die keine direkte Verbindung zur Primärlokalisation haben, neue Kolonien zu bilden.<sup>[132]</sup> Letztere wurden vor über 100 Jahren erstmals als Metastasen beschrieben und zeichnen für 90 Prozent aller Todesfälle bedingt durch maligne Tumorerkrankungen verantwortlich.<sup>[133][134]</sup> Die Schnelligkeit, Häufigkeit und Lokalisation der Metastasierung hängt von verschiedenen Faktoren, wie dem histologischen Typ des Primärtumors und dessen Lokalisation, ab.<sup>[135]</sup>

Pathophysiologisch spielen in erster Linie unterschiedlichste Proteine, zu denen durch die maligne Tumorzelle veränderte Adhäsionsmoleküle gehören, eine entscheidende Rolle in der Ortswahl der Koloniebildung.<sup>[136][137]</sup> Auch verschiedenen Proteasen wird vor allem beim Prozess der Gewebsinvasivität zentrale Wichtigkeit bescheinigt.<sup>[138]</sup> Diese biomedizinischen Bereiche ergänzen frühere Theorien zur Erklärung der Metastasenlokalisierung, die eine rein mechanisch-anatomische Illustration im Sinne der Weiterleitung von Malignomzellen über das Lymph- und Gefäßsystem lieferten.<sup>[139][140]</sup>

### **2.2.3. Epidemiologie**

Weltweit erkranken fast 13 Millionen Menschen pro Jahr an Krebs und über 7 Millionen PatientInnen sterben jährlich infolge dieser Erkrankung. Aufgrund der Alterung der Gesellschaft und der Bevölkerungsexplosion wird die Zahl in den kommenden Jahrzehnten weiter steigen.<sup>[141]</sup>

In Österreich erkranken pro Jahr über 37.000 Menschen an einer malignen Tumorerkrankung. Davon sind 52,1 Prozent männlichen und 47,9 Prozent weiblichen Geschlechts. Kärnten war 2011 das Bundesland mit der höchsten jährlichen Pro-Kopf-Wahrscheinlichkeit für ein neu diagnostiziertes Malignom. Jeder 172. Einwohner war

demnach betroffen. In den weiteren Bundesländern wurde im Vergleich dazu im Schnitt bei jedem 229. Bürger eine neue Krebserkrankung beschrieben.<sup>[142]</sup>

Im Jahr 2011 zeigten sich in Österreich am häufigsten maligne Brust- und Prostatatumore. Diese wiesen Inzidenzraten von knapp über beziehungsweise unter 5000 Fällen auf. Weitere häufig diagnostizierte Erstmanifestationen maligner Tumore waren Lungen- und Kolonkarzinome. Die vier beschriebenen Entitäten gemeinsam machten immerhin über 46 Prozent der Gesamtinzidenzrate in jenem Jahr aus.

Zum Zeitpunkt der Diagnose wiesen über zehn Prozent der PatientInnen Fernmetastasen und weitere knapp 20 Prozent ein regionalisiertes Tumorstadium mit Tumorausbreitung in benachbartes Gewebe oder regionale Lymphknotenmetastasierungen auf.<sup>[142]</sup> Malignome des Rektums gefolgt von bösartigen Tumoren der Brust und des Gebärmutterhalses metastasieren relativ zur Gesamtzahl am häufigsten. In absoluten Zahlen sind hingegen Koloniebildungen in entfernten Körperbereichen bei Brust-, Prostata- und Zervixkarzinomen am stärksten repräsentiert.<sup>[143]</sup>

Absolut gesehen verstarben in Österreich im Jahr 2011 21026 Menschen infolge bösartiger Neubildungen, was nach Herz-Kreislauf bedingten Todesursachen die zweite Stelle bedeutete. Bei Männern war die Krebserkrankung mit knapp 29 Prozent häufiger als bei Frauen (23 Prozent) für den Tod verantwortlich.<sup>[142]</sup>

#### **2.2.4. Klassifikation**

Um die Vielzahl maligner Tumore einteilen zu können, sind nähere Beschreibungen einzelner Merkmale nötig. Diese können sowohl morphologisch-histologischer („Grading“), als auch klinischer Natur („Staging“) sein.<sup>[143]</sup> Dadurch können Rückschlüsse auf mögliche therapeutische Verfahren und den weiteren klinischen Verlauf getroffen werden.<sup>[144]</sup>

Die am häufigsten verwendete Malignomeinteilung liefert die umfangreiche Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO):

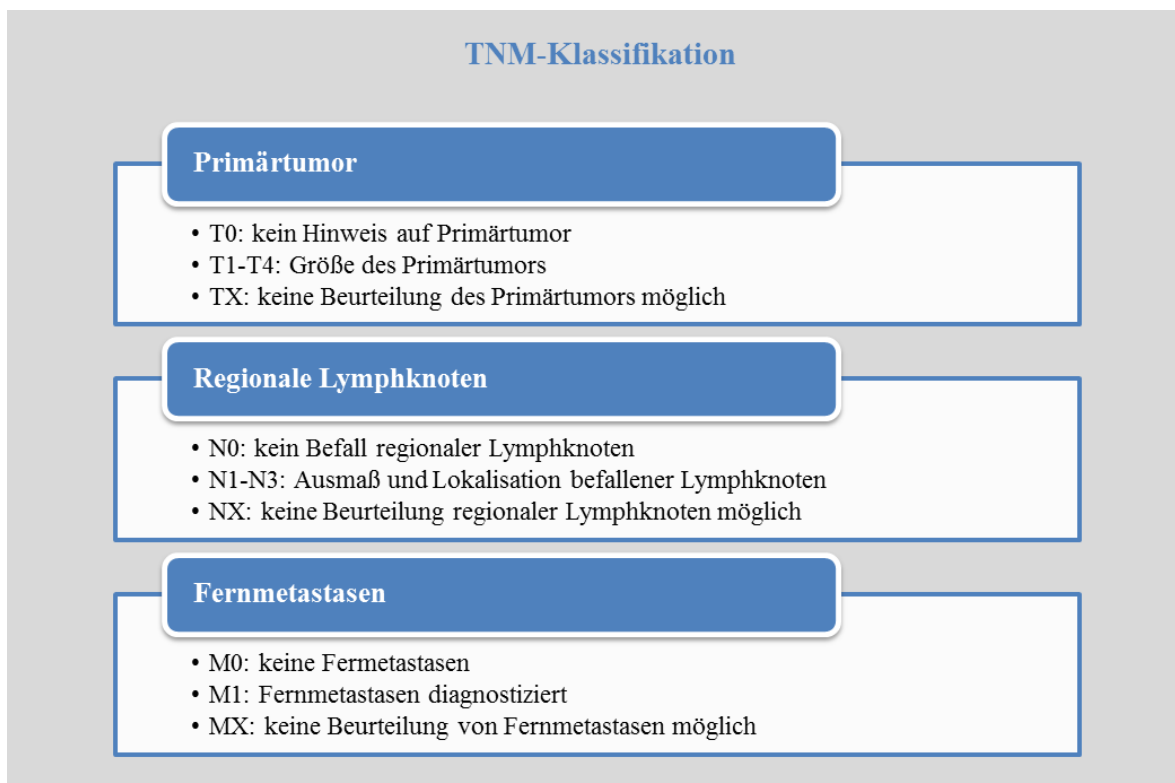
- 1) Topographie, Morphologie und Histologie:** Primär können maligne Tumore nach Ort des Auftretens, Aussehen und histologischem Typ eingeteilt werden.<sup>[145-149]</sup> Da eine detaillierte Beschreibung aller bösartigen Tumore den Rahmen dieser Arbeit

sprengen würde, soll in der folgenden **Tabelle 3** der Fokus auf die vier hinsichtlich ihrer Inzidenz in Österreich häufigsten Tumorentitäten gelegt werden und anhand dieser beispielhaft die Klassifikation von Malignomen dargestellt werden.

<b>Maligne Tumore (Organ)</b>	<b>Topographie</b>	<b>Morphologie und Histologie</b>
Mamma	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Einteilung nach Lokalisation: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Quadranten (kraniomedial–kaudolateral)</li> <li>▪ Brustzentrum</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Duktales Karzinom: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inflammatorisches Karzinom</li> <li>▪ Muzinöses Karzinom</li> <li>▪ Papilläres Karzinom</li> <li>▪ Medulläres Karzinom</li> </ul> </li> <li>– Lobuläres Karzinom</li> </ul>
Prostata	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Befall prostatische Drüse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adenokarzinom: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gleason-Grad je nach histologischer Differenzierung</li> </ul> </li> </ul>
Kolon	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Einteilung nach Abschnitt: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaekum</li> <li>▪ Ileozäekaler Übergang</li> <li>▪ Appendix</li> <li>▪ Kolon ascendens</li> <li>▪ Kolon transversum</li> <li>▪ Kolon descendens</li> <li>▪ Kolon sigmoideum</li> <li>▪ Rektosigmoidaler Übergang</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adenokarzinom</li> <li>– Kleinzelliges Karzinom</li> <li>– Medulläres Karzinom</li> <li>– Plattenepithelkarzinom</li> <li>– Adenosquamöses Karzinom</li> </ul>
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Einteilung nach Lungenareal: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hauptbronchus</li> <li>▪ Lungenhilus</li> <li>▪ Oberlappen</li> <li>▪ Mittellappen</li> <li>▪ Unterlappen</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Plattenepithelkarzinom</li> <li>– Kleinzelliges Karzinom</li> <li>– Adenokarzinom</li> <li>– Großzelliges Karzinom</li> </ul>

**Tabelle 3: Topographie, Morphologie und Histologie maligner Tumore**<sup>[146-149]</sup>

2) „Staging“ **maligner Tumore:** Als „Staging“ wird eine Beschreibung verschiedener Parameter bezeichnet, die gemeinsam Auskunft über die Schwere der Krebserkrankung geben können. Neben den zuvor beschriebenen topographischen und morphologischen Aspekten fließen Daten über die Tumorgöße und -anzahl, den regionalen Lymphknotenbefall und die Metastasierung ein.<sup>[149]</sup> Die TNM-Klassifikation ist hierfür ein System, welches in weiten Teilen der Welt Anwendung findet (**Abbildung 4**).<sup>[150][151]</sup>



**Abbildung 4: Beschreibung der TNM-Klassifikation**<sup>[150]</sup>

### 2.2.5. Behandlungsmöglichkeiten

Die Therapie maligner Tumorerkrankungen kann primär in drei Säulen gegliedert werden. Neben der chirurgischen Entfernung von entarteten Tumorzellen spielen sowohl Radio- als auch Chemotherapie Schlüsselrollen bei der Behandlung von Malignomen.<sup>[152-154]</sup> Additiv zu besagten Therapieformen werden in erster Linie bei bösartigen Prostatatumoren und Malignomen, die wie das Mammakarzinom zum gynäkologischen Formenkreis zu zählen sind, antihormonelle Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft.<sup>[155-157]</sup> Außerdem stellt die

zielgerichtete Destruktion maligner Tumorzellen mittels monoklonaler Antikörper einen zukunftssträchtigen Therapieansatz dar.<sup>[158]</sup> Da verschiedene wissenschaftliche Studien eine mögliche Assoziation zwischen dem Auftreten von vaskulären Ereignissen, zu denen auch der ischämische Schlaganfall gezählt wird, und der Durchführung von Radio- und Chemotherapien beschreiben, soll in den folgenden Zeilen näher auf diese Therapiemöglichkeiten eingegangen werden.<sup>[159-162]</sup>

**1) Chemotherapie:** Während der Begriff „Chemotherapie“ schon Anfang des 20. Jahrhunderts im Rahmen der Therapie infektiöser Erkrankungen geprägt wurde, setzte man sie zur adjuvanten Therapie maligner Tumorerkrankungen erst nach 1960 flächendeckend ein. Ziel war es vor allem das Auftreten von Mikrometastasen in den Griff zu bekommen. Limitierender Faktor war damals wie heute die Ausprägung von Nebenwirkungen.<sup>[163-165]</sup> Aufgrund besserer Prävention und Behandlung jener vermehrte sich das Ausmaß an Indikationen zur Durchführung einer Chemotherapie in den folgenden Jahrzehnten stetig. Außerdem wurden weitere Mechanismen entdeckt und Arzneimittel getestet, um eine möglichst effektive Zerstörung von malignen Tumorzellen zu ermöglichen. Heutzutage ist die Chemotherapie bei einer Vielzahl von Malignomen sowohl primär bei fortgeschrittenem Lokalbefund oder Metastasierung, als auch adjuvant nach erfolgter Operation einzusetzen.<sup>[154][166-168]</sup> **Tabelle 4** gibt einen Überblick, bei welchen Krebsarten eine Chemotherapie durchgeführt werden kann.

Primäre Chemotherapie indiziert bei	Adjuvante Chemotherapie indiziert bei
Mammakarzinom	Mammakarzinom
Kolonkarzinom	Kolonkarzinom
Karzinom des Zervix uteri	Karzinom des Zervix uteri
Magenkarzinom	Magenkarzinom
Maligne Tumore von Kopf und Hals	Maligne Tumore von Kopf und Hals
Pankreaskarzinom	Pankreaskarzinom
Ovariakarzinom	Malignes Melanom
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
Blasenkarzinom	Osteosarkom
Ösophaguskarzinom	Ovariakarzinom
Nasopharyngeale Karzinome	Anaplastisches Astrozytom
Prostatakarzinom	

**Tabelle 4: Einsatzmöglichkeiten einer Chemotherapie<sup>[153]</sup>**

2) **Radiotherapie:** Publikationen über den Einsatz von Strahlentherapie zur Behandlung von bösartigen Tumoren lassen sich bis in die Zeit zwischen den beiden Weltkriegen zurückverfolgen.<sup>[169][170]</sup> Das Prinzip der Radiotherapie ist die Zerstörung von Zellen aufgrund von DNA-Strangbrüchen. Da dies nicht nur auf maligne Krebszellen, sondern ebenso auf gesunde Zellen des menschlichen Körpers zutrifft, stellen Nebenwirkungen den limitierenden Faktor dieser Therapieform dar.<sup>[171]</sup> Selbige variieren je nach bestrahltem Areal und sind primär lokal begrenzt.

Indikationen für die Radiotherapie sind vielfältig. Sie kann primär bei chirurgisch nicht resezierbaren Tumoren oder nicht operationstauglichen PatientInnen eingesetzt werden. Ein wichtiges Anwendungsgebiet stellt ebenso eine präoperative Verminderung der malignen Tumormasse bei bösartigen Neoplasien im Ösophagus- und Rektalbereich dar. Postoperativ kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten lokaler Rezidive vermindert werden, was vor allem zur adjuvanten Therapie bei gynäkologischen Tumoren verwendet wird. Als palliative Therapieform wird die Radiotherapie in erster Linie zur Verhinderung von Obstruktionen, Blutungen und Knochenschmerzen benutzt.<sup>[154]</sup>

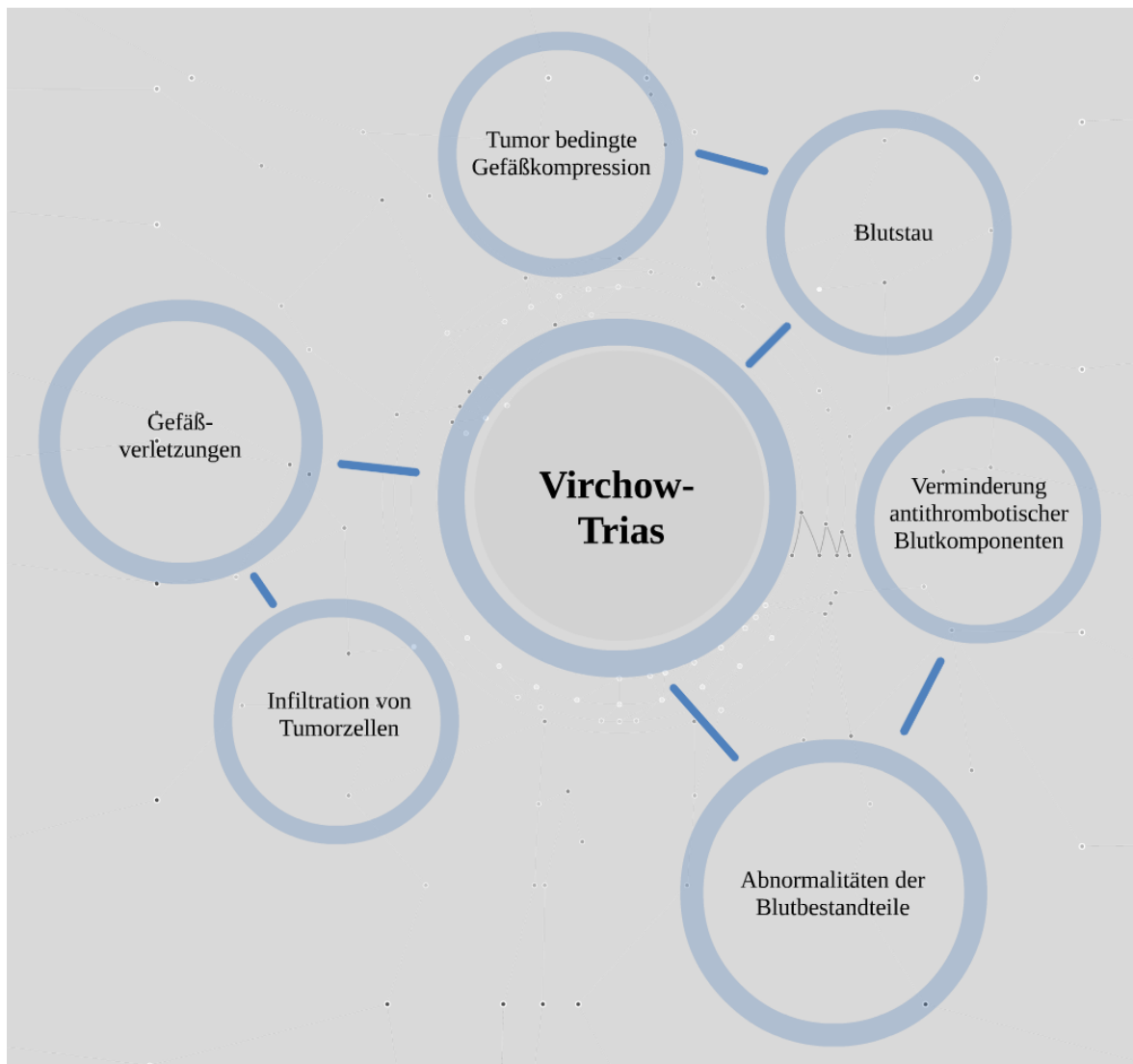
## 2.2.6. Assoziation zwischen Malignomen und deren Therapie mit dem Auftreten vaskulärer Ereignisse

Prokoagulatorische Effekte sowie in der Folge gehäuftes Auftreten von Thrombosen und Embolien bei Vorliegen einer malignen Grunderkrankung werden seit Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben.<sup>[6]</sup> In den 70er und 80er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden jedoch erstmalig größer angelegte Studien zu diesem Thema durchgeführt. Es konnte eine verstärkt auftretende intravasale Gerinnung sowie eine Veränderung von Blutparametern wie Fibrinogen, Antithrombin III, Thrombozytenanzahl und Prothrombinzeit nachgewiesen werden. Außerdem wurde erstmalig eine Assoziation mit Erhöhungen des hsCRP vermutet. Diesen pathogenetischen Eigenschaften wurden einerseits Effekte bei der Entstehung von thromboembolischen Ereignissen und andererseits bei Tumorwachstum und Metastastierung zugeschrieben.<sup>[172-176]</sup>

Der Gedanke das Auftreten thromboembolisch bedingter Erkrankungen mit einem zugrunde liegenden Malignom zu vergesellschaften, wird zu Ehren des Entdeckers als „Trousseau’s Syndrome“ bezeichnet. Mittlerweile sind darunter alle mit Krebs zu assoziierenden Zustände der Hyperkoagulabilität zu verstehen.<sup>[12]</sup>

Thromboembolische Ereignisse treten bei Menschen mit maligner Grunderkrankung im Vergleich zu jenen ohne sieben Mal häufiger auf.<sup>[176]</sup> Die Entstehung dieses Zustandes kann mithilfe multipler pathophysiologischer Vorgänge erklärt werden.<sup>[175]</sup>

All jene lassen sich jedoch auf die Trias nach Virchow zurückführen. Studien konnten in den drei zugehörigen Komponenten Veränderungen nachweisen (**Abbildung 5**).<sup>[177]</sup>



**Abbildung 5: Entstehungsmechanismen thromboembolischer Ereignisse in KrebspatientInnen nach Virchow<sup>[177]</sup>**

Der Blutstau erscheint durch Immobilität sowie Kompression von Gefäßen durch den malignen Tumor zu entstehen. Letzterer kann außerdem zu Gefäßverletzungen führen. Durch Interaktionen zwischen Tumorzellen, Gefäßendothel und anderen Blutzellen auf der einen und Tumor-assoziiertes Zytokinausschüttung und Verminderung von antithrombotischen Blutbestandteilen auf der anderen Seite lassen sich die Zustände der Hyperkoagulabilität erklären. Die Folge dieser Effekte ist ein häufigeres Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, darunter der ischämische Schlaganfall.<sup>[178-180]</sup> Verschiedene Studien beschrieben daher Vorteile eines vorbeugenden Einsatzes von niedermolekularem Heparin bei KrebspatientInnen.<sup>[181][182]</sup> So zeigten zwei Arbeiten ein verlängertes Überleben von MalignompatientInnen mit Heparintherapie im Vergleich zu

jenen ohne auf. Niedermolekularem Heparin werden aufgrund dessen mögliche Effekte im Bereich der Inhibition von Angiogenese und Tumorproteasen nachgesagt.<sup>[178][183][184]</sup>

Auch therapeutische Interventionen wie Radio- und Chemotherapie weisen Assoziationen mit der Entstehung von vaskulären Ereignissen auf.<sup>[159-161]</sup> Schon Mitte der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde ein verstärktes Auftreten von Thrombosen bei PatientInnen mit laufender Chemotherapie beschrieben.<sup>[185][186]</sup> Vor allem dem Chemotherapeutikum Cisplatin wurde in mehreren Studien ein erhöhtes Risiko entsprechender Ereignisse bescheinigt.<sup>[187][188]</sup>

So wurde ebenso ein erhöhtes Auftreten von ischämischen Schlaganfällen nach Chemotherapie mit Cisplatin diskutiert.<sup>[185]</sup> Pathophysiologisch könnten diese Ergebnisse mit möglichen Schädigungen der Gefäßwand erklärt werden, die folglich einen prokoagulatorischen Effekt ausüben.<sup>[178]</sup>

Bezüglich der Radiotherapie lassen sich in der Literatur keine systemischen Effekte, die das Auftreten vaskulärer Ereignisse begünstigen würden, finden. Lokale Reaktionen im Bestrahlungsgebiet sind hingegen für Komplikationen dieser Art verantwortlich.<sup>[154]</sup> So können Bestrahlungen im Hals- und Nackenbereich als Langzeitfolgen zu Karotisstenosen führen. Diese gehen wiederum mit einer erhöhten Inzidenz an ischämischen Schlaganfällen einher.<sup>[186][189]</sup> Im Kopfbereich sind vor allem die kleinen Gefäße aufgrund ihres anatomischen Aufbaus äußerst strahlensensibel. Die durch die Radiotherapie des Kopfes potentiellen Gefäßverschlüsse münden ebenso in einem erhöhten Schlaganfallrisiko.<sup>[190-192]</sup>

## **3. Methoden**

### ***3.1. Studiendesign und Datenerhebung***

Im Rahmen dieser Studie wurde eine retrospektive Datenanalyse von PatientInnen, die im Zeitraum zwischen 01.01.2008 und 31.01.2014 an der Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz in stationärer Betreuung waren, durchgeführt. Im Rahmen dessen wurde nach PatientInnen mit einem durch ein bildgebendes Verfahren gesicherten ischämischen Hirninfarkt gesucht. Dies konnte durch Hilfestellung des Institutes für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz bewerkstelligt werden. Die Suchabfrage wurde mittels dem der International Classification of Diseases (ICD) entsprechenden standardisierten Diagnosecode für ischämische zerebrale Infarkte durchgeführt. Der für den Hirninfarkt stehende Code „I-63“ wurde bei Diagnosestellung durch den behandelnden Arzt im System codiert und konnte somit für eine sichere Identifizierung möglicher StudienteilnehmerInnen genutzt werden. Folglich entstand eine Gesamtanzahl von 4918 Fällen.

Da in dieser Studie die Koinzidenz von ischämischen Schlaganfällen und einer malignen Grunderkrankung ermittelt werden sollte, war es nötig, aus den besagten Fällen all jene PatientInnen mit einem diagnostizierten Malignom herauszufiltern. Alle Diagnosen jedes/r einzelnen PatientIn wurden auf diese Assoziation überprüft. Bei Verdachts- oder fraglichen Befunden wurden die Fälle über das Krankenhausinformationssystem openMEDOCS (Medical documentation and communications system), worin PatientInnendaten aller zur KAGes (Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H.) gehörenden Krankenhäuser sowie von externen Krankenhäusern und ÄrztInnen angeforderte Befunde gespeichert sind, verifiziert oder abgelehnt.

Auch alle weiteren für die Datendokumentation notwendigen Informationen wurden aus diesem System gewonnen. Hierzu erfolgte Einsicht in die jeweilige elektronische PatientInnenakte. Unter „PatientInnenregister Gesamt“ konnten über die Untergruppen „Diagnosen“, „Dok: Arztbriefe/Befunde/Dekurse“ und „Dok: Radiologie“ alle benötigten Daten gewonnen werden. Damit war es möglich an detaillierte Informationen zu klinischer Präsentation, Vorerkrankungen, Risikofaktoren und Untersuchungen zu gelangen und zusätzlich eine genaue Malignomdeskription durchzuführen. Limitationen stellten Befunde

oder Untersuchungen dar, die nicht in den zuvor beschriebenen Krankenhäusern erhoben beziehungsweise durchgeführt wurden, und somit nicht berücksichtigt werden konnten. Ebenso weist die Datenspeicherung bei Untersuchungen, die vor der Jahrtausendwende durchgeführt wurden, Lücken auf.

Insgesamt konnte primär ein Kollektiv von 319 Fällen identifiziert werden (**Tabelle 5**). Bei PatientInnen, die im besagten Zeitraum mehr als einen Schlaganfall erlitten, wurden die Fälle bei neuerlicher stationärer Aufnahme getrennt behandelt. Das tatsächliche Studienkollektiv wurde nach endgültiger Verifizierung von Ein- und Ausschlusskriterien bestimmt (**Abbildung 6**).

<b>Gesamtfallzahl</b>	<b>n=4918 (ICD 10; I 63)</b>
<b>(Stationäre Aufnahmen an der Univ.-Klinik für Neurologie 1/2008-1/2014)</b>	
Anzahl weiblicher Patientinnen mit ischämischem Schlaganfall	n=2360 (48,0%)
Anzahl männlicher Patienten mit ischämischem Schlaganfall	n=2558 (52,0%)
PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall und maligner Grunderkrankung (Einschlusskriterien erfüllt)	n=319 (6,5%)
Studienkollektiv: nach Exklusion von 19 PatientInnen (Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt)	n=300 (6,1%)

**Tabelle 5: Demographie des Gesamtkollektivs**

### 3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden in openMEDOCS über den unter Punkt 3.1. beschriebenen Weg verifiziert. Bei jedem/r PatientIn musste zumindest eine zerebrale Bildgebung mittels MRT oder CT durchgeführt worden sein, in der ein ischämischer Hirninfarkt nachgewiesen werden konnte. Als maligne Tumorerkrankungen wurden alle, die als solche in den Bereichen „Diagnosen“ oder „Dok: Arztbriefe/Befunde/Dekurse“ beschrieben wurden, identifiziert. Besonderes Augenmerk wurde auf die „Krankengeschichte“ gelegt, in der etwaige Vorerkrankungen des/der PatientIn im Detail beschrieben sind. So wurde sichergestellt, dass keine PatientInnen mit stattgehabten Malignomerkrankungen, die in der elektronischen Datenbank nicht unter „Diagnosen“ beschrieben waren, übersehen werden konnten.

<b>„Studienkollektiv“</b>
<b>Einschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittels MRT/CT gesicherter ischämischer Hirninfarkt</li> <li>• Maligne Tumorerkrankung</li> </ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zerebraler Tumor (Primum oder Metastase)</li> </ul>

**Abbildung 6: Ein- und Ausschlusskriterien des Studienkollektivs**

Da diese Studie systemische Einflüsse einer Krebserkrankung in Bezug auf die Entstehung ischämischer Schlaganfälle behandeln sollte, wurden alle PatientInnen mit primär zerebralen Tumoren sowie zerebralen Metastasen ausgeschlossen. Dies wurde aufgrund möglicher lokaler Interaktion mit umliegendem Gewebe oder Gefäßen, welches zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen hätte können, erklärt. Insgesamt mussten dadurch aus dem Primärkollektiv 19 Fälle ausgeschlossen werden, wodurch ein endgültiges Studienkollektiv von 300 Fällen entstand (**Tabelle 5 und Abbildung 6**).

### **3.2. Datendokumentation**

Zur primären Dokumentation wurde das Programm „Microsoft Excel“ verwendet. In diesem wurden alle für den Arbeitsprozess benötigten Daten eingetragen. Hierbei handelte es sich einerseits um demographische Daten der PatientInnen, darunter Alter und Geschlecht. Andererseits wurde eine detaillierte Malignomdeskription durchgeführt, wobei insbesondere auf laufende Krebstherapien und die Aktivität der malignen Tumorerkrankung geachtet wurde. Zur Charakterisierung der PatientInnen wurden stattgehabte vaskuläre Ereignisse und Schlaganfallrisikofaktoren sowie Medikation, Labor- und klinische Parameter zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme beschrieben. Des Weiteren wurden Aufzeichnungen über die durchgeführten Untersuchungen und deren Ergebnisse sowie die Sterblichkeit während des stationären Aufenthaltes geführt.

Die standardisierte diagnostische Aufarbeitung der PatientInnen mit ischämischem Hirninfarkt bestand aus der Durchführung von kranialem CT oder MRT, extra- und intrakranieller Neurosonographie, Elektrokardiographie (EKG), 24-Stunden-EKG, Routinebluttests (inklusive Tests der Blutgerinnung und des Blutbilds sowie biochemische Organfunktionstests) und transthorakaler bzw. transösophagealer Echokardiographie (TTE bzw. TEE). Die dokumentierten Parameter werden in der **Tabelle 6** dargestellt.

Demographie	Malignomdeskription	Stattgehabtes vaskuläres Ereignis	Vaskuläre (Schlaganfall-) Risikofaktoren
Alter	Malignomart	Stattgehabter Myokardinfarkt	Arterieller Hypertonus
Geschlecht	Histologischer Typ	Stattgehabte Thromboembolie	Nikotinabusus
	Stattgehabte Therapien	Stattgehabter zerebraler Insult	Diabetes Mellitus
	Zeitparameter (Datum Diagnosestellung und letzte Therapie)		Vorhofflimmerarrhythmie
	Metastasierung		Hochgradige Gefäßstenose
	Laufende Therapie		Periphere arterielle Verschlusskrankheit
	Malignomaktivität		Adipositas
			Hyperlipidämie
			Niereninsuffizienz
			Koronare Herzkrankheit
Medikation bei Aufnahme	Laborparameter bei Aufnahme	Durchgeführte Untersuchungen	Klinische Parameter
Thrombozytenaggregationshemmer	Thrombozyten	CT (Computertomographie)	NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)
Orale Antikoagulation	aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)	MRT (Magnetresonanztomographie)	Mortalität während stationärem Aufenthalt
Niedermolekulares Heparin	INR (International Normalized Ratio)	Neurosonographie extra- und intrakranielle Gefäße	
	CRP (C-reaktives Protein)	MRA (MR-Angiographie)	
	Fibrinogen	CTA (CT-Angiographie)	
	D-Dimer	TEE (Transösophageale Echokardiographie)	
		TTE (Transthorakale Echokardiographie)	
		12-Kanal-EKG/24-Stunden-EKG (Elektrokardiographie)	

**Tabelle 6: Dokumentierte Parameter des Studienkollektivs**

### 3.2.1. Definition der Parameter des Studienkollektivs

Die dokumentierten Daten der PatientInnen wurden wie folgt definiert: Als stattgehabtes vaskuläres Ereignis wurden bereits vor dem Schlaganfall erlittene Gefäß-assoziierte

Erkrankungen klassifiziert. Dazu zählten der Myokardinfarkt, die venöse Thromboembolie sowie ein früherer zerebraler Insult. Die vaskulären Risikofaktoren wurden über die Medikation bei Aufnahme und die Explorationen im Rahmen des stationären Aufenthaltes bestimmt. Nur bei dokumentierter Diagnose durch den behandelnden Arzt oder bereits laufender medikamentöser Therapie wurde der Risikofaktor berücksichtigt. Die erhobenen Laborparameter richteten sich nach den Grenzwerten des Klinischen Institutes für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz.

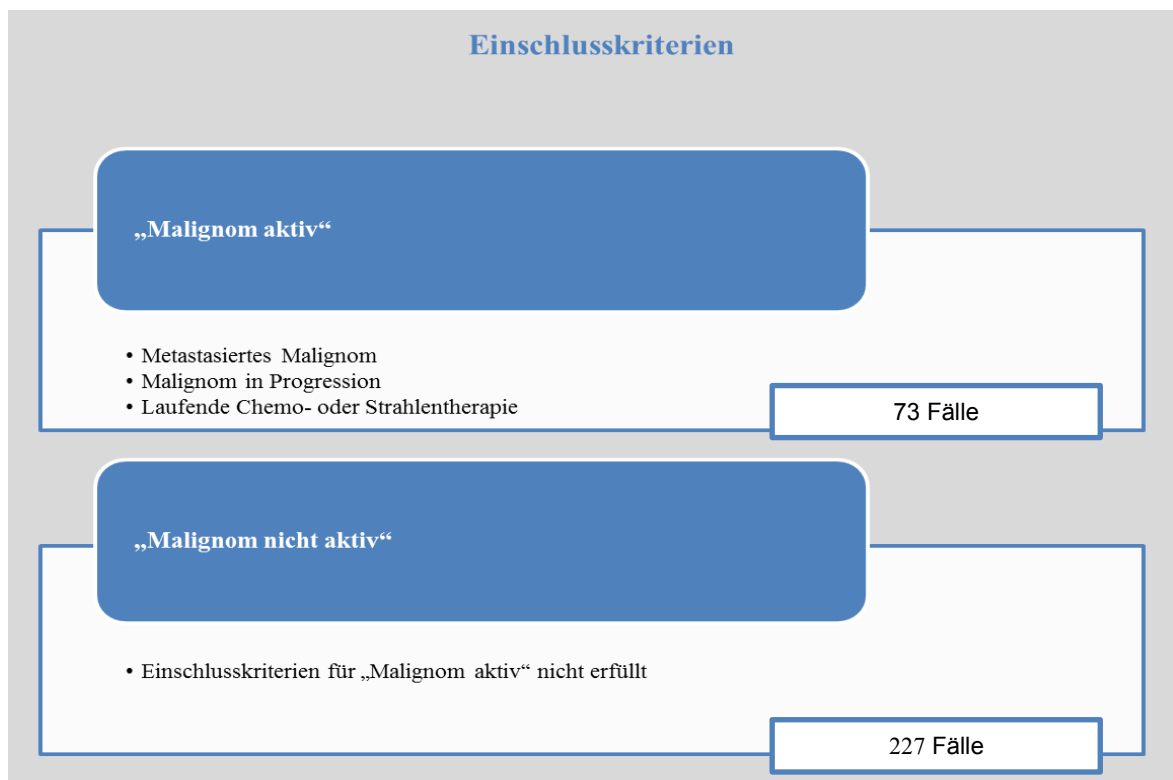
### **3.2.2 Bestimmung der Schlaganfallätiologie und der zerebralen Infarktmuster**

Die Bestimmung der potentiellen Schlaganfallätiologie konnte anhand der dokumentierten Untersuchungen erfolgen. So wurden dazu die Befunde der zerebralen Bildgebung (CT oder MRT), der Neurosonographie und der kardialen Untersuchungen eingesehen und nach den Vorgaben der „TOAST“-Klassifikation analysiert. (1) Als symptomatische Stenose wurden demnach nach ECST (European carotid surgery trial)-Klassifizierung alle mittel- bis hochgradigen Stenosen der intra- und extrakraniellen Gefäße, in deren nachfolgendem Stromgebiet ein durch Bildgebung gesicherter Infarkt auftrat, gewertet. Zusätzlich durften gleichzeitig keine kardiale Emboliequelle und kein lakunärer Hirninfarkt vorliegen. (2) Definierend für einen als Folge einer kardialen Grunderkrankung aufgetretenen ischämischen Schlaganfall waren Vorhandensein einer Vorhofflimmerarrhythmie oder die Diagnostik eines Thrombus im linken Atrium mittels TEE oder TTE ohne Vorliegen eines lakunären Hirninfarkts oder einer symptomatischen Stenose. (3) Eine mikroangiopathische Infarktätiologie wurde bei PatientInnen mit einem subkortikalen Hirninfarkt unter zwei Zentimetern Durchmesser suspekt. Zusätzlich durften die PatientInnen keine kardiale Ätiologie und keine symptomatische Stenose aufweisen. (4) Traten zwei oder mehr potentielle Ursachen auf oder war keine klare Schlaganfallätiologie nachweisbar, wurden die ischämischen Hirninfarkte als kryptogen gewertet.

Die zerebralen Infarktmuster wurden mithilfe neuroradiologischer Expertise in folgende Kategorien klassifiziert: (1) Territorialinfarkte dem Stromgebiet der Arteria carotis interna folgend, (2) Territorialinfarkte dem vertebrobasilären Stromgebiet folgend, (3) Infarkte in Grenzzonengebieten der zerebralen Gefäßversorgung sowie (4) multiple Infarkte in unterschiedlichen zerebralen Gefäßterritorien (disseminierte Hirninfarkte).

### 3.3. Kollektiv und Einschlusskriterien der Subgruppen

Anhand der bisher gezeigten Daten war eine deskriptive Beschreibung der Assoziation zwischen ischämischem Schlaganfall und maligner Tumorerkrankung möglich. Um die Einflüsse unterschiedlicher Krebsaktivität auf die Charakteristik ischämischer Schlaganfälle zu untersuchen, wurde ein Vergleich der Subgruppen „Malignom aktiv“ und „Malignom nicht aktiv“ durchgeführt. **Abbildung 7** zeigt die Gruppengrößen und die Einschlusskriterien.



**Abbildung 7: Einschlusskriterien der Subgruppen „Malignom aktiv“ und „Malignom nicht aktiv“**

Als „Malignom aktiv“ wurden einerseits PatientInnen klassifiziert, deren im Körper vorliegende Metastasen entweder mittels Biopsie gesichert oder in den radiologischen und onkologischen Fachbefunden als solche beschrieben wurden. Ebenso der Gruppe „Malignom aktiv“ wurden PatientInnen zugeordnet, die wiederum nach onkologischen Fachbefunden ein an Tumormasse zunehmendes Malignom (Progression) oder eine Chemo- und/oder Strahlentherapie zum Infarktzeitpunkt aufwiesen. Konnten besagte

Kriterien nicht erfüllt werden, wurden die PatientInnen in die Gruppe „Malignom nicht aktiv“ gegliedert.

Die zu vergleichenden Parameter sind mit den unter Punkt 3.2. erläuterten Parametern ident. Hinsichtlich der angewandten Diagnostik lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor, die die Ergebnisse beeinflusst haben könnten.

### **3.4. Statistische Methoden**

Nach erfolgter Datendokumentation wurden jene in die Analyse-Software „IBM SPSS“ (Statistical package of social sciences statistics) übertragen. Es konnte die Programmversion 22.0 genutzt werden.

Zur Beschreibung der Studiengruppe wurden primär deskriptive Statistiken verwendet. Bei nominalen oder ordinalen Werten konnten Häufigkeiten und Prozentanteile beschrieben sowie als graphische Darstellung Balken- oder Kreisdiagramme verwendet werden. Metrische Daten hingegen wurden durch die Beschreibung von Mittelwert und Standardabweichung bei stetigen beziehungsweise Median und Quartil bei diskreten Werten dargestellt. Als graphische Methode wurde mit Boxplots und Histogrammen gearbeitet.

Bei stetigen Variablen wurde die Normalverteilung zuerst optisch mittels Histogramm abgeschätzt und zur statistisch-mathematischen Kontrolle der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Bei Nachweis einer Normalverteilung wurde mit dem t-Test für zwei unabhängige Stichproben auf Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht. Mithilfe des Levene-Tests wurde die Varianzhomogenität überprüft und je nach Ergebnis das Signifikanzniveau beurteilt. Bei Variablen, die nicht der Normalverteilung folgten, konnten je nach Gruppenanzahl der Mann-Whitney-U-Test beziehungsweise die Kruskal-Wallis-Varianzanalyse genutzt werden. Zur Beschreibung von Unterschieden unter den Subgruppen wurde bei nominalen (qualitativen) Merkmalen der Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt.

Um einen Unterschied als statistisch signifikant beschreiben zu können, sollte die Wahrscheinlichkeit seiner zufälligen Entstehung möglichst gering sein. In dieser Studie wurde das Signifikanzniveau mit  $p < 0,05$  definiert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Ergebnisse Studienkollektiv

Wir konnten nach Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien 300 PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall und maligner Tumorerkrankung identifizieren. Bei einem durchschnittlichen Alter von 72,9 Jahren standen knapp 60 Prozent Männern nur ungefähr 40 Prozent Frauen gegenüber (**Tabelle 7**).

Malignomtyp und –histologie sowie Daten zur Krebsaktivität werden in den **Tabellen 8 und 9** sowie der **Abbildung 8** beschrieben. Die drei am häufigsten aufgetretenen Malignome waren Prostata-, Mamma- und Kolonkarzinome. Aus histologischer Sicht konnten vorwiegend Adenokarzinome beschrieben werden, gefolgt von Non-Hodgkin-Lymphomen und Plattenepithelkarzinomen. Unter allen PatientInnen wiesen 40 (13,3%) Metastasen zum Zeitpunkt des ischämischen Schlaganfalls auf.

n (Studienkollektiv)	300
weiblich, Zahl (%)	122 (40,9)
männlich, Zahl (%)	178 (59,1)
Durchschnittsalter, Jahre $\pm$ SD (min.–max.)	72,93 $\pm$ 10,5 (43–93)

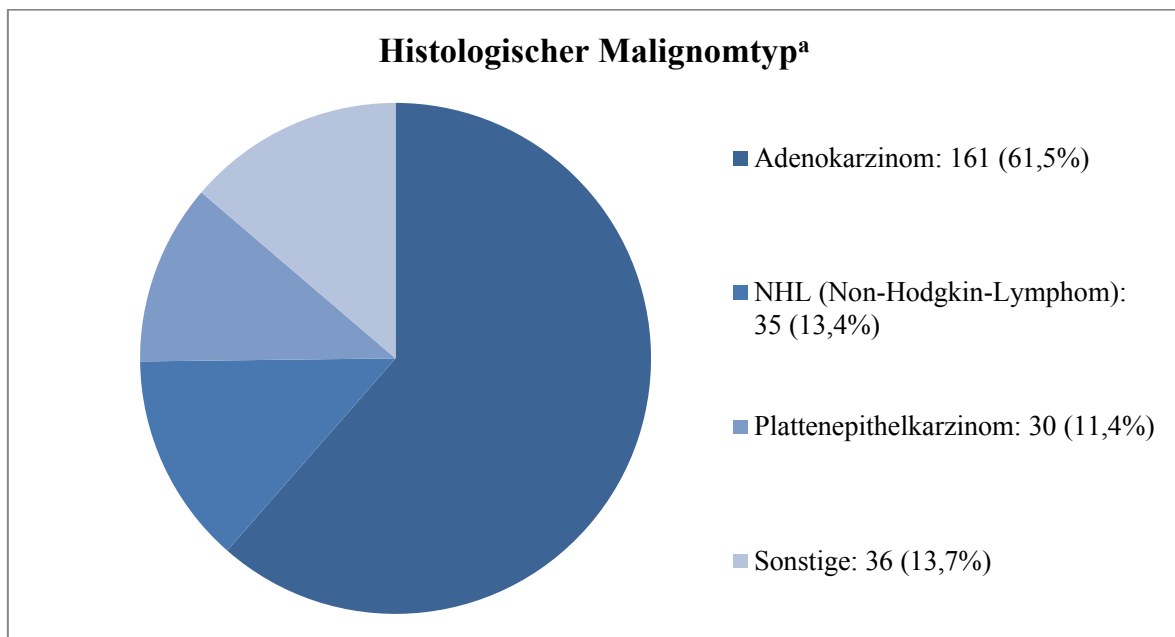
**Tabelle 7: Demographie des Studienkollektivs**

Malignomart	Zahl (%)
Prostatakarzinom	61 (20,3)
Mammakarzinom	46 (15,3)
Kolonkarzinom	36 (12,0)
Hämatologische Malignität	35 (11,6)
Malignom der ableitenden Harnwege	31 (10,3)
Malignes Melanom	21 (7,0)
Lungenkarzinom	20 (6,6)
Sonstige Malignome	50 (16,9)

**Tabelle 8: Malignomverteilung im Studienkollektiv**

Krebsaktivität bei stationärer Aufnahme	Zahl (%)
Metastasen	40 (13,3)
Chemo-/Radiotherapie	17 (5,7)
Malignom in Progression	16 (5,3)
Zeitdifferenz „Diagnose letzte Malignität– Schlaganfall“, Median (min.-max.)	59 (0–545)

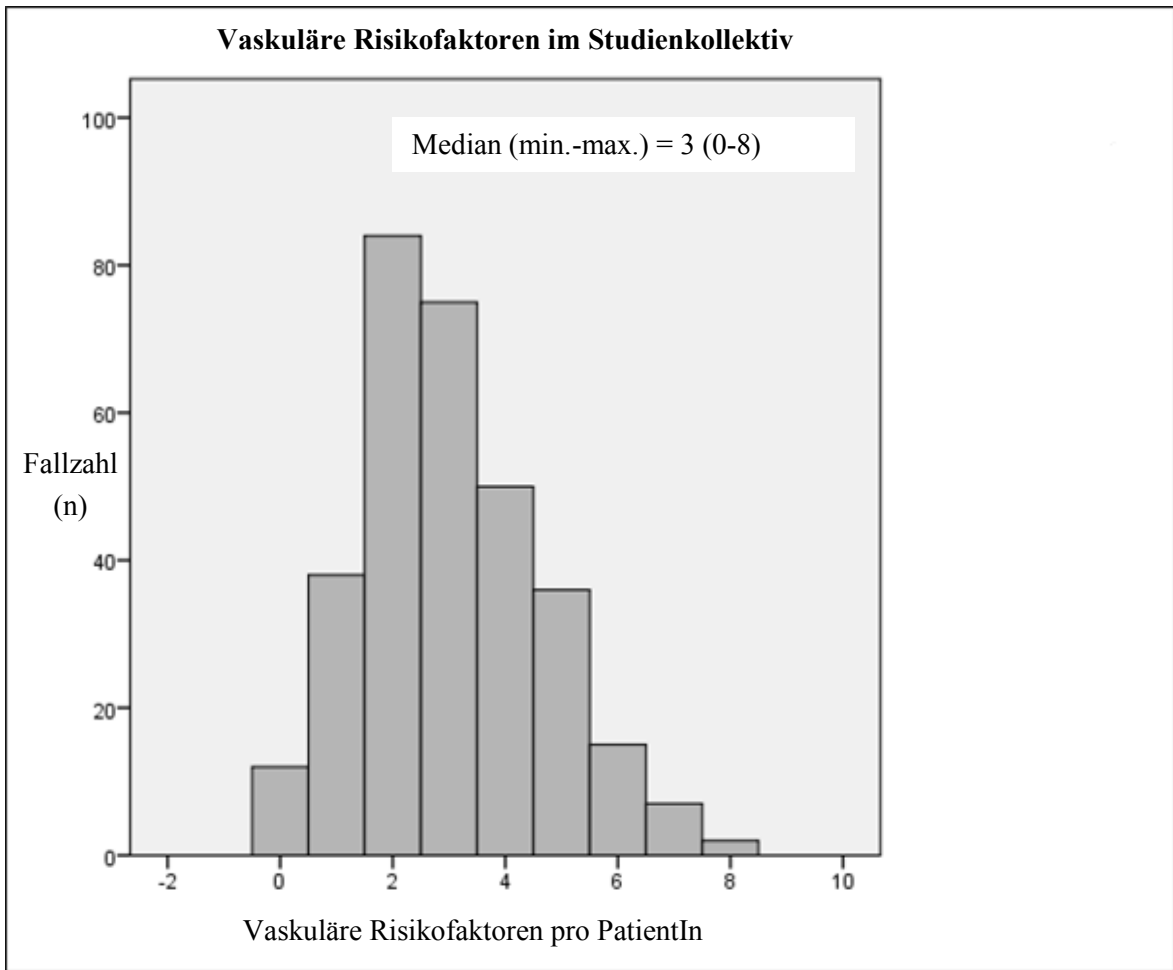
**Tabelle 9: Malignomdeskription im Studienkollektiv**



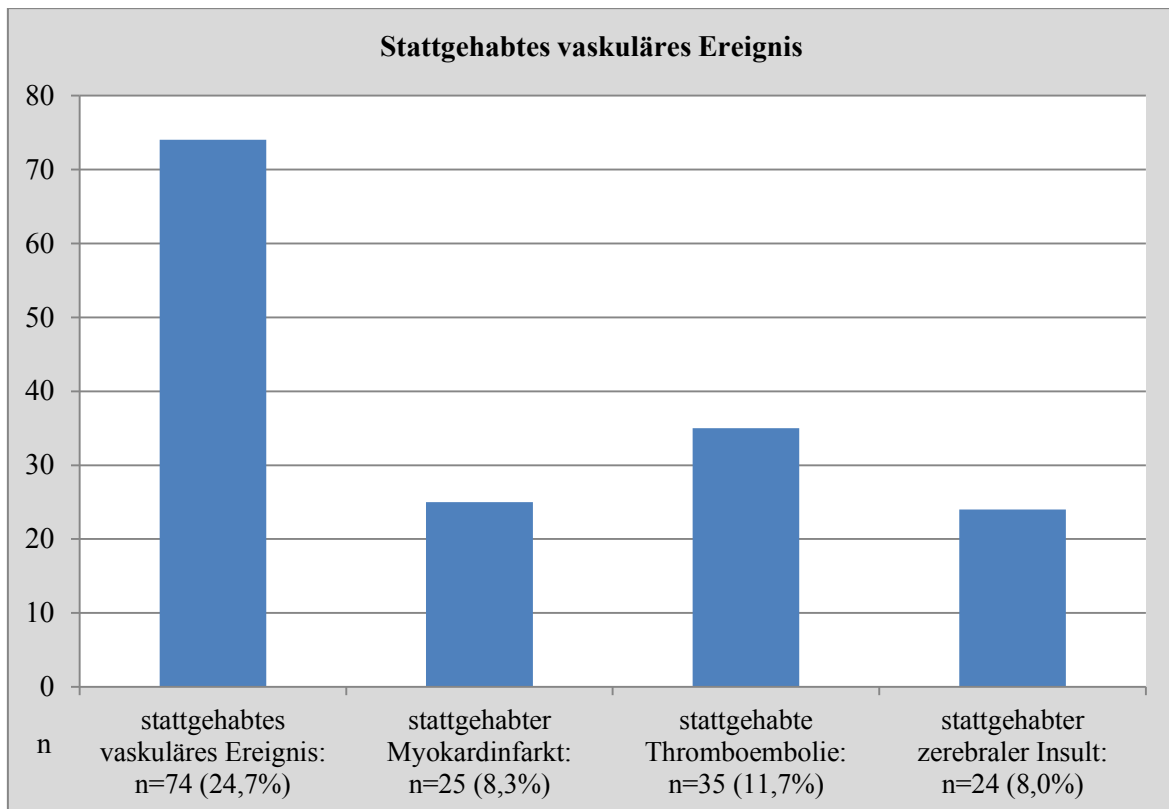
**Abbildung 8: Histologischer Typ der Malignome im Studienkollektiv**

<sup>a</sup> erhebbbar in 262 (87,3%) Fällen

96,7 Prozent der PatientInnen mit ischämischem Hirninfarkt und maligner Tumorerkrankung zeigten zumindest einen der unter **Tabelle 6** beschriebenen Schlaganfallrisikofaktoren. Am häufigsten konnte arterielle Hypertonie (77,6%) gefunden werden, gefolgt von Hyperlipidämie (38,0%), Vorhofflimmerarrhythmie (33,3%), Nikotinabusus (25,0%) und Diabetes mellitus (20,7%). Im Median konnten wir pro PatientIn drei Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen Hirninfarktes beschreiben (**Abbildung 9**). Unter allen eingeschlossenen PatientInnen wiesen bereits 24,7 Prozent ein vaskuläres Ereignis in ihrer Vorgeschichte auf, wobei venöse Thromboembolien am häufigsten zu finden waren (**Abbildung 10**)



**Abbildung 9: Anzahl vaskulärer Risikofaktoren im Studienkollektiv**



**Abbildung 10: Stattgehabtes vaskuläres Ereignis bei PatientInnen des Studienkollektivs**

Zum Zeitpunkt des ischämischen Schlaganfalls waren 37,2 Prozent der PatientInnen mit Thrombozytenaggregationshemmern vorbehandelt. Immerhin 8,6 Prozent waren oral antikoaguliert und 7,3 Prozent wurde niedermolekulares Heparin verabreicht (**Tabelle 10**). Limitierend muss erwähnt werden, dass die retrospektive Erfassung der Vormedikation nur in 89,3 Prozent der Fälle möglich war. Entsprechend der Vorbehandlung waren eine International normalized ratio (INR)-Erhöhung (11,6%) sowie eine aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)-Verlängerung (15,8%) die häufigsten nachweisbaren Gerinnungsveränderungen (**Tabelle 10**). D-Dimer und Fibrinogen lagen nur bei einer niedrigen Prozentzahl der PatientInnen vor und wurden daher nicht ausgewertet.

Variable	Zahl (%)
<b>Vortherapie<sup>a</sup></b>	
Thrombozytenaggregationshemmer	100 (37,2)
Orale Antikoagulation	23 (8,6)
Niedermolekulares Heparin	17 (6,3)
<b>Labor bei Aufnahme<sup>b</sup></b>	
Thrombozyten erniedrigt	19 (6,4)
Thrombozyten erhöht	8 (2,7)
aPTT verlängert	46 (15,8)
aPTT verkürzt	28 (9,6)
INR erhöht	34 (11,6)
INR erniedrigt	5 (1,7)
hsCRP (Mittelwert ± SD)	15,1±28,5

**Tabelle 10: Vortherapie und Labortests bei Aufnahme im Studienkollektiv**

<sup>a</sup> erhebbar in 269 (89,7%) Fällen; <sup>b</sup> erhebbar in 298 (99,3%) Fällen

Zur ätiologischen Abklärung der ischämischen Schlaganfälle wurden die PatientInnen den unter **Tabelle 6** aufgeführten Untersuchungen unterzogen. Da nicht alle PatientInnen jede Untersuchung erhielten, ist die während des stationären Aufenthaltes durchgeführte Diagnostik in **Tabelle 11** quantitativ aufgelistet.

Auf Grund der erhobenen diagnostischen Daten konnten die ischämischen Hirninfarkte nach der „TOAST“-Klassifikation eingeteilt werden. So stellte die kardiale Emboliequelle (29,3%) die häufigste suspizierte Schlaganfallätiologie dar, gefolgt von der symptomatischen Stenose (21,3%) und der zerebralen Kleingefäßerkrankung (12,4%). Die Mehrheit der Hirninfarkte konnte jedoch ätiologisch nicht eindeutig klassifiziert werden (kryptogen; 37,0%; **Tabelle 12**).

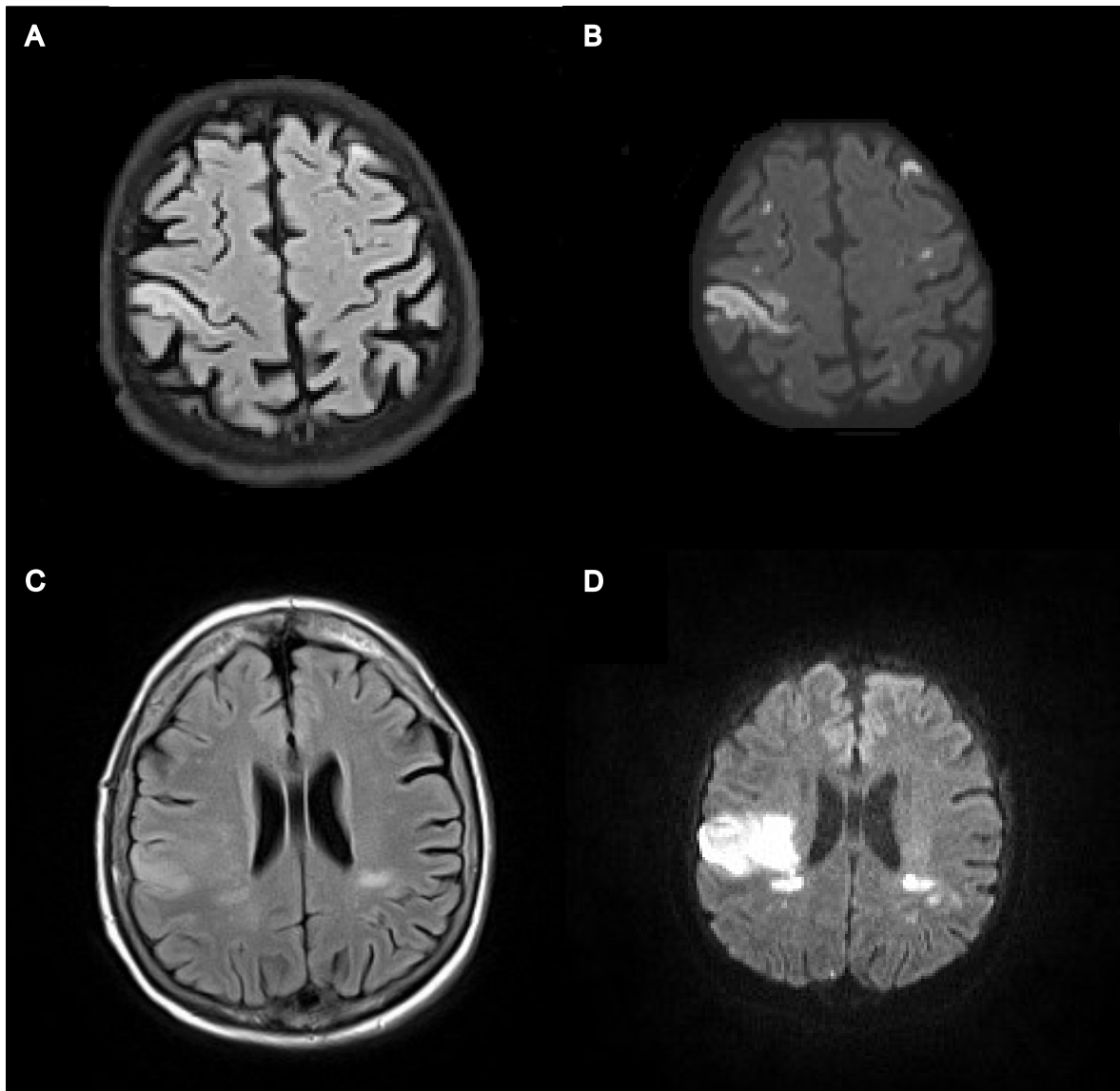
Hinsichtlich der Infarktmuster fanden sich in der zerebralen Bildgebung mit überwiegender Mehrheit Territorialinfarkte im Stromgebiet der Arteria carotis interna (58,0%). Territorialinfarkte im vertebrobasilären Stromgebiet (25,7%), multiple Hirninfarkte in unterschiedlichen vaskulären Territorien (disseminiert; 10,3%; **Abbildung 11**) sowie Grenzzoneninfarkte (6,0%) wurden wesentlich seltener beschrieben (**Tabelle 12**).

<b>Stationär absolvierte Untersuchungen</b>	<b>Zahl (%)</b>
EKG	300 (100)
TTE/TEE	76 (25,3)
24h-EKG	92 (30,7)
Neurosonographie	293 (97,7)
MRA/CTA	213 (71,0)
Neurosonographie/MRA/CTA	298 (99,3)
CT	278 (93,0)
MRT	237 (79,0)
CT/MRT	300 (100)

**Tabelle 11: Stationäre Untersuchungen im Studienkollektiv**

<b>Variable</b>	<b>Zahl (%)</b>
<b>Schlaganfallätiologie</b>	
Kardiale Emboliequelle	88 (29,3)
Symptomatische Stenose	64 (21,3)
Kleingefäßerkrankung	37 (12,4)
Kryptogener Infarkt	111 (37,0)
<b>Infarkte nach vaskulären Stromgebieten</b>	
Territorialinfarkt (Arteria carotis interna)	174 (58,0)
Territorialinfarkt (vertebrobasilär)	77 (25,7)
Disseminierte Infarkte (zwei voneinander abgrenzbare Infarkte in unterschiedlichen Stromgebieten)	31 (10,3)
Grenzzoneninfarkt	18 (6,0)

**Tabelle 12: Schlaganfallätiologie und Infarktmuster im Studienkollektiv**



**Abbildung 11: Repräsentative zerebrale Bilder von multiplen disseminierten zerebralen Infarkten in unterschiedlichen vaskulären Gefäßterritorien von zwei PatientInnen mit aktivem Darm- (A, B) und aktivem Brustkrebs (C, D). In beiden Fällen zeigen sich bihemisphärische Hyperintensitäten in den FLAIR- (A, C) und diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen (B, D) entsprechend ischämischer Hirninfarkte.**

FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery

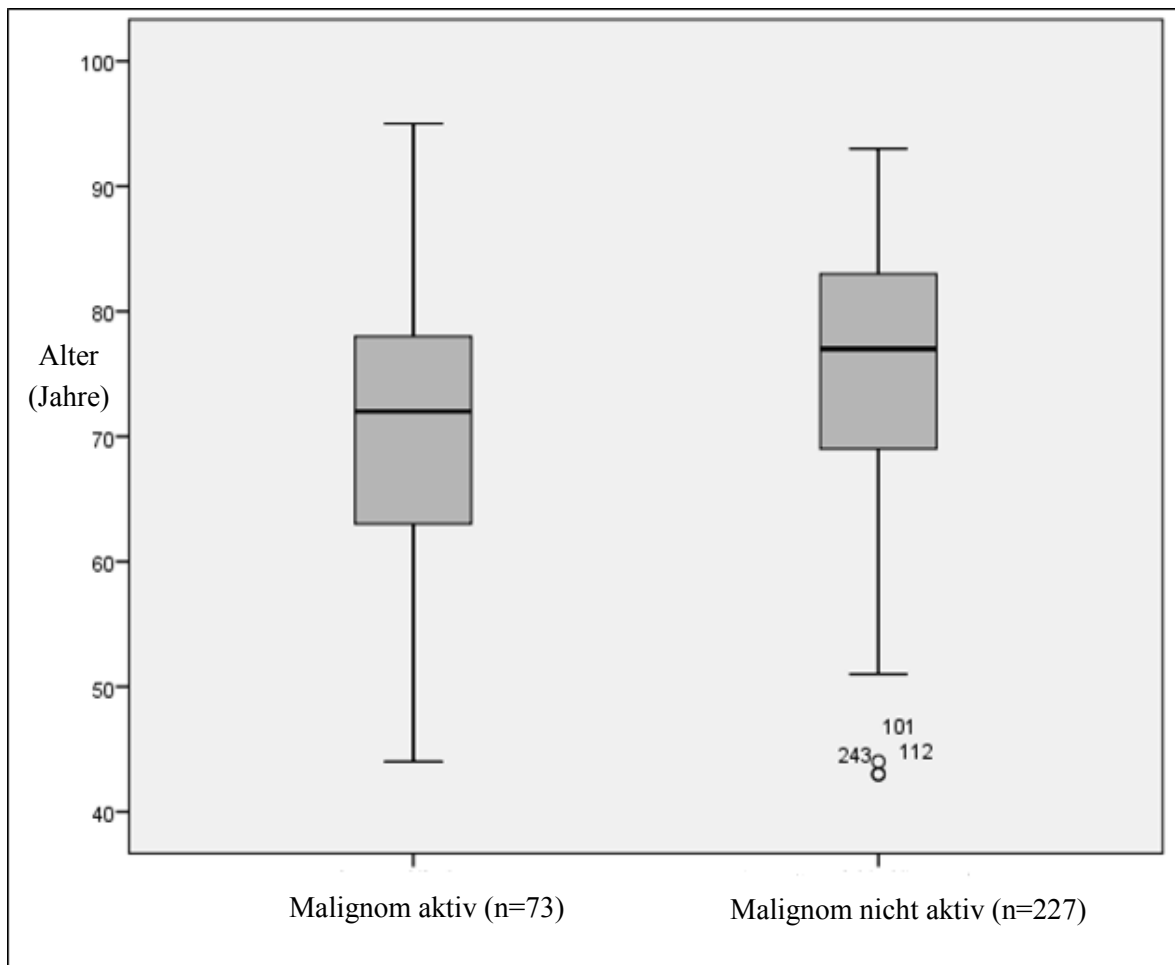
Klinisch lag der Schweregrad des Schlaganfalls zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme anhand des NIHSS im Median bei drei Punkten, was einem nur leichten Defizit entspricht. Jede/r zehnte PatientIn starb allerdings noch im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes, wobei im Median neun Tage von der Spitalsaufnahme bis zum Zeitpunkt des Todes vergingen (**Tabelle 13**). Nach ärztlicher Einschätzung verstarben 80 Prozent der PatientInnen infolge des zerebralen Ereignisses und 20 Prozent aufgrund der malignen Tumorerkrankung.

<b>Variable</b>	
<b>Schlaganfallschweregrad</b>	
NIHSS, Median (min.-max.)	3 (0–38)
<b>Mortalität</b>	
Spitalssterblichkeit, Zahl (%)	30 (10,0)
Spitalsaufnahme bis Tod, Median (min.-max.)	9 (2-42)
Todesursache zerebrales Ereignis, Zahl (%)	24 (80,0)
Todesursache Malignom, Zahl (%)	6 (20,0)

**Tabelle 13: Klinische Parameter bei PatientInnen des Studienkollektivs**

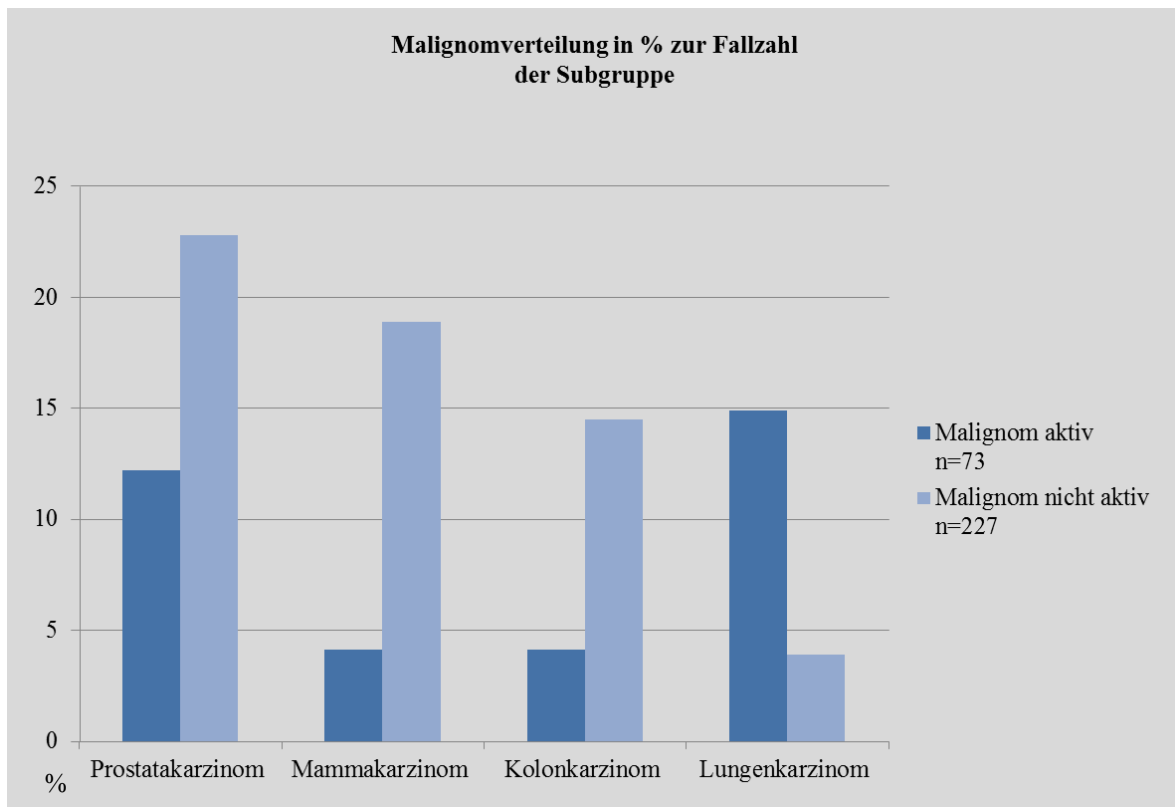
#### **4.2. Vergleich zwischen den Subgruppen „Malignom aktiv“ und „Malignom nicht aktiv“**

Die nachfolgenden Abbildungen und Tabellen zeigen die Vergleiche zwischen den Subgruppen „Malignom aktiv“ (73 Fälle; 24,3%) und „Malignom nicht aktiv“ (227 Fälle; 75,7%). PatientInnen in der Gruppe „Malignom aktiv“ waren zum Zeitpunkt des ischämischen Schlaganfalls mit einem durchschnittlichen Alter von 70,3±10,6 Jahren signifikant jünger, als PatientInnen der Gruppe „Malignom nicht aktiv“ (74,9±9,9; p<0,001; **Abbildung 12**).



**Abbildung 12: Boxplot der Altersverteilung in den Subgruppen**

Auch hinsichtlich der Malignomdeskription fanden sich Unterschiede zwischen den Gruppen. So zeigte sich in der Subgruppe „Malignom nicht aktiv“ signifikant häufiger Prostata-, Mamma- und Kolonkarzinome, während PatientInnen mit aktivem Krebs verstärkt Lungen-, Pankreas- und Leberkarzinome aufwiesen ( $p < 0,05$ ). Die relativ zur Subgruppenfallzahl häufigsten Malignome werden in **Abbildung 13** dargestellt. Histologisch gesehen fanden sich ebenso in der Gruppe „Malignom aktiv“ gehäuft Adenokarzinome [52 (75,4%) versus 109 (56,5%);  $p = 0,004$ ]. Alle weiteren histologischen Subtypen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass diese nur in 87,3 Prozent der Fälle aushebbar waren.



**Abbildung 13: Malignomverteilung in den Subgruppen**

Um das generelle nicht Krebs-assoziierte Schlaganfallrisiko zwischen den Subgruppen abschätzen zu können, wurden klassische Risikofaktoren verglichen: Arterielle Hypertonie (82,4 versus 63,9%), Hyperlipidämie (42,7 versus 23,3%) und Vorhofflimmerarrhythmie (37,4 versus 20,6%) traten bei PatientInnen mit nicht aktivem Krebs signifikant häufiger auf ( $p < 0,05$ ; **Tabelle 14**). Daher war die mediane Anzahl vaskulärer Risikofaktoren in der Gruppe „Malignom aktiv“ signifikant geringer (2 versus 3;  $p < 0,05$ ).

Außerdem gingen den ischämischen Schlaganfällen von PatientInnen mit aktiver Krebserkrankung tendenziell häufiger vaskuläre Ereignisse voraus, diese Unterschiede waren statistisch allerdings nicht signifikant. Die Zahlen dazu sind in **Tabelle 14** gezeigt.

<b>Variable</b>	<b>„Malignom aktiv“: Zahl (%)</b>	<b>„Malignom nicht aktiv“: Zahl (%)</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
<b>Vaskuläre (Schlaganfall-) Risikofaktoren</b>			
Arterielle Hypertonie	43 (63,0)	187 (82,4)	p<0,001
Hyperlipidämie	17 (23,3)	97 (42,7)	p=0,003
Diabetes Mellitus	16 (21,9)	46 (20,3)	n.s.
Nikotinabusus	18 (24,7)	57 (25,1)	n.s.
Vorhofflimmerarrhythmie	15 (20,6)	85 (37,4)	p=0,008
<b>Stattgehabtes vaskuläres Ereignis</b>			
Stattgehabtes vaskuläres Ereignis	21 (28,8)	53 (23,3)	n.s.
Stattgehabter Myokardinfarkt	7 (9,6)	18 (7,9)	n.s.
Stattgehabte Thromboembolie	11 (15,1)	24 (10,6)	n.s.
Stattgehabter zerebraler Insult	8 (11,0)	16 (7,0)	n.s.

**Tabelle 14: Schlaganfallrisikofaktoren und stattgehabte vaskuläre Ereignisse im Vergleich der Subgruppen**

n.s.: nicht signifikant

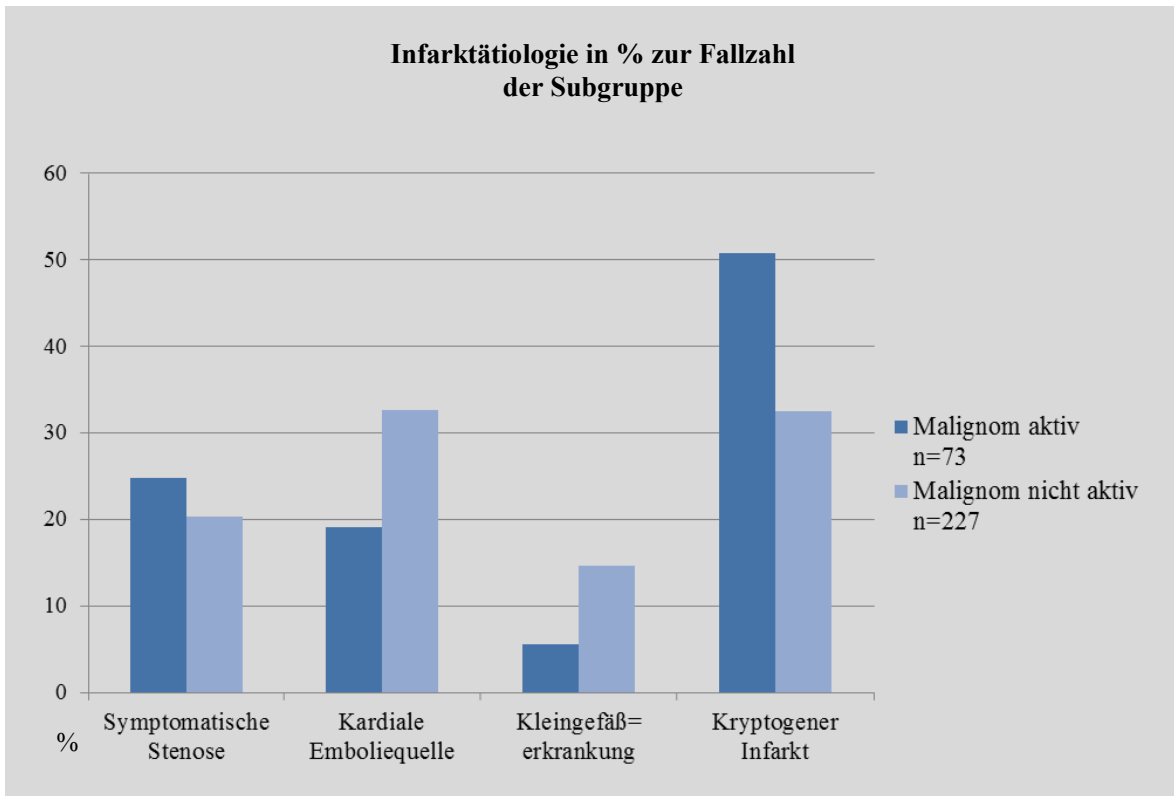
Im Vergleich der Subgruppen „Malignom aktiv“ und „Malignom nicht aktiv“ zeigten PatientInnen mit aktivem Krebs signifikant erhöhte hsCRP-Werte bei Spitalsaufnahme (28,9±32,5 versus 11,6±27,9; p<0,001). Weitere Laborparameter sowie die Vormedikation der PatientInnen werden in **Tabelle 15** dargestellt.

Variable	„Malignom aktiv“: Zahl (%)	„Malignom nicht aktiv“: Zahl (%)	Signifikanzniveau
<b>Vortherapie<sup>a</sup></b>			
Thrombozytenaggregationshemmer	16 (24,6)	84 (40,8)	p=0,028
Orale Antikoagulation	2 (3,1)	21 (10,2)	n.s. (p=0,07)
Niedermolekulares Heparin	9 (13,8)	8 (3,9)	p=0,005
<b>Labor bei Aufnahme<sup>b</sup></b>			
Thrombozyten erniedrigt	7 (9,6)	12 (5,3)	n.s.
Thrombozyten erhöht	2 (2,7)	6 (2,7)	n.s.
aPTT verlängert	7 (9,6)	39 (17,3)	n.s.
aPTT verkürzt	10 (13,7)	18 (8,0)	n.s.
INR erhöht	8 (11,0)	26 (11,5)	n.s.
INR erniedrigt	0 (0,0)	5 (2,2)	n.s.

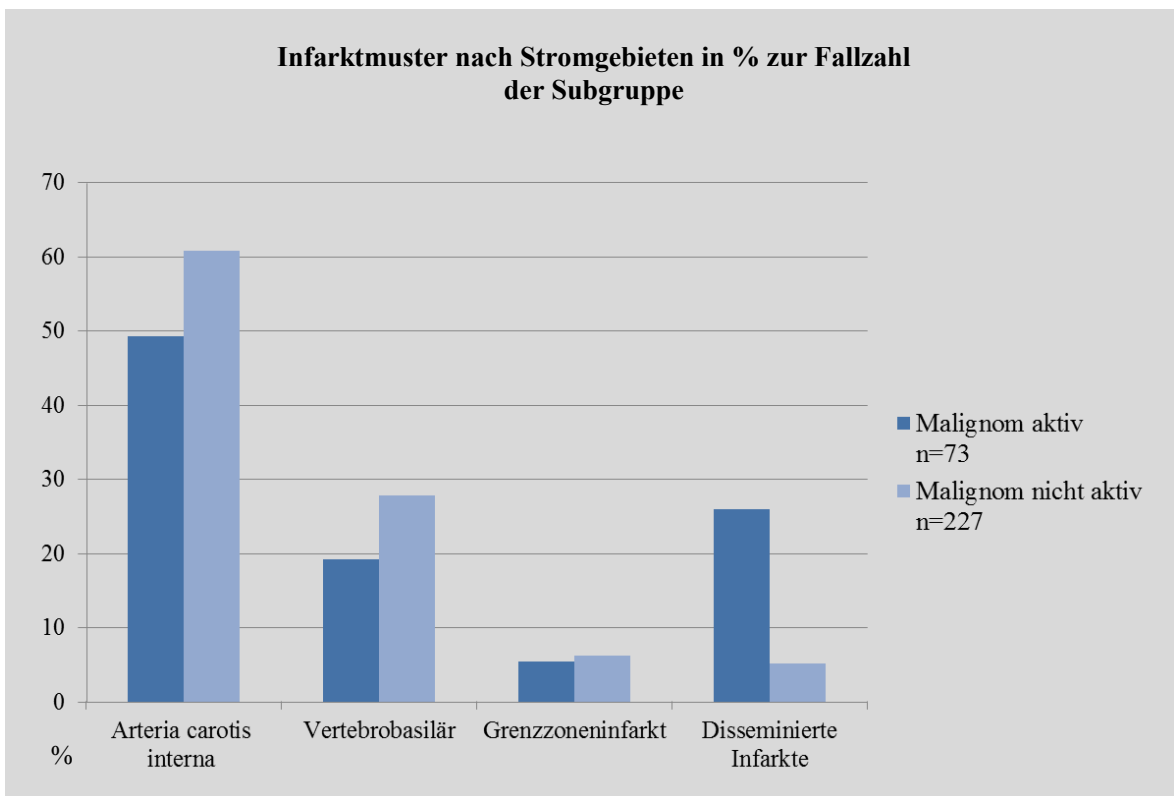
**Tabelle 15: Vortherapie, Aufnahmelabortets und Untersuchungen im Vergleich der Subgruppen**

n.s.: nicht signifikant; <sup>a</sup> erhebbar in 65 (89,0%) bzw. 205 (90,3%) Fällen; <sup>b</sup> erhebbar in 73 (100%) bzw. 226 (99,4%) Fällen

In Bezug auf die Schlaganfallätiologie fanden sich ebenso Unterschiede zwischen PatientInnen mit aktiver und nicht aktiver Krebserkrankung. So konnten in der Gruppe „Malignom nicht aktiv“ signifikant häufiger kardiale Emboliequellen oder akute Kleingefäßerkrankungen als Schlaganfallursache identifiziert werden, während in der Gruppe „Malignom aktiv“ der Anteil kryptogener Schlaganfälle signifikant häufiger war ( $p < 0,05$ ). Auch in der Morphologie der zerebralen Läsionen fanden sich Unterschiede. So zeigten jene der Gruppe „Malignom aktiv“ häufiger eine disseminierte Ausprägung ( $p < 0,001$ ). Die weiteren erhobenen Infarktmuster waren nicht signifikant unterschiedlich. Die **Abbildungen 14 und 15** sollen dies graphisch veranschaulichen.



**Abbildung 14: Infarkt­ätio­logie in den Subgruppen**



**Abbildung 15: Auflistung der Infarktmuster nach Subgruppen**

Bezüglich Erkrankungsschwere und –verlauf präsentierten sich PatientInnen der Gruppe „Malignom aktiv“ mit klinisch schwereren Schlaganfällen und zeigten eine hoch signifikant gesteigerte Spitalmortalität ( $p < 0,001$ ; **Tabelle 16**). Diese war allerdings häufiger auf die zugrunde liegende Malignomerkrankung zurückzuführen. PatientInnen mit aktivem Malignom verbrachten außerdem im Median zwölf Tage länger in stationärer Obhut als PatientInnen mit nicht aktiver Krebserkrankung (**Tabelle 16**).

Variable	„Malignom aktiv“	„Malignom nicht aktiv“	Signifikanzniveau
<b>Klinische Präsentation bei Aufnahme</b>			
NIHSS, Median (min.-max.)	5 (0–34)	3 (0–38)	$p=0,01$
<b>Sterblichkeit während stationärem Aufenthalt</b>			
Spitalmortalität, Zahl (%)	16 (21,9)	14 (6,2)	$p < 0,001$
Spitalsaufnahme bis Tod, Median (min.-max.)	18 (2-42)	6 (2-17)	$p=0,008$
Todesursache zerebrales Ereignis (in der Subgruppe Spitalmortalität), Zahl (%)	9 (60,0)	14 (100,0)	$p=0,01$
Todesursache Malignom (in der Subgruppe Spitalmortalität), Zahl (%)	6 (40,0)	0 (0,0)	$p=0,01$

**Tabelle 16: Klinische Präsentation und Krankenhaussterblichkeit im Vergleich der Subgruppen**

## 5. Diskussion

Zwischen fünf und 15 Prozent aller PatientInnen mit ischämischem Hirninfarkt weisen in ihrer Vorgeschichte eine maligne Tumorerkrankung auf. Diese Koinzidenz wurde in unterschiedlichen europäischen und asiatischen Populationen beschrieben.<sup>[1][3-8]</sup> Von den in unserer Studie untersuchten 4918 SchlaganfallpatientInnen zeigten 6,1 Prozent (300 PatientInnen) eine bekannte Krebserkrankung, wobei unser Kollektiv damit im unteren Bereich koexistierender Tumorerkrankung liegt. Variationen hinsichtlich Genetik und Umweltfaktoren zwischen den Populationen könnten die Variabilität erklären.<sup>[7][8]</sup> Die Bedeutung dieser dennoch beträchtlichen Koinzidenz könnte zukünftig aufgrund der generellen Alterung der Bevölkerung und der damit verbundenen Häufung sowohl zerebrovaskulärer, als auch maligner Erkrankungen, zunehmen.<sup>[141][193]</sup>

Obwohl eine mögliche Verbindung beider Entitäten seit Jahrzehnten erforscht wurde, konnten lange Zeit keine ätiologischen Verknüpfungen gefunden werden. Die Assoziation erschien dadurch in erster Linie zufälliger Natur.<sup>[3]</sup> Erst als Studien den Ansatz wählten die MalignompatientInnen anhand ihrer Krebsaktivität zu unterteilen, wurde insbesondere aktiver Krebs mit spezifischen Charakteristika ischämischer Schlaganfälle verbunden und ein kausaler Zusammenhang vermutet.<sup>[8][14][194]</sup>

Die Definition der aktiven Krebserkrankung ist allerdings in der Mehrheit der bisherigen Arbeiten zu hinterfragen. So wurden PatientInnen mit einer bösartigen Tumorerkrankung, die innerhalb der letzten sechs Monate vor Auftreten des Schlaganfalls diagnostiziert wurde, in die aktive Malignomgruppe inkludiert. Auch jegliche tumorspezifische Therapie im selben Zeitraum sowie bereits metastasierte Malignome wurden besagter Gruppe zugeordnet. Eine Erläuterung dieser Zeit abhängigen Definition erfolgte in jenen Studien nicht.<sup>[8][10][14][194]</sup> Unseres Wissens existieren zudem keine Untersuchungen, die ein generell erhöhtes Schlaganfallrisiko innerhalb der ersten sechs Monate nach Krebserkrankung erhoben. Dadurch könnte diese einfache, Zeit abhängige Bestimmung des aktiven Krebsleidens zu einem Einschluss von PatientInnen mit nicht aktiver Krebserkrankung in die Gruppe „Malignom aktiv“ und so zu einer Beeinflussung der Resultate im Sinne einer Unterschätzung möglicher Malignom-bedingter Effekte geführt haben. In Anbetracht dessen definierten wir die aktive Krebserkrankung nach der onkologischen Präsentation der PatientInnen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (siehe Punkt 3.3.).

Außerdem schlossen wir PatientInnen mit zerebralen Primärtumoren oder zerebralen Metastasen aufgrund möglicher lokaler Effekte dieser Prozesse aus der Studienkohorte aus.<sup>[178-180]</sup> Auch hier unterscheiden wir uns von rezenten Arbeiten, die zusätzlich hämatologische Malignome mit dem Verweis auf potentiell unterschiedliche Schlaganfallmechanismen exkludierten.<sup>[8][14]</sup> Dies erscheint jedoch auf Grund pathophysiologischer Überlegungen nur bedingt zu rechtfertigen. So beschrieben zwar mehrere Fallberichte einen Zusammenhang zwischen der Thrombozytose bei chronischen myeloproliferativen Prozessen, zu denen auch die chronische myeloische Leukämie zu zählen ist, und der Ausbildung ischämischer zerebraler Infarkte.<sup>[195][196]</sup> Ein a priori Ausschluss aller malignen hämatologischen Grunderkrankungen erschien damit aus unserer Sicht jedoch nicht zu rechtfertigen.

Wir konnten zeigen, dass sich die Schlaganfallcharakteristik anhand der Aktivität des zugrunde liegenden Malignoms unterscheidet. PatientInnen der Gruppe „Malignom aktiv“ waren bei Auftreten des ischämischen Schlaganfalls jünger, zeigten weniger klassische vaskuläre Risikofaktoren sowie vermehrt disseminierte zerebrale Infarkte und unklare Schlaganfallätiologien im Vergleich zu PatientInnen der Gruppe „Malignom nicht aktiv“. Außerdem wiesen sie eine initial gravierendere klinische Präsentation sowie eine höhere Spitalmortalität auf.

PatientInnen mit aktivem Krebs waren somit bei Auftreten des Hirninfarkts im Durchschnitt knapp fünf Jahre jünger als PatientInnen mit begleitendem nicht aktivem Malignom. Bisherige Studien an aktiven Krebsgruppen konnten ähnliche Ergebnisse zeigen und unterstützten damit die Existenz Malignom-assoziiierter Einflüsse in der Entstehung ischämischer Schlaganfälle.<sup>[14][193]</sup>

Dementsprechend wurde auch eine unterschiedliche Prävalenz von klassischen Schlaganfallrisikofaktoren bei PatientInnen mit zugrunde liegender Krebserkrankung vermutet. In ersten Analysen konnte dieser Verdacht jedoch nicht bestätigt werden.<sup>[3][10][11]</sup> Erst rezente Arbeiten, die eine Einteilung nach der Krebsaktivität durchführten, konnten zeigen, dass PatientInnen mit aktivem Krebs seltener an konventionellen Schlaganfallrisikofaktoren leiden.<sup>[8][14][194]</sup> Unsere Studie bestätigte diese Ergebnisse und erhob in der Gruppe „Malignom aktiv“ eine verminderte Anzahl klassischer vaskulärer Risikofaktoren, darunter arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie.

Die bisher diskutierten Ergebnisse führten zur Überlegung, warum PatientInnen mit aktiver Krebserkrankung bei nach vaskulärem Risikoprofil geringerer Schlaganfallwahrscheinlichkeit früher in ihrem Leben einen Hirninfarkt erlitten, als PatientInnen mit nicht aktivem Krebsgeschehen. Bisherige Studien vermuteten, dass aktiver Krebs Veränderungen in der Gerinnungskaskade induzieren und als Folge davon Hyperkoagulabilitäts-assoziierte Hirninfarkte auslösen könnte.<sup>[8][14]</sup> Unsere aktive Krebsgruppe zeigte einerseits erhöhte hsCRP-Werte. Der Anstieg dieses Entzündungsmarkers wird bei MalignompatientInnen generell mit einer hohen Krebsaktivität vergesellschaftet und erscheint ein Indikator für die Verstärkung eines hyperkoagulablen Zustands zu sein.<sup>[197][198]</sup> Dadurch erscheinen auch die bisher isolierten hsCRP-Erhöhen bei KrebspatientInnen ohne Anstieg sonstiger Entzündungsparameter erklärbar.<sup>[8][14]</sup>

Andererseits fanden wir eine Häufung bestimmter Malignomtypen bei InfarktpatientInnen mit aktivem Krebs. So konnten wir in der Gruppe „Malignom aktiv“ vermehrt Pankreas-, Lungen- sowie Leberkarzinome beschreiben. Diese aggressiven Krebsarten werden generell mit einem hohen kurz- und mittelfristigen Risiko für thromboembolische Ereignisse, einschließlich des ischämischen Hirninfarkts, assoziiert.<sup>[199-201]</sup> Ebenso zeigten in der gesamten Österreichischen Bevölkerung ausgerechnet Pankreas-, Lungen- und Leberkarzinome die geringsten relativen Überlebensraten. So lag das Ein-Jahres-Überleben im Jahr 2010 bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom bei 30,4 Prozent. Immerhin 51,9 Prozent der Lungenkarzinom- und 34,5 Prozent der LeberkarzinompatientInnen überlebten das erste Jahr nach Diagnosestellung.<sup>[202]</sup> Ein niedriges Ein-Jahres-Überleben lässt im Umkehrschluss auf eine rasch fortschreitende Krebserkrankung und eine hohe Krebsaktivität schließen. Das könnte wiederum zu einer verstärkten Ausprägung Malignom-induzierter pathophysiologischer Phänomene mit Einfluss auf die Schlaganfallentwicklung führen.

Zusätzlich konnten wir Schlaganfälle bei aktivem Krebs histologisch mit Adenokarzinomen in Verbindung bringen. In der Gruppe „Malignom aktiv“ waren über 75 Prozent der Malignome als Adenokarzinome beschrieben und damit signifikant häufiger als in der Gruppe „Malignom nicht aktiv“. Im Vergleich dazu zeigten in der Österreichischen Bevölkerung im Jahr 2010 nur knapp 50 Prozent aller neu aufgetretenen Krebserkrankungen diesen histologischen Typ.<sup>[202]</sup> Zirkulierende Adenokarzinom-

assoziierte Muzine werden verdächtigt, das Trousseau-Syndrom zu induzieren und so das Risiko für das Auftreten akuter ischämischer Hirninfarkte zu verstärken.<sup>[180][203][204]</sup>

Die bisher diskutierten Resultate befürworten die Ergebnisse vorangehender Studien und unterstreichen deren Vermutung einer Krebs-assoziierten Hyperkoagulabilität als mögliche Ursache für den ischämischen Hirninfarkt.<sup>[9-11]</sup>

Ein Ausschluss konventioneller Infarktetiologien ist jedoch nötig, um diesen potentiell Malignom-assoziierten Schlaganfallmechanismus unterstützen zu können.<sup>[194]</sup> Daher wurden, um klare Schlaganfallursachen im Sinne der Atherosklerose der großen Gefäße, kardioembolische Ereignisse oder die akute zerebrale Kleingefäßerkrankung erfassen zu können, bildgebende Untersuchungen des Gehirns (CT oder MRT) und der extra- und intrakraniellen Gefäße (Neurosonographie, CTA, MRA) sowie Verfahren zur Abklärung einer kardialen Infarktetiologie durchgeführt (EKG, TTE/TEE, 24-Stunden-EKG).<sup>[30]</sup> Infolge dieser Untersuchungen fanden wir signifikant häufiger kryptogene Infarkte bei PatientInnen mit aktivem Krebsgeschehen. Vor allem in diesen Fällen erscheint daher eine Malignom-assoziierte Infarktgenese als wahrscheinlich.

Die Analyse der ischämischen zerebralen Läsionen zeigte zudem eine Assoziation zwischen Infarkten in multiplen vaskulären Territorien des Gehirns und dem Vorhandensein eines aktiven Krebsprozesses. Dieser Infarkttyp deutet primär auf eine embolische Schlaganfallgenese hin. Die Literatur beschrieb jene in erster Linie infolge kardialer Emboliequellen.<sup>[82]</sup> Dies konnten wir allerdings nicht bestätigen, da wir bei PatientInnen der Gruppe „Malignom aktiv“ sogar signifikant seltener eine kardioembolische Infarktetiologie nachweisen konnten.

Basierend auf dieser speziellen Schlaganfallcharakteristik bei PatientInnen mit aktiver Krebserkrankung vermuten wir einen systemischen pathogenetischen Beitrag aktiver Malignome in der Infarktentwicklung in erster Linie im Sinne einer embolischen Genese. Diese erscheint in einem Krebs-assoziierten hyperkoagulablen Zustand begründet, der in einem durch Thromben/Emboli bedingten Verschluss zerebraler Gefäße münden und so Infarkt auslösend wirken könnte.

Unsere Ergebnisse unterstützen somit bisherige Untersuchungen, die ebenso eine thromboembolische Entwicklung der ischämischen Schlaganfälle bei PatientInnen mit aktivem Malignom suspizierten.<sup>[8][14]</sup> In Vergleichsstudien wurde dazu als

Hyperkoagulabilitätsmarker primär das, als Abbauprodukt des Fibrins anfallende, D-Dimer gemessen und dessen Erhöhung als Beweis dieser Vermutung genannt.<sup>[10][11][14]</sup> In unserer Arbeit wiesen Standard-Gerinnungsparameter keine Unterschiede zwischen PatientInnen mit aktivem und nicht aktivem Tumor auf. In diesem Zusammenhang muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass eine Krebs-bedingte Koagulopathie kaum mit Routinetests nachweisbar ist. Dafür wäre die Messung bestimmter Interleukine (Interleukin-1, Interleukin-6) und Gerinnungsfaktoren (Faktor Xa) notwendig.<sup>[205]</sup>

Schlussendlich zeigten SchlaganfallpatientInnen mit aktiver Krebserkrankung initial signifikant höhere NIHSS-Werte (Median 5 versus 3) und verstarben während ihres Krankenhausaufenthaltes signifikant häufiger als PatientInnen der Gruppe „Malignom nicht aktiv“ (21,9 versus 6,1%), wobei die Krankenhaussterblichkeit nach Hirninfarkt in der nicht aktiven Krebsgruppe mit jener in Gesamtösterreich vergleichbar war.<sup>[202]</sup> Ebenso zeigten Analysen aus dem Österreichischen Schlaganfallregister, in denen PatientInnengruppen mit vergleichbarer Schlaganfallschwere bei Spitalsaufnahme (Median: 4-6) untersucht wurden, nur eine Krankenhausmortalität von 3-6%.<sup>[206]</sup>

Diese Diskrepanz zwischen den initial relativ milden Schlaganfallsyndromen und der hohen Spitalssterblichkeit könnte durch die spezifische Charakteristik der Schlaganfälle und der zugrunde liegenden Krebserkrankung bei PatientInnen mit aktivem Malignom erklärt werden. So wurden bereits bei PatientInnen ohne begleitende Krebserkrankung multiple disseminierte Hirninfarkte sowie erhöhte hsCRP-Level mit schwerwiegenden Schlaganfallverläufen assoziiert.<sup>[115][207-209]</sup> Die Gruppe „Malignom aktiv“ zeigte all jene Merkmale. Außerdem wies sie gehäuft Lungen-, Leber- und Pankreaskarzinome auf, die ebenso generell mit einer hohen Letalität vergesellschaftet sind.<sup>[202]</sup> Allerdings zeigten bisherige Arbeiten keine schlechtere kurzfristige Schlaganfallprognose bei KrebspatientInnen mit ischämischem Hirninfarkt. Die Mehrzahl dieser Arbeiten berücksichtigte jedoch die Krebsaktivität nicht oder war durch kleine Studienkohorten limitiert. Außerdem könnte die beschriebene Zeit abhängige Einteilung hinsichtlich der Krebsaktivität zu einem Einschluss nicht aktiver Malignome in die aktive Krebsgruppe geführt und so deren Ergebnisse beeinflusst haben.<sup>[8][14][210]</sup>

Unsere Resultate lassen somit vermuten, dass rasch fortschreitende Krebsprozesse und zwar insbesondere Adenokarzinome das Auftreten ischämischer Schlaganfällen begünstigen und in Kombination mit diesen zu einer hohen kurzfristigen Mortalität nach

Hirninfrakt führen können. Klinisch tätige ÄrztInnen sollten auf die hohe frühe Mortalität nach Schlaganfall bei PatientInnen mit aktivem Krebs vorbereitet sein und dieses Wissen in der PatientInnenführung und –beratung einsetzen. Vor allem eine rechtzeitige und ausreichende onkologische/palliative Betreuung durch dafür geschultes Personal sollte gewährleistet werden.

Außerdem könnte die spezifische Schlaganfallcharakteristik, die wir bei PatientInnen mit einem aktiven Malignom fanden, auf das Vorliegen eines zugrunde liegenden aktiven Krebsprozesses hinweisen. Die Empfehlung bisheriger Arbeiten, die eine Malignomsuche bei PatientInnen mit kryptogener Schlaganfallgenese forderten, sollte dazu erweitert werden.<sup>[7]</sup> So ist selbige bei jungen PatientInnen mit wenigen klassischen vaskulären Risikofaktoren und kryptogen bedingten, disseminierten ischämischen Hirninfrakten zu empfehlen. Im klinischen Alltag ist im Speziellen auf PatientInnen zu achten, die anamnestisch eine familiäre Häufung von Krebserkrankungen zeigen. Außerdem sollten insbesondere PatientInnen mit einem Malignom in der Vorgeschichte auf das Vorhandensein lokaler Rezidive oder Metastasen abgeklärt werden.

Diese retrospektive Studie weist einige Limitationen auf, deren Beachtung zur korrekten Interpretation der Ergebnisse unerlässlich ist.

(1) Es erfolgte kein Vergleich der beschriebenen Krebsgruppen mit einer Kontrollgruppe ohne maligne Tumorerkrankung. Diese Entscheidung wurde von rezenten Arbeiten, in denen kaum signifikante Unterschiede zwischen SchlaganfallpatientInnen mit nicht aktiver und jenen ohne Krebserkrankung gefunden werden konnten, beeinflusst.<sup>[8][210]</sup>

(2) Im Rahmen der Datenaufarbeitung konnten nur Dokumente eingesehen werden, die in openMEDOCS angelegt wurden. Dokumentationen, die in Privatspitälern, von niedergelassenen ÄrztInnen oder medizinischen Einrichtungen anderer Bundesländer durchgeführt wurden, konnten nicht in die Studie einbezogen werden. Da jedoch alle in die Studie inkludierten PatientInnen an der Univ.-Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz stationär aufgenommen wurden, war es möglich, medizinische und Studien relevante Befunde anderer Abteilungen anzufordern.

Dennoch konnten verschiedene Daten der PatientInnen aufgrund dieser Einschränkung und des retrospektiven Studiencharakters nur teilweise ermittelt oder analysiert werden. Dies

betrif sowohl die histologische Bestimmung der Malignomtypen, als auch die Erhebung von Vortherapie und Laborparametern. So waren Gerinnungsparameter wie Fibrinogen und D-Dimer nur vereinzelt erhebbar und konnten in dieser Arbeit deshalb nicht ausgewertet werden.

(3) Schließlich konnte die jeweilige Todesursache aufgrund der niedrigen Autopsierate (10,0%) nur anhand der klinisch dokumentierten Daten festgelegt werden.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass aktiver Krebs die Charakteristik ischämischer Schlaganfälle beeinflusst, was somit die Bedeutung aktiver Malignome in der Entstehung ischämischer Hirninfarkte unterstützt. Typische Infarktmuster ohne klare Schlaganfallätiologie deuten auf eine Krebs-assoziierte Entwicklung der Hirninfarkte in diesen Fällen hin. In Kombination mit einer Häufung potentiell prokoagulatorisch wirkender Malignomarten/-histologien dürften Hyperkoagulabilitäts-assoziierte Thromben/Emboli zu zerebralen Gefäßverschlüssen führen und damit Auslöser der ischämischen Schlaganfälle bei PatientInnen mit aktiver Krebserkrankung sein.

Außerdem scheint ein aktives Krebsgeschehen zu einer hohen kurzfristigen Mortalität nach Schlaganfall zu führen, die in Bezug auf die Schwere der Schlaganfallsyndrome unerwartet war. Der ischämische Hirninfarkt könnte daher in diesen Fällen auch Zeichen eines hochaktiven Krebsprozesses sein, der in Kombination beider Erkrankungen zum kurzfristigen Tod der PatientInnen führt.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Lau KK, Wong YK, Teo KC, et al. Stroke patients with a past history of cancer are at increased risk of recurrent stroke and cardiovascular mortality. *PLoS One*. 2014 Feb 11;9(2):e88283.
- [2] Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)*. 1985 Jan;64(1):16-35.
- [3] Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol Scand*. 2009 Jan;119(1):1-16.
- [4] Patchell RA, Posner JB. Neurologic complications of systemic cancer. *Neurol Clin*. 1985 Nov;3(4):729-750.
- [5] Lindvig K, Moller H, Mosbech J, Jensen OM. The pattern of cancer in a large cohort of stroke patients. *Int J Epidemiol*. 1990;19:498–504.
- [6] Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris*. London, UK: New Sydenham Society. 1865;3:654–712.
- [7] Taccone FS, Jeangette SM, Bleic SA. First-ever stroke as initial presentation of systemic cancer. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008 Jul-Aug;17(4):169-174.
- [8] Lee EJ, Nah HW, Kwon JY, Kang DW, Kwon SU, Kim JS. Ischemic stroke in patients with cancer: is it different from usual strokes? *Int J Stroke*. 2014 Jun;9(4):406.
- [9] Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Stroke in patients with cancer: incidence and aetiology. *Neurology*. 2004;64:2025–2030.
- [10] Zhang YY, Cordato D, Shen Q, Sheng AZ, Hung WT, Chan DK. Risk factor, pattern, etiology and outcome in ischemic stroke patients with cancer: a nested case–control study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;23:181–187.
- [11] Zhang YY, Chan DKY, Cordato D, Sheng AZ. Stroke risk factor, pattern and outcome in patients with cancer. *Acta Neurol Scand*. 2006;114:378–383.
- [12] Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110:1723–1729.
- [13] Lee AY. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer Treat Rev*. 2002;28:137–140.
- [14] Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, et al. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology. *Stroke*. 2012 Nov;43(11):3029-3034.
- [15] Chaturvedi S, Ansell J, Recht L. Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability? *Stroke*. 1994;25:1215–1218.
- [16] Oberndorfer S, Nussgruber V, Berger O, Lahrmann H, Grisold W. Stroke in cancer patients: a risk factor analysis. *J Neurooncol*. 2009 Sep;94(2):227.

- [17] Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, et al. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke. 1990 Apr;21(4):637-676.
- [18] Lang W, Ferrari J. Ischämischer Schlaganfall. Österreichische Ärztezeitung. 2012;18:30-39.
- [19] Baldaszti E. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2012. Wien: Statistik Austria. 2013:178-192.
- [20] Willeit J, Kiechl S, Brainin M, et al. Positionspapier der ÖGSF – Update 2014 Akutmanagement und Sekundärprävention des Schlaganfalls. Neurologisch. 2014;2:4.
- [21] Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, et al. Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). Lancet. 2004;363:1925–1933.
- [22] Carrera E, Maeder-Ingvar M, Rossetti AO, Devuyst G, Bogousslavsky J. Lausanne Stroke Registry. Trends in risk factors, patterns and causes in hospitalized strokes over 25 years: the Lausanne Stroke Registry. Cerebrovasc Dis. 2007;24:97–103.
- [23] Arboix A, Cendrós V, Besa M, et al. Trends in risk factors, stroke subtypes and outcome. Nineteen-year data from the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. Cerebrovasc Dis. 2008;26:509–516.
- [24] Appelros P, Jonsson F, Asplund K, et al. Trends in baseline patient characteristics during the years 1995–2008: observations from Riks-Stroke, the Swedish Stroke Register. Cerebrovasc Dis. 2010;30:114–119.
- [25] Teuschl Y, Brainin M, Matz K, et al. Time trends in patient characteristics treated on acute stroke-units: results from the Austrian Stroke Unit Registry 2003-2011. Stroke. 2013 Apr;44(4):1070-1074.
- [26] Kunst AE, Amiri M, Janssen F. The decline in stroke mortality: exploration of future trends in 7 Western European countries. Stroke. 2011;42:2126–2130.
- [27] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. Lancet Neurol. 2009;8:355–369.
- [28] Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (II). Recommendations according to aetiological sub-type. Neurologia. 2014 Apr;29(3):168-183.
- [29] Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke. Brain. 2000 Sep;123(9):1784-1812.
- [30] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993 Jan;24(1):35-41.

- [31] Shen YM, Frenkel EP. Thrombosis and a hypercoagulable state in HIV-infected patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004 Jul;10(3):277-280.
- [32] Dahlbäck B. Early days of APC resistance and FV Leiden. *Hamostaseologie*. 2008;28(3):103-109.
- [33] Yaghi S, Elkind MS. Cryptogenic stroke: A diagnostic challenge. *Neurol Clin Pract*. 2014 Oct;4(5):386-393.
- [34] Glotzer TV, Ziegler PD. Cryptogenic Stroke: Is Silent Atrial Fibrillation the Culprit? *Heart Rhythm*. 2014 Oct;3:1547-5271.
- [35] Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):493-501.
- [36] Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC, et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):1579-1586.
- [37] Peña JM, Kizer JR. Management of the stroke patient with patent foramen ovale: new insights and persistent questions in the wake of recent randomized trials. *Curr Atheroscler Rep*. 2013 Jul;15(7):338.
- [38] Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. Middle cerebral artery pial territory infarcts: a study of the Lausanne Stroke Registry. *Ann Neurol*. 1989 Jun;25(6):555-560.
- [39] Nouh A, Remke J, Ruland S. Ischemic posterior circulation stroke: a review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management. *Front Neurol*. 2014 Apr 7;5:30.
- [40] Mehndiratta M, Pandey S, Nayak R, Alam A. Posterior circulation ischemic stroke-clinical characteristics, risk factors, and subtypes in a north Indian population: a prospective study. *Neurohospitalist*. 2012 Apr;2(2):46-50.
- [41] Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989 Jul;20(7):864-870.
- [42] Norris JW. Comment on "study design of stroke treatments" (letter). *Stroke*. 1982;13:527-528.
- [43] Oxbury JM, Greenhall RCD, Grainger KMR. Predicting the outcome of stroke: Acute cerebral infarction. *Br Med J*. 1975; 3:125-127.
- [44] Sugiura K, Muranka K, Chishiki T, Baba M. The Edinburgh-2 Coma Scale: A new scale for assessing impaired consciousness. *Neurosurgery*. 1983;12:411-415.
- [45] Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *Stroke*. 1994;25:2220-2226.

- [46] Albanese MA, Clarke WR, Adams HP Jr, Woolson RF. Ensuring reliability of outcome measures on multicenter clinical trials of treatments for acute ischemic stroke: the program developed for the trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Stroke*. 1994;25:1746–1751.
- [47] Goldstein L, Samsa G. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke*. 1997;28:307–310.
- [48] Schmulling S, Grond M, Rudolf J, Kiencke P. Training as a prerequisite for reliable use of NIH Stroke Scale. *Stroke*. 1998;29:1258–1259.
- [49] Brott T, Marler JR, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: lesion size by computerized tomography. *Stroke*. 1989;20:871–875.
- [50] Lyden P, Lu M, Jackson C, et al. Underlying structure of the National Institutes of Health Stroke Scale: results of a factor analysis. NINDS tPA Stroke Trial Investigators. *Stroke*. 1999 Nov;30(11):2347-2354.
- [51] Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2006 Jun;113(24):e873-923.
- [52] Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke*. 1996;27:373-380.
- [53] Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. *Stroke*. 1992;23:1551-1555.
- [54] Davis PH, Dambrosia JM, Schoenberg BS, et al. Risk factors for ischemic stroke: a prospective study in Rochester, Minnesota. *Ann Neurol*. 1987 Sep;22(3):319-327.
- [55] Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, Stern BJ. Number of pregnancies and risk for stroke and stroke subtypes. *Arch Neurol*. 1997;54:203-206.
- [56] Kittner SJ, Stern BJ, Feiser BR, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 1996;335:768-774.
- [57] Barker DJ, Lackland DT. Prenatal influences on stroke mortality in England and Wales. *Stroke*. 2003;34:1598-1602.
- [58] Lackland DT, Egan BM, Ferguson PL. Low birth weight as a risk factor for hypertension. *J Clin Hypertens*. 2003;5:133-136.
- [59] Norman M. Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2008 Sep;97(9):1165-1172.
- [60] Rubattu S, Stanzione R, Gigante B, Bagalino A, Musumeci B, Volpe M. Genetic susceptibility to cerebrovascular accidents. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38(2):71-74.

- [61] Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of blood pressure, hypertensive complications, and antihypertensive drug responses. *Pharmacogenomics*. 2003;4:53-65.
- [62] Urbas E. Gesundheitszustand und Konsum medizinischer Leistungen: Ergebnisse des Mikrozensus September 1999. Wien: Verlag Österreich GMBH. 1999.
- [63] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.
- [64] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.
- [65] Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA*. 2003;289:187-193.
- [66] Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA*. 1997;277:1539-1545.
- [67] Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002;162:2557-2562.
- [68] Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*. 1989;320:904-910.
- [69] Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke*. 1999;30:2535-2540.
- [70] Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health*. 2002 Feb;56(1):19-24.
- [71] Tuomilehto J, Rastenyte D. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for stroke. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6:241-249.
- [72] Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: a comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke*. 2002;33:230-236.
- [73] Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;46:11-29.
- [74] Bogousslavsky J, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Hacke W, Orgogozo JM. Risk factors and stroke prevention. European Stroke Initiative (EUSI). *Cerebrovasc Dis*. 2000;10(3):12-21.
- [75] Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (I). Update on risk factors and life style. *Neurologia*. 2012 Nov-Dec;27(9):560-574.

- [76] Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2741-2748.
- [77] Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension*. 2006;48:187-195.
- [78] Tomkin GH. Treatment of type 2 diabetes, lifestyle, GLP1 agonists and DPP4 inhibitors. *World J Diabetes*. 2014 Oct 15;5(5):636-650.
- [79] Vesely JM, DeMattia LG. Obesity: Dietary and Lifestyle Management. *FP Essent*. 2014 Oct;425:11-15.
- [80] Kones R, Rumana U. Cardiovascular prevention: components, levels, early origins, and metrics. *Hosp Pract*. 2014 Aug;42(3):84-95.
- [81] Willey JZ, Demmer RT, Takayama H, Colombo PC, Lazar RM. Cerebrovascular disease in the era of left ventricular assist devices with continuous flow: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Sep;33(9):878-887.
- [82] Kang DW, Chalela JA, Ezzeddine MA, Warach S. Association of ischemic lesion patterns on early diffusion-weighted imaging with TOAST stroke subtypes. *Arch Neurol*. 2003 Dec;60(12):1730-1734.
- [83] Kapeller P. Läsionsmuster bei ischämischem Schlaganfall und mögliche Rückschlüsse auf die Pathogenese. *Neurologisch*. 2014;2:88-91.
- [84] Oyama N, Moriwaki H, Yamada N, Nagatsuka K, Naritomi H. Estimation of stroke etiology from lesion patterns on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with carotid artery occlusive disease. *Eur Neurol*. 2013;69(3):142-148.
- [85] Man BL, Fu YP, Chan YY, et al. Lesion patterns and stroke mechanisms in concurrent atherosclerosis of intracranial and extracranial vessels. *Stroke*. 2009 Oct;40(10):3211-3215.
- [86] Huang YY, Shao B, Ni XD, Li JC. Differential lesion patterns on T2-weighted magnetic resonance imaging and fluid-attenuated inversion recovery sequences in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Jul;23(6):1690-1695.
- [87] Wessels T, Röttger C, Jauss M, Kaps M, Traupe H, Stolz E. Identification of embolic stroke patterns by diffusion-weighted MRI in clinically defined lacunar stroke syndromes. *Stroke*. 2005 Apr;36(4):757-761.
- [88] Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1995;37:231-241.
- [89] Roh JK, Kang DW, Lee SH, Yoon BW, Chang KH. Significance of acute multiple brain infarction on diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2000;31:688-694.

- [90] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013 Aug;12(8):822-838.
- [91] Park HK, Lee SH. Ischemic stroke associated with immune thrombocytopenia: lesion patterns and characteristics. *Neurol Sci.* 2014 Nov;35(11):1801-1806.
- [92] Kim K, Lee JH. Risk factors and biomarkers of ischemic stroke in cancer patients. *J Stroke.* 2014 May;16(2):91-96.
- [93] Nah HW, Lee JW, Chung CH, et al. New brain infarcts on magnetic resonance imaging after coronary artery bypass graft surgery: Lesion patterns, mechanism, and predictors. *Ann Neurol.* 2014 Sep;76(3):347-355.
- [94] European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457-507.
- [95] Thim T, Krarup NH, Grove EL, Rohde CV, Løfgren B. Initial assessment and treatment with the Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure (ABCDE) approach. *Int J Gen Med.* 2012;5:117-121.
- [96] Chalela J, Kidwell C, Nentwich L, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet.* 2007;369:293–298.
- [97] Dimigen M, Keir S, Dennis M, Wardlaw J. Long-term visibility of primary intracerebral hemorrhage on magnetic resonance imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2004;13:104–108.
- [98] Wardlaw JM, Keir SL, Seymour J, et al. What is the best imaging strategy for acute stroke? *Health Technol Assess.* 2004;8:1–180.
- [99] Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess.* 2006;10:1–182.
- [100] Wardlaw J, Chappell F, Best J, Wartolowska K, Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet.* 2006;367:1503–1512.
- [101] Nicoletto HA, Burkman MH. Transcranial Doppler series part II: performing a transcranial Doppler. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2009 Mar;49(1):14-27.
- [102] Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation.* 2001;103:2897–2902.
- [103] Yousefi A, Goertz DE, Hynynen K. Transcranial shear-mode ultrasound: assessment of imaging performance and excitation techniques. *IEEE Trans Med Imaging.* 2009 May;28(5):763-774.

- [104] Nederkoorn PJ, Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke*. 2003 May;34(5):1324-1332.
- [105] Johnston KC, Connors AF Jr, Wagner DP, Knaus WA, Wang X, Haley EC Jr. A predictive risk model for outcomes of ischemic stroke. *Stroke*. 2000 Feb;31(2):448-455.
- [106] Bonita R, Ford MA, Stewart AW. Predicting survival after stroke: a three-year follow-up. *Stroke*. 1988 Jun;19(6):669-673.
- [107] Howard G, Walker MD, Becker C, et al. Community hospital-based stroke programs: North Carolina, Oregon, and New York. in. *Factors influencing survival after stroke: Proportional hazards analysis of 4219 patients*. *Stroke*. 1986;17:294-299.
- [108] Sheikh K, Brennan PJ, Meade TW, Smith DS, Goldenberg E. Predictors of mortality and disability in stroke. *Epidemiol Community Health*. 1983;7:70-74.
- [109] Lefkovits J, Davis SM, Rossiter SC, et al. Acute stroke outcome: effects of stroke type and risk factors. *Aust N Z J Med*. 1992;22:30-35.
- [110] Fiorelli M, Alperovitch A, Argentino C, et al. Prediction of long-term outcome in the early hours following acute ischemic stroke. 1995 Mar;52(3):250-255.
- [111] DeGraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, Dutka AJ, Kelly BJ. Progression in acute stroke value of the initial NIH Stroke Scale score on patient stratification in future trials. *Stroke*. 1999 Jun;30(6):1208-1212.
- [112] Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, et al. Fever in acute stroke worsens prognosis. *Stroke*. 1995; 26:2040-2043.
- [113] Grau A, Buggle F, Heindl S, et al. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke*. 1995; 26:373-379.
- [114] Steiner T, Mendoza G, DeGeorgia M, et al. Prognosis of stroke patients requiring mechanical ventilation in a neurological critical care unit. *Stroke*. 1997; 28:711-715.
- [115] Navi BB, Singer S, Merkler AE, et al. Cryptogenic subtype predicts reduced survival among cancer patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2014 Aug;45(8):2292-2297.
- [116] Hajdu SI. A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*. 2011 Mar;117(5):1097-1102.
- [117] Wolff J. *Die Lehre von der Krebskrankheit von den ältesten Zeiten bis zur Gegenwart*. Jena: G. Fischer. 1914;1:1907-1928.
- [118] Fell JW. *Treatise on Cancer and Its Treatment*. London: J. Churchill. 1857.
- [119] Bishop JM, Weinberg RA. *Molecular Oncology*. *Sci Am*. 1996.
- [120] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
- [121] Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR. *Cancer Medicine*. 1997;1:41-64.

- [122] Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*. 1996;87:159–170.
- [123] Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol*. 1980;68:251–306.
- [124] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26:239–257.
- [125] Harris CC. P53 tumor suppressor gene: from the basic research laboratory to the clinic-an abridged historical perspective. *Carcinogenesis*. 1996;17:1187–1198.
- [126] Evan G, Littlewood T. A matter of life and cell death. *Science*. 1998;281:1317–1322.
- [127] Cantley LC, Neel BG. New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96:4240–4245.
- [128] Wright WE, Pereira-Smith OM, Shay JW. Reversible cellular senescence: implications for immortalization of normal human diploid fibroblasts. *Mol Cell Biol*. 1989;9:3088–3092.
- [129] Greenberg RA, Chin L, Femino A, et al. Short dysfunctional telomeres impair tumorigenesis in the INK4a cancer-prone mouse. *Cell*. 1999;97:515–525.
- [130] Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*. 1996;86:353–364.
- [131] Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol*. 2002 Dec;29(6):15-18.
- [132] Dorland WA. *Dorland's illustrated medical dictionary*. Saunders Co. 1965;24:45-68.
- [133] Sporn MB. The war on cancer. *Lancet*. 1996;347:1377–1381.
- [134] Recamier JC. Recherches sur le traitement du cancer sur la compression methodique simple ou combinee et sur l'histoire generale de la meme maladie. *Gabon*. 1829;2.
- [135] Disibio G, French SW. Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Jun;132(6):931-939.
- [136] Aplin AE, Howe A, Alahari SK, Juliano RL. Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins. *Pharmacol Rev*. 1998;50:197–263.
- [137] Chambers AF, Matrisian LM. Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1260–1270.
- [138] Coussens LM, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the development of cancer. *Chem Biol*. 1996;3:895–904.
- [139] Weiss L. Metastasis of cancer: a conceptual history from antiquity to the 1990s. *Cancer Metastasis Rev*. 2000;19(3-4):193-383.

- [140] Ewing J. Metastasis. Neoplastic diseases: a treatise on tumours. WB Saunders. 1928;1:76–88.
- [141] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
- [142] Baldaszti E. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2012. *Statistik Austria*. 2013;1:237-324.
- [143] Mayr E. The growth of biological thought: diversity, evolution and inheritance. Cambridge: Belknap Press. 1982;1:640-781.
- [144] Berman JJ. Tumor classification: molecular analysis meets Aristotle. *BMC Cancer*. 2004 Mar;4:10.
- [145] Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization classification of tumors. *Cancer*. 2000 Jun 15;88(12):2887.
- [146] Padhani AR, Gapinski CJ, Macvicar DA, et al. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. *Clin Radiol*. 2000 Feb;55(2):99-109.
- [147] Nawa T, Kato J, Kawamoto H, et al. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Mar;23(3):418-423.
- [148] Böcker W, Denk H, Heitz PhU, Moch H. *Pathologie*. 4th ed. München: Elsevier GmBH. 2008:65-180.
- [149] Cancer Staging. National Cancer Institute Fact Sheet. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging>. Accessed March 24; 2015.
- [150] Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer*. 1997 Nov;80(9):1803-1804.
- [151] Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC). *AJCC cancer staging manual*. JB Lippincott. 1997;5.
- [152] Rabinovich A. Minimally invasive surgery for endometrial cancer: a comprehensive review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Apr;291(4):721-727.
- [153] DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 2008 Nov;68(21):8643-8653.
- [154] Gerber DE, Chan TA. Recent advances in radiation therapy. *Am Fam Physician*. 2008 Dec;78(11):1254-1262.
- [155] Dalmau E, Armengol-Alonso A, Muñoz M, Seguí-Palmer MA. Current status of hormone therapy in patients with hormone receptor positive (HR+) advanced breast cancer. *Breast*. 2014 Dec;23(6):710-720.

- [156] Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Galosi AB, et al. Prostate changes related to therapy: with special reference to hormone therapy. *Future Oncol.* 2014 Aug;10(11):1873-1886.
- [157] Hallqvist EA, Bergmark K, Smedby KE, et al. Anti-Müllerian hormone in premenopausal women following treatment of uterine cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Sep;93(9):949-953.
- [158] Stevenson GT. Three major uncertainties in the antibody therapy of cancer. *Haematologica.* 2014 Oct;99(10):1538-1546.
- [159] İçli F, Karaoğuz H, Dinçol D, et al. Severe vascular toxicity associated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer.* 1993 Jul;72(2):587-593.
- [160] Booth BW, Weiss RB. Venous thrombosis during adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 1981 Jul;305(3):170.
- [161] Wu YT, Chen CY, Lai WT, Kuo CC, Huang YB. Increasing risks of ischemic stroke in oral cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy: a nationwide cohort study. *Int J Neurosci.* 2014 Oct;22:00-00. DOI: 10.3109/00207454.2014.967351
- [162] Wall JG, Weiss RB, Norton L, et al. Arterial thrombosis associated with adjuvant chemotherapy for breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B Study. *Am J Med.* 1989 Nov;87(5):501-504.
- [163] Papac RJ. Origins of cancer therapy. *Yale J Biol Med.* 2001;74:391–398.
- [164] DeVita VT. The evolution of therapeutic research in cancer. *N Engl J Med.* 1978;298:907–910.
- [165] Schabel FM. Concepts for systemic treatment of micrometastases. *Cancer.* 1975;35:15.
- [166] DeVita VT. The governance of science at the National Cancer Institute: a perspective of misperceptions. *Cancer Res.* 1983;43:3969–3973.
- [167] DeVita VT. A perspective on the war on cancer. *Cancer J.* 2002;8:352–356.
- [168] Salmon SE. Progress in adjuvant chemotherapy of early breast cancer. *Ariz Med.* 1975 Feb;32(2):108-109.
- [169] Regaud C. Radiotherapy of uterine cancer. *Br Med J.* 1928 Jul 7;2(3522):21.
- [170] Brodeur P. Radiotherapy of cancer of the breast. 1938 May;38(5):467-469.
- [171] Coutard H. Principles of x-ray therapy of malignant diseases. *Lancet.* 1934;1:21–28.
- [172] Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore).* 1977 Jan;56(1):1-37.
- [173] Doni A, Lippi G, Leoncini G, Fedi S, Gabbrielli G, Piovaneli C. Hemostatic disorders in 25 patients with limited and uncomplicated thyroid and breast cancer: prophylactic and therapeutic considerations. *Chemioterapia.* 1984 Apr;3(2):90-96.

- [174] Nand S, Fisher SG, Salgia R, Fisher RI. Hemostatic abnormalities in untreated cancer: incidence and correlation with thrombotic and hemorrhagic complications. *J Clin Oncol*. 1987 Dec;5(12):1998-2003.
- [175] Patterson WP, Ringenbergs QS. The pathophysiology of thrombosis in cancer. *Semin Oncol*. 1990 Apr;17(2):140-146.
- [176] Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *J Amer Med Assoc*. 2005;293:715-722.
- [177] Falanga A, Rickles FR. The pathogenesis of thrombosis in cancer. *New Oncol: Thrombosis*. 2005;1:9-16.
- [178] Rickles FR. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35(1-2):103-110.
- [179] Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol*. 2014 Dec;8:129-137.
- [180] Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N, Varki A. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenokarzinomas. *J Clin Invest*. 2003;112:853-862.
- [181] Blann AD, Dunmore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cardiol Res Pract*. 2011:394740.
- [182] Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer. *Thromb Haemost*. 1997 Jul;78(1):141-144.
- [183] Collen A, Smorenburg SM, Peters E, et al. Unfractionated and low molecular weight heparin affect fibrin structure and angiogenesis in vitro. *Cancer Research*. 2001;60:6196-6200.
- [184] Vlodavsky I, Friedmann Y. Molecular properties and involvement of heparase in cancer metastasis and angiogenesis. *J Clin Invest*. 2001;108:341-347.
- [185] Li SH, Chen WH, Tang Y, et al. Incidence of ischemic stroke post-chemotherapy: a retrospective review of 10,963 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006 Feb;108(2):150-156.
- [186] Lam WW, Yuen HY, Wong KS, Leung SF, Liu KH, Metreweli C. Clinically underdetected asymptomatic and symptomatic carotid stenosis as a late complication of radiotherapy in Chinese nasopharyngeal karzinoma patients. *Head Neck*. 2001 Sep;23(9):780-784.
- [187] Doll DC, List AF, Greco FA, Hainsworth JD, Hande KR, Johnson DH. Acute vascular ischemic events after cisplatin-based combination chemotherapy for germ-cell tumors of the testis. *Ann Intern Med*. 1986 Jul;105(1):48-51.
- [188] Molloy RG, Welch GC, Drury JK, Abel BJ. Arterial thrombosis after chemotherapy with cisplatin, vinblastine and methotrexate. *Br J Clin Pract*. 1995 Jan-Feb;49(1):50-51.

- [189] Dorresteijn LD, Kappelle AC, Boogerd W, et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol*. 2002 Jan;20(1):282-288.
- [190] Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med*. 1999;1:108–110.
- [191] Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis. *Brain Tumor Pathol*. 2008;25:51–58.
- [192] Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2410-2418.
- [193] Bang OY, Seok JM, Kim SG, et al. Ischemic stroke and cancer: stroke severely impacts cancer patients, while cancer increases the number of strokes. *J Clin Neurol*. 2011 Jun;7(2):53-59.
- [194] Kim SG, Hong JM, Kim HY, et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multicenter study in Korea. *Stroke*. 2010 Apr;41(4):798-801.
- [195] Kalala F, Mamara A, Ioannou M, Speletas M. Transient ischemic attacks as the first presentation of JAK2-V617F positive chronic myeloproliferative neoplasm. *Hematol Rep*. 2012 May;4(2):e12.
- [196] Arboix A, Besses C, Acín P, et al. Ischemic stroke as first manifestation of essential thrombocythemia. Report of six cases. *Stroke*. 1995 Aug;26(8):1463-1466.
- [197] Rodriguez-Yanez M, Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:353-357.
- [198] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420: 860-867.
- [199] Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann Neurol*. 2015;77(2):291-300.
- [200] Iodice S, Gandini S, Löhr M, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2008;6(5):781–788.
- [201] Zöller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Cancer*. 2012;48:1875-1883.
- [202] Zielonke N. Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich. Wien: Statistik Austria. 2010;1:5-121.
- [203] Shao B, Wahrenbrock MG, Yao L, et al. Carcinoma mucins trigger reciprocal activation of platelets and neutrophils in a murine model of Trousseau syndrome. *Blood*. 2011;118(15):4015-4023.

- [204] Bartlett DL, Ramanathan RK, Deutsch M. Cancer of the pancreas and biliary tree. *Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005;1:945-1034.
- [205] Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):109-111.
- [206] Vosko MR, Gruber F, Schnabl S, Ransmayr G. Ischemic stroke in the elderly-analysis of the Austrian Stroke Unit Registry. *Wien Med Wochenschr*. 2008;158(15-16):458-463.
- [207] Liu Y, Wang J, Zhang L, et al. Relationship between C - Reactive Protein and Stroke: A Large Prospective Community Based Study. *PLoS One*. 2014 Sep 5;9(9):e107017.
- [208] Kara H, Akinci M, Degirmenci S, et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-related phospholipase A2, and acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Aug 6;10:1451-1457.
- [209] Wen HM, Lam WW, Rainer T, et al. Multiple acute cerebral infarcts on diffusion-weighted imaging and risk of recurrent stroke. *Neurology*. 2004 Oct;63(7):1317-1319.
- [210] Karlińska AG, Gromadzka G, Karliński MA, Członkowska A. The activity of malignancy may determine stroke pattern in cancer patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2015; 24(2):348-353.