

# **Diplomarbeit**

## **MR-proADM im akuten ischämischen Schlaganfall**

eingereicht von

**Otto Paul Josef Schwarzwälder**

Mat.Nr.: 0733124

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

ausgeführt an der

**Medizinischen Universität Graz**

**Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik**

**Universitätsklinikum für Neurologie**

Klinische Abteilung für allgemeine Neurologie

unter der Anleitung von

**PD Dr. Tatjana Stojakovic**

**PD Dr. Thomas Seifert-Held**

Graz, im Oktober 2011

Unterschrift

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Hilfe weiterer, als der auf dem Deckblatt angegebenen Personen verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

**Graz, im Oktober 2011**

**Unterschrift**

### **Anmerkung:**

Diese Arbeit ist geschlechtergerecht und unterscheidet nur insoweit zwischen Männern und Frauen, wie dies aus wissenschaftlichen Gründen notwendig ist. Im Sinne der Lesbarkeit wurde wo immer möglich das generische Maskulinum verwendet.

## **Danksagungen**

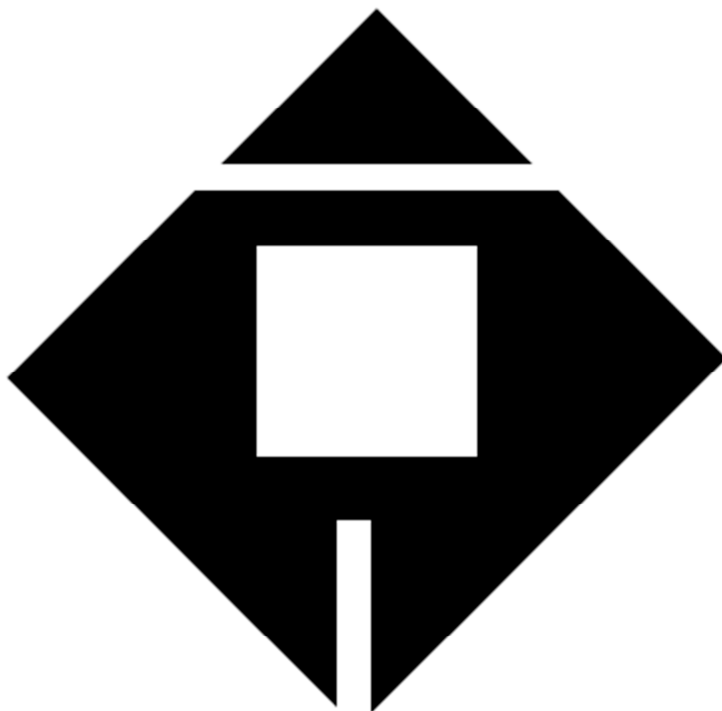
An erster Stelle bedanke ich mich bei meinen beiden Diplomarbeitbetreuern PD Dr. Tatjana Stojakovic und PD Dr. Thomas Seifert-Held für die freundliche und zuvorkommende Betreuung meiner Diplomarbeit und bei ihrem Kollegen Herrn Ass. Prof. Dr. Hubert Scharnagl, der durch seine Kompetenz diese Arbeit sehr bereichert hat. Insbesondere möchte ich mich an dieser Stelle auch bei Herrn Thomas Pekar, MA und den Sekretärinnen des Universitätsklinikums für Neurologie bedanken. Sie waren mir eine große Hilfe bei der Datenbeschaffung und dafür bin ich sehr dankbar. Auch für die Erklärungen von Prof. Dr. Josef Haas bin ich sehr dankbar.

**Graz, im Oktober 2011**

**Unterschrift**

***“The truth is rarely pure and never simple.”***

*Oscar Wilde (1854-1900)*



# Inhaltsverzeichnis

<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>I</b>
<b>DANKSAGUNGEN.....</b>	<b>II</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>IV</b>
<b>ABKÜRZUNGEN.....</b>	<b>VI</b>
<b>ABBILDUNGEN .....</b>	<b>VIII</b>
<b>TABELLEN.....</b>	<b>IX</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>X</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>XI</b>
<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie des ischämischen Schlaganfalls.....	1
1.2 Klassifizierung und Outcome des Schlaganfalls.....	4
1.3 MR-proADM und seine Schwesterpeptide .....	6
1.4 Adrenomedullin und Atherosklerose.....	11
<b>DER ISCHÄMISCHE SCHLAGANFALL .....</b>	<b>12</b>
1.5 Genetische Faktoren .....	12
1.6 Klassische Risikofaktoren .....	14
1.7 Voraussage des Outcome .....	17
1.8 Serummarker und der akute ischämische Schlaganfall .....	24
<b>METHODEN .....</b>	<b>26</b>
1.9 Literaturrecherche .....	26
1.10 Der Sandwichimmunoassay und der BRAHMS-Kryptor .....	26
1.11 Patienten.....	28
1.12 Statistische Auswertung mit PASW 18.0.....	31
1.13 Rechtliches.....	31

<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>32</b>
1.14 MR-proADM in der Studienpopulation .....	32
1.15 Auswertung der Magnetresonanztuntersuchung.....	35
1.16 Auswertung des Body-Mass-Index.....	36
1.17 MR-proADM, Schlaganfallschwere und Outcome.....	37
<b>DISKUSSION UND AUSBLICK .....</b>	<b>39</b>
<b>DER OUTCOME-RECHNER .....</b>	<b>41</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>43</b>
<b>ANHANG: QUELLCODE DES OUTCOMERECHNERS.....</b>	<b>51</b>

## Abkürzungen

ADM	Adrenomedullin
Adrenotensin	Proadrenomedullin 153-158
AGEs	Advanced glycation end products
AMBP-1	Adrenomedullin binding Protein-1
ASAP	Acute Stroke Accurate Prediction Studie
AUC	Area under the curve
CES	Cardioembolic stroke
CIMT	Carotid intima media thickness
CRE	CAMP responsive Enhancer-Element
DALY	Disability-adjusted life-years
DWI	Diffusion weighted imaging
FLAP	Arachidonate-5-lipoxygenase-activating-proteine
FSRP	Framingham Stroke Risk Profile
GAIN	Glycin-Antagonisten als Neuroprotektoren
GRP-R	Gastrin-releasing peptide preferring receptor
iADM	Immature ADM
mADM	Mature ADM
mNIHSS	Modified NIHSS
MR-proADM	Midregionales Proadrenomedullin
mRS	Modified Rankin scale (mRS)
mRS90	mRS-Wert 90 Tage nach Symptomeintritt
mtGWAS	Mitochondriale Genomwide Association Study
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
OCSP	Oxfordshire Community Stroke Project
OR	Odds Ratio

PAM	Peptidylglyzin $\alpha$ -Monooxygenase
PAMP	Proadrenomedullin N-Terminal 20-Peptid
preproADM	Preproadrenomedullin
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
Sp-1	Promotor specific transcription factor-1
TRACE	Time-resolved Amplified Cryptate Emission
Vitamin B12	Methylcobalamin
Vitamin B6	Pyridoxin

## Abbildungen

Abbildung 1: Mittlere Überlebenszeit nach Auftreten eines Schlaganfalls nach Geschlecht und Altersgruppe. ....	1
Abbildung 2: Restlebenszeit weißer US-Bürger nach Geschlecht und Alter. ....	2
Abbildung 3: PreproADM und seine Schnittprodukte. ....	7
Abbildung 4: Auswertung des FSRP, Punkte gegen Schlaganfallwahrscheinlichkeit....	16
Abbildung 5: Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit bis Tag 30 nach einem Schlaganfall entsprechend dem OCSP-Outcome-Modell. ....	18
Abbildung 6: Berechnung der Wahrscheinlichkeit 6 Monate nach einem Schlaganfall den Alltag selbstständig bestreiten zu können entsprechend dem OCSP-Outcome-Modell. ....	19
Abbildung 7: Parameter des OCSP-Outcome-Modells. ....	19
Abbildung 8: Outcomeslider nach dem Modell der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit der Outcomes nach Schlaganfall. ....	22
Abbildung 9: Risikoslider des Modells der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe. ....	23
Abbildung 10: Alter der 63 Studienteilnehmer ohne und der 49 mit erfolgter Messung des MR-proADM-Spiegels nach Geschlecht. ....	29
Abbildung 11: Histogramm der MR-proADM-Spiegel in der Studienpopulation. ....	33
Abbildung 12: Histogramm der mit Hilfe einer MRT-Untersuchung bestimmten ischämischen Läsionsvolumina der Patienten. Gesamtkollektiv vs. MR-proADM-Gruppe. ....	35
Abbildung 13: Screenshot des Outcomerechners, deutsche Version. ....	41
Abbildung 14: Screenshot des Outcomerechners, englische Version. ....	42

## Tabellen

Tabelle 1: Punktesystem des FSRP mit Erläuterung. ....	15
Tabelle 2: Area under the curve und Standardfehler des OCSP-Outcome-Modells. ....	17
Tabelle 3: Vergleich der Kennwerte verschiedener in dieser Arbeit vorgestellter Modelle zur Outcomevoraussage mit den Werten, die das Copeptin-Modell erreicht. .	24
Tabelle 4: Inter- und Intraassayvariabilitäten des BRAHMS-Kryptor. ....	27
Tabelle 5: Korrelationen nach Spearman zwischen Alter und Outcomeparametern der Studienteilnehmer. ....	30
Tabelle 6: Perzentile und Mittelwerte der MR-proADM-Spiegel in der Studienpopulation nach Geschlecht im Vergleich mit den Spiegeln einer gesunden Durchschnittspopulation und den Angaben der Firma BRAHMS in der Anleitung zum BRAHMS Kryptor. ....	32
Tabelle 7: Statistische Kennwerte des MR-proADM-Spiegels in der Studienpopulation.	34
Tabelle 8: Zusammenhang zwischen MR-proADM-Spiegel, Alter und BMI. ....	34
Tabelle 9: Korrelationen zwischen Läsionsvolumen, symptomatischer Schlaganfallschwere und Outcomes. ....	36
Tabelle 10: Korrelation zwischen MR-proADM-Spiegel, Schlaganfallschwere und Outcome. ....	37
Tabelle 11: Unterschied der Mittelwerte der MR-proADM-Spiegel der Patienten mit schlechtem Outcome ( $mRS_{90} > 3$ ) und der mit gutem Outcome ( $mRS_{90} \leq 3$ ). .....	37
Tabelle 12: Unterschied der mittleren Lebensalter der Gruppe mit gutem Outcome an Tag 90 und der Gruppe mit schlechtem Outcome an Tag 90. ....	38

## Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Messung der Verteilung der Plasmaspiegel von MR-proADM (midregionalem Pro-Adrenomedullin), einem Peptid, das klinisch als Surrogatmarker für sein vasodilatatorisch wirksames Schwesterpeptid Adrenomedullin verwendet wird, in einem Kollektiv von 49 Personen, die maximal 24 Stunden vor Bestimmung ihres MR-proADM-Spiegels einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten. Es zeigte sich, dass die MR-proADM-Werte der untersuchten Schlaganfallpatienten deutlich über den in der Literatur angegebenen Normwerten lagen (Mittelwert der Patienten > 95. Perzentile der Referenztable für Gesunde). Das wurde – in Zusammenhang mit der Tatsache, dass keine Korrelation zwischen den durch Magnetresonanztomografie gemessenen Volumina der durch die ischämischen Schlaganfälle entstandenen Läsionen und der MR-proADM-Spiegel der Studienteilnehmer bestand - als Hinweis darauf gewertet, dass ein erhöhter MR-proADM-Spiegel ein erhöhtes Schlaganfallrisiko anzeigen kann. Hier wären weitere Untersuchungen sinnvoll. In unserer Studie fand sich keine Assoziation zwischen MR-proADM- und CRP-Spiegel der Patienten. Es bestand aber eine starke Korrelation zwischen Patientenalter in Jahren und MR-proADM-Spiegel in nmol/l, die in geringerem Ausmaß bereits aus der Literatur bekannt war und die als Hinweis gesehen werden kann, dass MR-proADM – mit allen damit verbundenen Schwierigkeiten - ein Surrogatmarker für das biologische Alter eines Menschen sein könnte. Im Laufe der Datenauswertung zeigte sich weiterhin, dass Patienten mit schlechtem Outcome am Tag 90 (mRS Score > 3) einen um 0,14 nmol/l höheren mittleren MR-proADM-Spiegel hatten als Patienten mit gutem Outcome. Dieses Ergebnis erreicht ohne statistische Korrektur dafür, dass auch das durchschnittliche Alter der Gruppe mit schlechtem Outcome am Tag 90 deutlich höher war als das der Gruppe mit gutem Outcome, Signifikanz auf 2%-Niveau. Weiters fand sich keine Korrelation zwischen Höhe der MR-proADM-Spiegel innerhalb der Studiengruppe und der NIHSS bei Aufnahme auf der Stroke Unit und dem Outcome am Tag 90. Es bestätigten sich aber die bereits aus der Literatur bekannten Assoziationen zwischen Läsionsvolumen, NIHSS bei Behandlungsbeginn und Outcome an Tag 90 und Alter und Outcome an Tag 90. Um ein Beispiel für die mit dem heutigen medizinischen Stand möglichen Prognosen über das Outcome nach ischämischen Schlaganfällen zu geben, wurde vom Autor dieser Arbeit zudem ein bereits aus der Literatur bekannter Prognosealgorithmus in Form eines Computerprogramms implementiert.

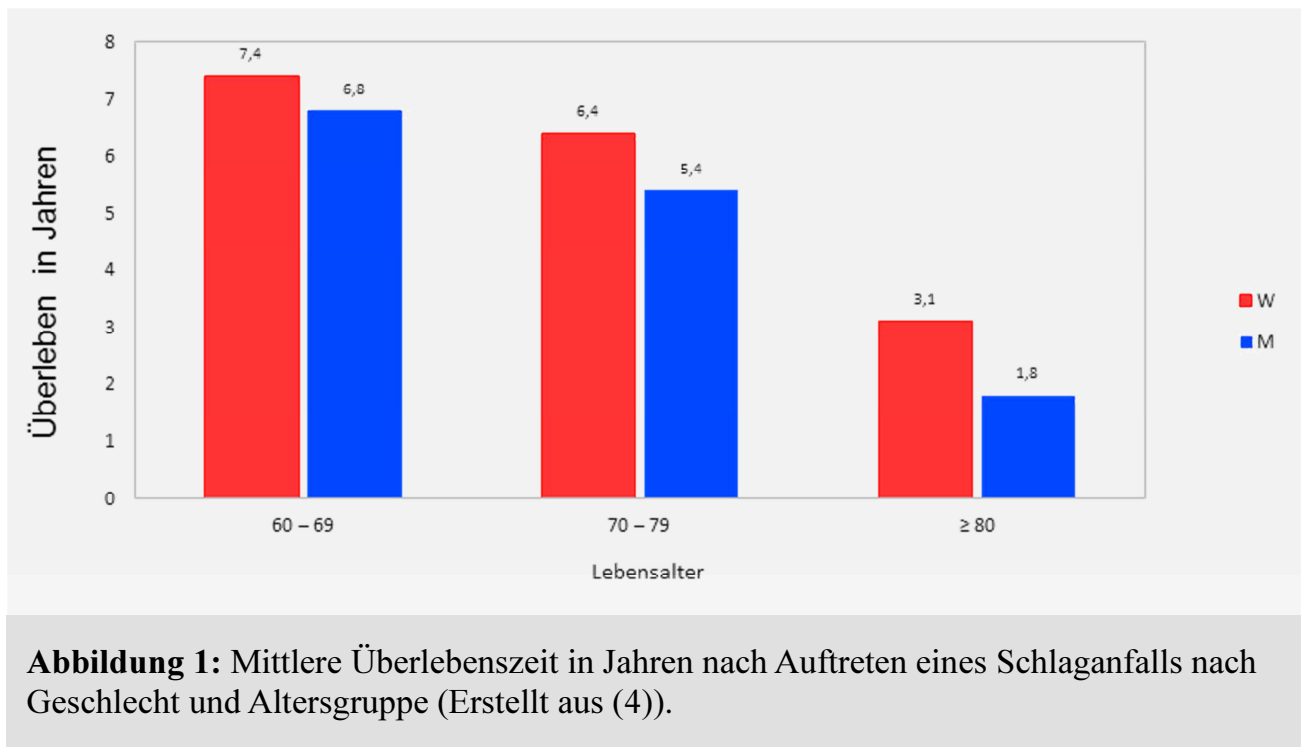
## **Abstract**

The aim of this work is the measurement of the distribution of plasma levels of MR-proADM (midregional Pro-Adrenomedullin) in a group of 49 patients who had suffered an ischemic stroke within 24 hours before measuring their MR-proADM plasma level. MR-proADM is a peptide which is used clinically as a surrogate marker of its vasodilatory sister peptide Adrenomedullin. We found MR-proADM levels that were considerably higher than the standard values given in literature (mean MR-proADM levels > 95th percentile of values given in the reference chart). We rated this – in combination with the fact that we did not find a correlation between the volumina of the ischemic lesions of our patients, which we measured using magnet resonance imaging, and their MR-proADM levels - as a hint that an elevated MR-proADM level is associated with an increased risk of stroke. Further evaluation of this hypothesis is warranted. We did not find an association between plasma MR-proADM and CRP levels. However, there was a strong correlation between the age of the study participants and their MR-proADM levels measured in nmol/l that we already knew from medical literature. Therefore MR-proADM may be a surrogate marker of the biological age of a human being. Furthermore, patients with a bad outcome at day 90 (mRS Score > 3) had an 0,14 nmol/l higher average MR-proADM level than patients with a good outcome. Without taking into account that the patients with bad outcome at day 90 were considerably older in average than the patients with good outcome this result reached statistical significance at a level of 2%. There was no correlation between MR-proADM levels and NIHSS at time of hospital admission and the outcomes at day 90. Finally we were able to reproduce the associations between lesion volume, NIHSS on admission and outcome at day 90 and age of patients and outcome at day 90 that were already established in literature. As an example of the state of art in outcome prediction concerning ischemic stroke the author of this work implemented a well-known outcome prediction algorithm as a computer program.

# Einleitung

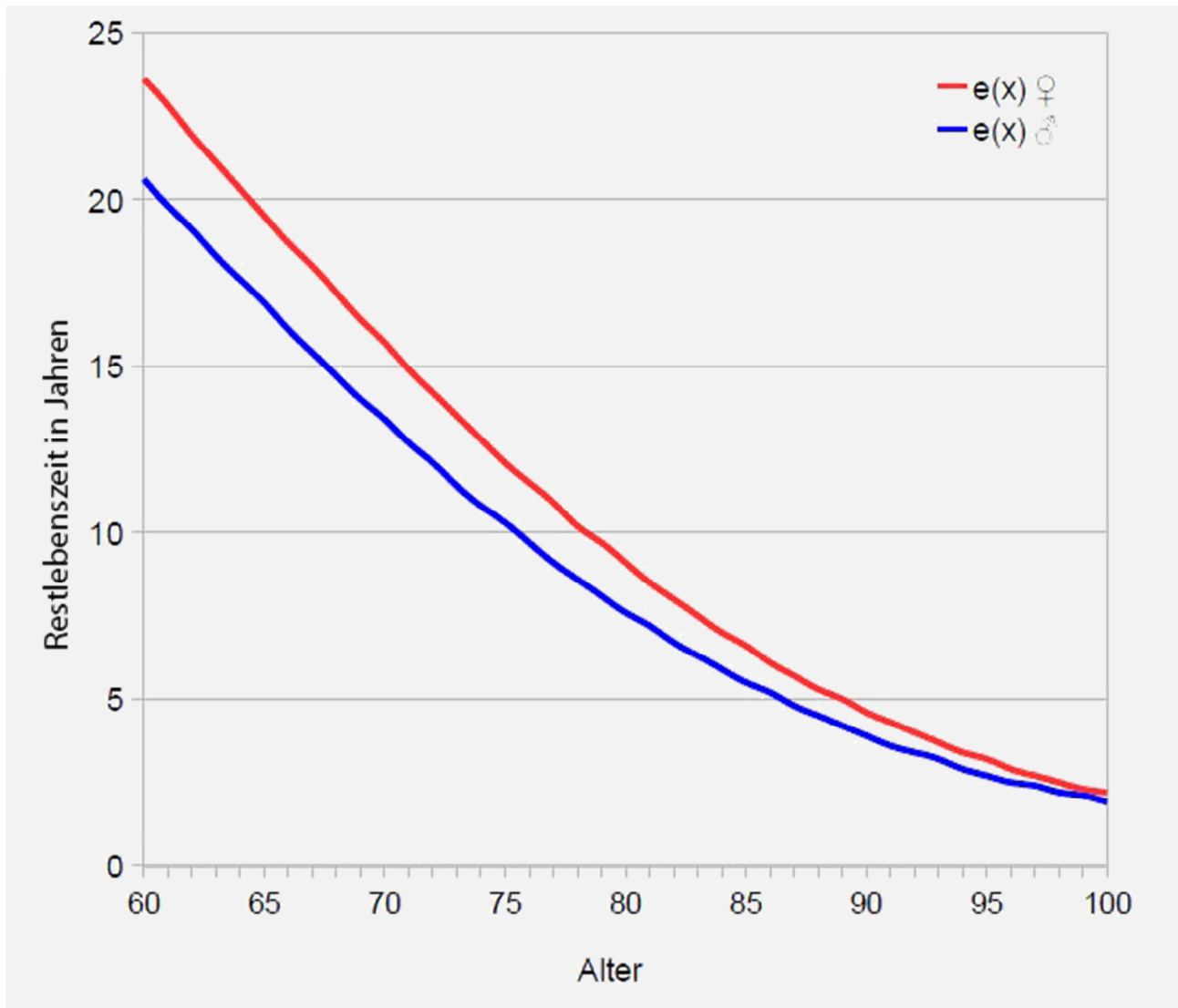
## 1.1 Epidemiologie des ischämischen Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist laut Statistiken der WHO die häufigste zerebrovaskuläre Erkrankung und eine der wichtigsten Todesursachen weltweit.(1) Pro Jahr erleiden ca. 795.000 Personen in den Vereinigten Staaten, 650.000 (2) Personen in Europa und ca. 20.000 (3)



in Österreich einen Schlaganfall. 87% der (795.000 US-amerikanischen) Fälle sind ischämische Ereignisse.(4) Jeder Schlaganfall kostet die Betroffenen im Schnitt 3,8 disability-adjusted life-years (DALY) und jede weitere in Folge auftretende Komplikation verursacht einen weiteren Verlust von wenigstens 2,0 DALY Jahren bei den Erkrankten.(5) Frauen überleben nach einem Schlaganfall im Schnitt länger als Männer (vgl. Abbildung 1). Betrachtet man das Krankheitsbild finanziell, so verliert die die Behandlung finanzierende und den Ausfall der Arbeitskraft der Erkrankten verschmerzende Solidargemeinschaft pro aufgetretenem Schlaganfall durchschnittlich \$140.048.(4) Diese Zahl gilt nur für die Vereinigten Staaten von Amerika und beinhaltet sowohl die direkten als auch die indirekten Kosten eines derartigen Ereignisses. In Europa kann aber mit ähnlichen Werten gerechnet werden. Für Österreich wurden schon 2003 allein die direkten Kosten eines Schlaganfalls über 15 Jahre auf 30.000 bis 60.000€ geschätzt (6), während für Finnland 2007 \$29.580 pro Patient im ersten Jahr nach dem Schlaganfall an direkten

Kosten angegeben werden (7) und eine deutsche Schätzung vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen aus dem Jahr 2006 wiederum Lebenszeitkosten von 43.129€ pro ischämischen Schlaganfall beziffert.(8) Interessanterweise führen 8% bis 12% der ischämischen Schlaganfälle und 37% bis 38% der hämorrhagischen Schlaganfälle in der Altersgruppe von 45 bis 64 Jahren binnen 30 Tagen zum Tod (4).



**Abbildung 2:** Restlebenszeit weißer US-Bürger nach Geschlecht und Alter in Jahren (Erstellt aus (9)).

Die Frage nach der durchschnittlichen weiteren Lebenszeit nach einem Schlaganfall beantwortet Abbildung 1. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch Abbildung 2, die die Restlebenszeit von gesunden weißen Amerikanern in Abhängigkeit von ihrem Alter zeigt.(9) Vergleicht man beide Abbildungen erkennt man, dass ein Schlaganfall mit einer drastischen Lebenszeitverkürzung einhergeht bzw. dass ein Schlaganfall der eine

Pflegebedürftigkeit zur Folge hat, besonders bei jüngeren Patienten vor Eintritt des Rentenalters teilweise jahrzehntelange Folgen nach sich zieht. Das ist deshalb von Bedeutung, weil ein Schlaganfall in 50% der Fälle zu mittleren bis schweren neurologischen Defiziten führt, 30% der Opfer unfähig ohne fremde Hilfe zu gehen zurücklässt und in mehr als 25% der Fälle die Überlebenden Unterstützung bei der Bewältigung ihres Alltags benötigen lässt.(10) Interessanterweise ist es so, dass mehr als 70% aller Schlaganfälle Personen über 65 betreffen und dass Frauen ein etwas höheres Lifetime-Risk einen Schlaganfall zu erleiden haben als Männer.(10) Das ist bemerkenswert, schließlich ist es bei geringeren altersstandardisierten Inzidenzraten für Schlaganfälle bei Frauen eine Folge ihrer höheren Lebenserwartung.(10) Daran, dass allein im Jahr 2005 schon in der räumlich doch eher kleinen Steiermark 3416 ischämische Schlaganfälle aufgetreten sind – was 289 Ereignissen pro 100.000 Einwohner entspricht – wird deutlich, welche Summen letztlich bei der Schlaganfallbehandlung umgesetzt werden. Interessant ist auch, dass sich im Vergleich mit Deutschland in der Steiermark 2005 insgesamt 548 Schlaganfälle pro 100.000 Einwohner ereignet haben, während sich in Deutschland ca. 262.425 Schlaganfälle (11) auf knapp  $82002,4 \cdot 10^6$  Einwohner im Jahr 2008 (12) zugetragen haben, was einer Schlaganfallinzidenz von 320/100.000 entsprechen würde. Es fällt auf, dass auch das Deutsche Ärzteblatt ähnliche (und von den steirischen Werten abweichende) Inzidenzen angibt. So ereigneten sich in Hessen 2005 beispielsweise 342 Schlaganfälle pro 100.000 Einwohner (13), wobei fraglich ist, ob diese Zahlen mit den steirischen vergleichbar sind, weil sich die deutschen Zahlen auf alle hospitalisierten Fälle beziehen, während die steirischen nicht angeben, was sie erheben. Auch die durch den steirischen Landesgesundheitsfonds angegebenen Inzidenzen des ischämischen Schlaganfalls unterscheiden sich von den aus der Literatur bekannten Werten: (14) gibt auf Seite 51 Daten des Erlanger Schlaganfallregisters an, die eine Inzidenz von 182 Fällen pro 100.000 Einwohner postulieren. Auch eine schriftliche Anfrage an den steiermärkischen Landesgesundheitsfonds trug nichts dazu bei, eine Erklärung für diese Diskrepanz zu finden. Ganz egal wie man es auch sehen mag: die hohen Inzidenzen von Schlaganfällen machen deutlich, wie wichtig gute Prävention und Therapie ischämischer Schlaganfälle ist. Dabei geht es nicht nur um finanzielle Fragen, die Volkswirtschaft und die Finanzierung des Gesundheitswesens, sondern auch die Frage nach der Lebensqualität der Betroffenen stellt sich an dieser Stelle.

## 1.2 Klassifizierung und Outcome des Schlaganfalls

Obwohl es mehrere verschiedene Klassifikationssysteme gibt, die benutzt werden können, um ischämische Schlaganfälle einzuteilen, werden im Folgenden nur die beiden wichtigsten vorgestellt, die auch in dieser Arbeit Anwendung gefunden haben: Zum einen die National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), die 1989 entwickelt wurde und die dazu dient innerhalb weniger Minuten auch durch nicht geschultes Personal die durch einen Schlaganfall aufgetretenen Defizite zu klassifizieren und zu gewichten.<sup>(15)</sup> Aufgrund ihrer Einfachheit und Robustheit ermöglicht es die NIHSS sogar unter Bedingungen, wie sie im normalen Krankenhausbetrieb herrschen, retrospektiv eine Schlaganfallschwerebestimmung aus den routinemäßig von den Behandelnden und Pflegenden erhobenen klinischen Daten durchzuführen und dabei eine Genauigkeit im Bereich von 5 Punkten zu erreichen.<sup>(16)</sup> Die NIHSS bewertet Aufmerksamkeit, Kognition, Bewusstsein, Augenbewegungen, Sichtfeld, motorische und sensorische Einschränkungen, Ataxie-Symptome und Sprache und teilt Patienten zwischen 0 und 30 Punkten zu, wobei 0 als normal bzw. frei von Einschränkungen gilt.<sup>(15)</sup> Die NIHSS enthält 13 Items, die mit 1 bis 4 Punkten oder einem nicht erhebbaren bewertet werden, und vergibt jeweils getrennte Punktwerte für die Funktion des rechten und des linken Arms sowie des rechten und des linken Beins.<sup>(17)</sup> Ihre interobserver Reliabilität wird als gut angesehen <sup>(18)</sup>, obwohl als problematisch gilt, dass bei identischen Fällen die Möglichkeit besteht, die gleichen Symptome unterschiedlich zu bewerten, ohne die Bewertungskriterien falsch auszulegen oder Fehldiagnosen zu stellen. Zur Lösung dieses Problems wurde vorgeschlagen, eine Expertenkommission eine Sammlung „idealer Antworten“ auf zweideutige klinische Situationen entwerfen zu lassen <sup>(19)</sup>, was allerdings problematisch ist, weil dann die Anwender extra eingeschult werden müssten, was wiederum den Vorteil des geringen Trainingsaufwands, der im Vergleich mit anderen Verfahren für die NIHSS spricht, wegfallen ließe. Ein wichtiges Argument für die Anwendung der NIHSS ist, dass sie anderen Stroke Scales aufgrund ihres Aufbaus überlegen ist. So legen z.B. die Canadian Neurological Scale und die Middle Cerebral Artery Neurological Score zu viel Wert auf die Motorik der vom Schlaganfall betroffenen Gliedmaßen und vernachlässigen andere neurologische Kriterien wie das Bewusstsein, wodurch sie in Bezug auf das Outcome eines Schlaganfalls an prognostischer Validität verlieren.<sup>(20)</sup> Wie eine von Adams et al. durchgeführte Auswertung der Daten von 1281 Patienten, die im Jahr 1999 an einer Studie teilgenommen hatten, zeigte, ist die prognostische Genauigkeit der NIHSS sogar so groß, dass man in der klinischen Praxis davon ausgehen kann, dass eine NIHSS  $\geq 16$  in einem schwerbehinderten oder toten Patienten resultiert, während eine NIHSS  $\leq 6$

mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit einer Genesung einhergeht.(21) Diese starke Ausrichtung der NIHSS auf die Outcomes ist klinisch zwar sinnvoll, für die Forschung aber ein Nachteil, weil sie Schlaganfälle weniger nach ihren strukturellen und funktionellen Korrelaten als mehr nach ihrer Behandelbarkeit einstuft, was dazu führt, dass weniger Datenmaterial erhoben wird, als eigentlich mit Hinblick auf die Erforschung neuartiger Therapien sinnvoll wäre. Eine Weiterentwicklung der NIHSS stellt die modified NIHSS (mNIHSS) aus dem Jahr 2009 dar. Im Gegensatz zur NIHSS soll sie weniger redundante Items enthalten und weniger Bias hin zu höheren Werten bei einem Schlaganfall in der dominanten Hemisphäre aufweisen. Folgende Items wurden nicht in die mNIHSS aufgenommen: Grad des Bewusstseins wegen Redundanz und Ataxie, Gesichtslähmung und Dysarthrie wegen geringer Reliabilität und Redundanz. Die sensorische Bewertung wurde des Weiteren wegen geringer Reliabilität vereinfacht. Im Gegensatz zur NIHSS enthält die mNIHSS weniger Items mit geringer interobserver Reliabilität, was auch experimentell bewiesen werden konnte.(22) Das Problem der geringen Aussagekraft der NIHSS bei Schäden im Bereich der posterioren Zirkulation kann die mNIHSS allerdings auch nicht lösen.(22) Ob die mNIHSS genau wie die NIHSS bei Schädigungen im Bereich der posterioren Zirkulation nicht sensitiv genug ist, was sich z.B. daran zeigt, dass Schlaganfälle im Bereich der posterioren Zirkulation schon bei merklich niedrigeren NIHSS-Werten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome einhergehen als Schlaganfälle der anterioren Zirkulation, wie 2008 durch die Arbeit von Sato et al. gezeigt wurde (23), sollte noch eingehend geprüft werden. Trotzdem stellt die mNIHSS eine Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten beim Schlaganfall dar, auch wenn weitere Studien abgewartet werden müssen. Die modified Rankin scale (mRS) dient hingegen dazu, den Grad der Behinderung nach einem ischämischen Schlaganfall zu quantifizieren. Sie teilt Patienten sieben Punktwerte von 0 bis 6 zu, wobei 0 Punkte mit dem Vorliegen von keinerlei Einschränkungen und 6 Punkte mit dem Tod gleichzusetzen sind. Die mRS ist das am häufigsten verwendete Messwerkzeug zur Bewertung des functional Outcomes bei Schlaganfällen.(24) Ihre Urform wurde erstmals 1957 publiziert (25) und schließlich in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts angepasst. Die mRS wurde mehrmals auf ihre Intraobserver- und ihre Interobserverreliabilität untersucht. Eine Metaanalyse über 10 verschiedene Studien aus dem Jahr 2009, die insgesamt 587 Patienten umfasste, zeigte, dass in den verschiedenen Studien Interobserver-Variabilitäten zwischen  $\kappa = 0,95$  (sehr gut) und  $\kappa = 0,25$  (schlecht) für die mRS gefunden wurden. Insgesamt wurde eine Reliabilität von  $\kappa = 0,94$  angegeben, was als sehr gut zu bezeichnen ist.(24) Eine andere Studie aus dem Jahr 2009, bei der Experten 100 Fälle bewerteten und

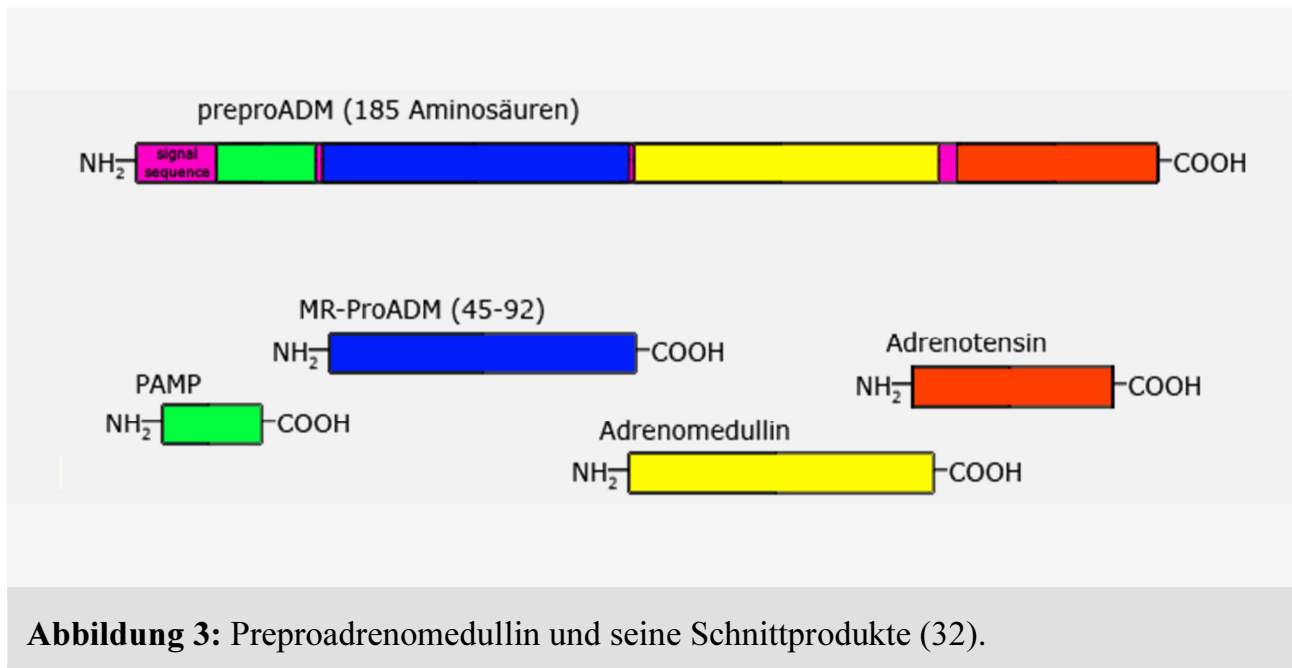
3 Monate später noch einmal ihre ursprüngliche Bewertung anhand einer Videoaufnahme nachvollziehen mussten, fand Interobserverreliabilitäten von  $\kappa = 0,57$  und Intraobserverreliabilitäten von  $\kappa = 0,72$ .(26) Die Anwendung von Videoaufnahmen ist ein großer Fortschritt für die Messung der Intraobservervariabilität, weil bei anderen Studiendesigns, die keine Videoaufnahmen einsetzen sondern auf kurzfristige Wiederbewertung vertrauen, mehrere Fehlerquellen bestehen: Zum einen kann das Rerating nur gleich im Anschluss an das Rating erfolgen, weshalb sich die Rater noch an ihre Bewertung erinnern. Zum anderen – da doch eine gewisse Zeit zwischen den beiden Bewertungen vergehen muss – besteht die Gefahr einer Symptombesserung in dieser Zeit.(26)

Um die Interobserverreliabilität der mRS zu erhöhen, sollten die Anwender der mRS vor der Teilnahme an Studien oder der Durchführung von Untersuchungen ein Trainingsprogramm, wie z.B. das Online Training auf <http://www.rankinscale.org/>, das seit 1999 besteht, abgeschlossen haben. Auch Videotraining hat sich bewährt.(27) Trotz ihrer Einschränkungen handelt es sich bei der mRS um ein bewährtes und zuverlässiges diagnostisches Werkzeug.

### **1.3 MR-proADM und seine Schwesterpeptide**

Midregionales Proadrenomedullin (MR-proADM) entsteht wie seine drei Schwesterpeptide Adrenomedullin (ADM), Proadrenomedullin N-Terminal 20-Peptid (PAMP) und proADM (Adrenotensin (28)) aus dem Polyprotein Preproadrenomedullin (vgl. Abbildung 3) durch limitierte Proteolyse.(29) (32) Aus den Aminosäuren 45 bis 92 von Preproadrenomedullin wird MR-proADM, aus 95 bis 146 ADM, aus 22 bis 41 PAMP und aus den Aminosäuren 153 bis 185 Adrenotensin.(32) Midregionales Proadrenomedullin wird von einem Gen codiert, das auf Chromosom 11 liegt und 3 Introns und 4 Exons besitzt.(31) Im Bereich der 5' Flanking Region des Adrenomedullin Gens, die den Promoter enthält, befinden sich einige TATA, CAAT und GC Boxen. Sie vermitteln die Transkription des ADM-Gens in seiner Funktion als Housekeeping Gen indem sie Sp-1 (Promotor specific transcription factor-1) und der RNA-Polymerase II Bindungsstellen bieten. Im Exon 1 finden sich insgesamt 5 Bindungsstellen für Aktivatorprotein-2, die für eine cAMP und Proteinkinase C abhängige Transkriptionsregelung des Adrenomedullin Gens verantwortlich gemacht werden. Intron 1 enthält außerdem ein CRE (cAMP responsive Enhancer-Element).(31)

Einige Autoren nehmen an, dass Adrenomedullin, PAMP und MR-proADM in einem festen stöchiometrischen Verhältnis zueinander gebildet werden.(32) Das scheint nicht richtig, weil es bei der Bildung von Adrenomedullin, PAMP und MR-proADM zu situationsabhängigen Verschiebungen der Produktmengen kommen kann: so geht PAMP entweder aus der Zwischenstufe proADM A oder der Zwischenstufe proADM B hervor, die beide durch alternatives Splicing entstehen.



**Abbildung 3:** Preproadrenomedullin und seine Schnittprodukte (32).

ProADM A enthält sowohl die Sequenz von PAMP als auch die von Adrenomedullin. ProADM B dagegen enthält nur die Sequenz für PAMP, weil ein weiteres Stopcodon im nicht herausgespliceten Intron 3 zum Verlust des für Adrenomedullin codierenden Abschnitts während der Transkription geführt hat.(34) Das Bildungsverhältnis von PAMP und ADM schwankt zwischen 1:1 in Gewebe aus den Herzvorhöfen, 1:2 in den Nebennieren und 1:100 in Gewebe aus der Lunge.(30) Außerdem gibt es weitere Unterschiede was die Bildung von Adrenomedullin und PAMP in verschiedenen Organen betrifft: in der Prostata wird PAMP hauptsächlich in den Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems gebildet, während sich die Adrenomedullinproduktion auf das Epithel der Prostata beschränkt.(34) In der Niere verhält es sich ähnlich – PAMP findet sich bei immunohistochemischen Untersuchungen zum größten Teil in den juxtaglomerulären Zellen, Adrenomedullin hingegen nicht.(35) Von diesen Beispielen der gewebsspezifischen Expression abgesehen wird preproADM B vermehrt transkribiert,

wenn Zellen in einen hypoxischen Zustand geraten, PreproADM A hingegen wenn der Spiegel von TNF $\alpha$  steigt.(30) Zudem gibt es zwei Typen von Adrenomedullin, was sich wiederum auf die effektive Adrenomedullinkonzentration und damit das Verhältnis der Konzentration von Adrenomedullin zu MR-proADM und PAMP auswirkt: iADM (immature ADM) und mADM (mature ADM). iADM, das ein Glycin mehr besitzt als mADM, macht circa 85% des zirkulierenden ADM aus und ist biologisch inaktiv, bis es entweder vor Ort oder im Plasma durch das Enzym PAM (Peptidylglyzin  $\alpha$ -Monooxygenase), das gleichzeitig mit ADM in Zellen exprimiert wird, amidiert wird.(30) mADM dagegen ist ohne weitere Umwandlungsprozesse aktiv. Die effektive Adrenomedullinkonzentration im Plasma und den Zellen ist folglich direkt von der Aktivität der PAM abhängig. Es wird davon ausgegangen, dass das Peptid **MR-proADM** im menschlichen Körper keine physiologische Funktion hat.(32) Es eignet sich aber als Marker zur Bewertung des Verlaufs von verschiedenen Krankheitsbildern wie Sepsis (29), akutem Herzversagen (36), bei diversen Lungenerkrankungen (37) und sogar von Frühgeburten (38). Auch zum Schweregrad von Asthmaanfällen im Kindesalter könnte ein Bezug bestehen.(39) Der hohe diagnostische Wert von MR-proADM zeigt sich beispielsweise daran, dass es das 90-Tage-Überleben von Patienten mit akutem Herzversagen mit einer Genauigkeit von 73% voraussagen kann, was es klassischen Markern wie BNP sowohl was Sensitivität als auch Spezifität betrifft überlegen macht (36) und an der starken negativen Korrelation seines Plasmaspiegels mit dem Peak Oxygen Uptake von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen (37). MR-proADM eignet sich auch als Screeningparameter, der die Suche nach linksventrikulärer Hypertrophie vereinfacht. Eine Studie aus dem Jahr 2010 fand einen deutlichen Zusammenhang zwischen MR-proADM-Spiegel und dem Left Ventricular Mass Index und zeigte, dass ein MR-proADM-Spiegel größer 0,50 nmol/l bei Risikogruppen eine relativ sichere Indikation für eine Echokardiografie ist, während bei Werten unter 0,50 nmol/l nicht davon ausgegangen werden muss, dass eine linksventrikuläre Hypertrophie vorliegt, weshalb auch keine Indikation zur Echokardiografie besteht.(40) MR-proADM wurde zuerst in vitro als hypothetisches Produkt aus Preproadrenomedullin charakterisiert.(32) Nachdem bereits bekannt war, dass viele Krankheiten den Spiegel seiner beiden Schwester-Peptide Adrenomedullin und PAMP verändern, die zusammen mit MR-proADM entstehen und wiederum wegen ihrer kurzen Halbwertszeit schwer zu messen sind, wurde von Forschern der BRAHMS AG untersucht, ob MR-proADM nicht stellvertretend für die beiden anderen Peptide gemessen werden könnte. Diese Idee wurde 2004 auch erstmals bei Patienten, die ein septisches Zustandsbild zeigten mit Hilfe eines Sandwichimmunoassays, der Antikörper gegen die

Aminosäureteilsequenzen 68 – 86 und 83 – 94 von MR-proADM enthält, umgesetzt. Sie zeigte letztlich den gewünschten medizinisch-diagnostischen Mehrwert.(32) Der Plasmaspiegel von MR-proADM liegt bei Gesunden zwischen 0,23 – 0,64 nmol/l mit einem Median von 0,41 nmol/l und korreliert stark mit dem Nierenmarker Cystatin C.(41) Das Peptid MR-proADM wird daher wahrscheinlich renal eliminiert. Bei schweren Erkrankungen kann sich der MR-proADM-Spiegel durchaus verzehn- oder verfünzfach und Werte bis zu 10 nmol/l erreichen.(32)

Das Peptid **Adrenomedullin** besteht aus 52 Aminosäuren und enthält einen durch eine Disulfidbrücke gebildeten Ring und ein amidiertes Tyrosin an seinem carboxyterminalen Ende.(42) Im menschlichen Körper wirkt es hypotensiv und verstärkt die Insulinwirkung. Zudem senkt es Pulswellengeschwindigkeit und Wandsteife der Aorta und das umso besser, je weniger Insulinresistenz besteht.(43) Adrenomedullin kann bereits als umfangreich erforscht angesehen werden. Schweine-Adrenomedullin und Menschen-Adrenomedullin sind jeweils bis auf eine Aminosäure identisch (Glycin vs. Asparagin auf Position 40). Bei gesunden Personen liegt der Adrenomedullinspiegel im Bereich von 0,005 nmol/l und beträgt damit knapp ein Achzigstel des MR-proADM-Spiegels. Bei Sepsispatienten steigt er bis auf 0,194 nmol/l und vervierzigfacht sich damit fast.(32) Adrenomedullin ist im menschlichen Körper an ein Protein, AMBP-1 (Adrenomedullin binding Protein-1), bei dem es sich um den Komplementfaktor H handelt, gebunden. Der niedrige Plasmaspiegel von Adrenomedullin im gesunden Menschen ist eine direkte Folge seiner hohen Proteinbindung und es ist bis heute noch nicht klar, ob steigende Adrenomedullinspiegel bei Krankheiten nicht mit einer geringeren Proteinbindung von Adrenomedullin oder einem Mangel an Faktor H gleichzusetzen sind und nicht mit einer verstärkten Adrenomedullinproduktion, wie häufig angenommen wird.(30) Letztlich treffen wahrscheinlich alle drei Erklärungen bis zu einem gewissen Grad zu. Interessanterweise ist freies Adrenomedullin antimikrobiell wirksam, während gebundenes Adrenomedullin stärkere Effekte auf die Adrenomedullinrezeptoren ausübt, was wiederum die erhöhten Adrenomedullinspiegel bei septischen Zustandsbildern sinnvoll machen würde.(30)

Adrenomedullin ist auch am pathophysiologischen Geschehen während und vor ischämischen Schlaganfällen beteiligt oder hat wenigstens Einfluss darauf:

Eine therapeutische Gabe von menschlichem Adrenomedullin und menschlichem AMBP-1 bei Ratten mildert die Folgen künstlich erzeugter Schlaganfälle beispielsweise signifikant ab.(33) Eine Studie aus dem Jahr 2004 fand zudem, dass Patienten, die sich in der chronischen Phase eines atherothrombotischen Schlaganfalls befanden, signifikant

höhere Adrenomedullinspiegel als Menschen mit gesunden Hirngefäßen hatten, während die Adrenomedullinspiegel selbst von der left ventricular ejection fraction, dem Glukosestoffwechsel (Vorliegen eines Diabetes mellitus), der Druckbelastung der Arteria Carotis und der Intima-Media-Dicke der Aa. carotis internae abhängen (44), die wiederum als Marker für atherosklerotische Gefäßveränderungen angesehen werden können. Ein hoher Adrenomedullin-Spiegel stellt bei Hochrisikopatienten, das sind Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus, einen unabhängigen Risikofaktor für weitere kardiovaskuläre Probleme wie transiente ischämische Attacken, Hirnblutungen, Hirninfarkte, kongestives Herzversagen und ähnliche dar.(45) Es wird auch angenommen, dass Adrenomedullin über Tyrosinkinasen und MAPK an der Regulation des apoptotischen Zelltodes und der Zellproliferation beteiligt ist (46), was ein weiterer Hinweis auf eine Rolle von Adrenomedullin in der Pathophysiologie des Schlaganfalls ist. Adrenomedullin verhindert des Weiteren auch die Apoptose von aus Ratten gewonnen Gefäß-Endothelzellen, die sich nach Serum-Deprivation der kultivierten Zellen einstellt, ohne dabei sonst als Wachstumsfaktor wirksam zu werden.(47) Zudem ist aus der Literatur bekannt, dass Adrenomedullin durch Induktion des max-Proteins, das ein heterodimeres Partnerprotein des Onkogens c-myc ist, antiapoptotisch auf Endothelzellen wirkt, ohne dabei c-myc zu aktivieren. Auch auf Zellen aus endometrialen Tumoren wirkt Adrenomedullin antiapoptotisch, nur hier durch Induktion von Bcl-2, während es in Mesangiumzellen durch Induktion der MAPK P38 proapoptotische Kaskaden anstößt.(46) Welche Bedeutung Adrenomedullin genau für den ischämischen Schlaganfall und den danach auftretenden Zelltod hat steht noch nicht endgültig fest und bedarf weiterer Forschung.

**Adrenotensin** wurde laut Pubmed und Web of Science bis heute kaum untersucht. Es existieren nur wenige Studien über das Peptid. Zwei davon wurden an Ratten mit rechts-links Shunts durchgeführt. Neun weitere Studien beschäftigen sich mit seinen Auswirkungen auf Gefäße und Zellen von Ratten und Katzen. Dabei wurden in vitro die Zellproliferation (48) und der Kontraktionszustand von Teilen der Lungenarterien von Katzen (28) untersucht. Diese Tierversuche ergaben, dass Adrenotensin vasokonstriktorisch wirkt und das Peptid Adrenomedullin selektiv antagonisiert.(28)

**PAMP** ist besser erforscht als Adrenotensin. Es wirkt vasodilatatorisch und hat bei gleicher Stoffmengenkonzentration ungefähr ein Sechzigstel der vasodilatatorischen Wirkung von Adrenomedullin.(49) Es blockiert die Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenfasern.(30) Im Gegensatz zu Adrenotensin und MR-proADM wirkt es schon in sehr

geringen Konzentrationen als Angiogenesefaktor.(50) PAMP führt weiters zur Bildung von anderen angiogenetisch wirksamen Faktoren wie VEGF, bFGF und PDGF C.(50) PAMP-Antagonisten könnten sich also für die Therapie von Neoplasien eignen.(50) Proadrenomedullin N-Terminal 20-Peptid wirkt an Rezeptoren, die unabhängig von den Adrenomedullin Rezeptoren sind.(30) Interessant ist auch, dass es am MrgX2-Rezeptor, bei dem es sich um einen G-Protein gekoppelten Rezeptor handelt, der nur in sensorischen Neuronen vorkommt und sich hauptsächlich in den Hinterstrangganglien befindet, wo er an der Schmerzregulation beteiligt ist, bindet. (51) (52) PAMP kann bei Injektion in den 3. Ventrikel von fastenden Mäusen außerdem über eine Freisetzung von Glucagon, die über alpha-adrenerge-Rezeptoren vermittelt wird, zu einer Hyperglykämie führen. Dieser Effekt wird durch eine Aktivierung des auch auf Bombesin ansprechenden gastrin-releasing peptide preferring receptor (GRP-R) ausgelöst, weil PAMP mehrere mit Bombesin identische Struktur motive hat.(53) Humanes PAMP besteht aus 20 Aminosäuren und ist bis auf eine Aminosäure identisch mit porzinem PAMP (Serin statt Alanin auf Position 7).(42)

#### **1.4 Adrenomedullin und Atherosklerose**

Der Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel von Adrenomedullin und damit auch zwischen MR-proADM-Spiegel und atherosklerotischen Gefäßveränderungen ist nicht nur deutlich ausgeprägt, sondern auch unabhängig vom systolischen Blutdruck und anderen Risikofaktoren wie Dyslipidämie und auch während antihypertensiver Behandlung mit Kalziumantagonisten und ACE-Inhibitoren - jedenfalls wenigstens was mADM betrifft - stabil. Eine im Jahr 2001 durchgeführte Studie, bei der die CIMT (Carotid intima media thickness) von Patienten mit chronischen ischämischen Schlaganfällen vermessen wurde, zeigte dies.(54) Höchstwahrscheinlich handelt es sich bei der hohen Adrenomedullinfreisetzung in einem atherosklerotischen Gefäßsystem um einen Kompensationsmechanismus für die durch die Atherosklerose verringerte NO Freisetzung, der über einen Endothelin-1-Antagonismus und die Adrenomedullin inne liegende vasodilatatorische Wirkung umgesetzt wird.(54) Adrenomedullin verhindert zudem die Migration von glatten Muskelzellen und ihre Proliferation (54) wie es auch die Antihypertensiva Carvedilol (55) und Amlodipin und diverse Statine (56) tun. Diese Tatsache ist unter anderem deshalb von Bedeutung, weil Adrenomedullin und seine Schwesterpeptide damit Effekte zeigen, die der Atherosklerose entgegen wirken.

# Der ischämische Schlaganfall

## 1.5 Genetische Faktoren

Nach Ansicht der meisten Wissenschaftler handelt es sich beim ischämischen Schlaganfall um eine multifaktorielle Erkrankung, die nicht auf einzelne genetische Sequenzvarianten zurückgeführt werden kann und deren Pathogenese in starkem Maße von Umweltbedingungen und biochemischen Vorgängen geprägt ist. Die meisten Single Nucleotide Polymorphismen (SNP), die heute bekannt sind, gehen mit einer Odds Ratio (OR) zwischen 0,4 und 8,0 einher.<sup>(57)</sup> Humangenetische Arbeiten kamen zu diesem Ergebnis und ihre Autoren gehen davon aus, dass es aufgrund der häufig geringen zu erwartenden Effektstärken nur dann möglich ist, die genetischen Faktoren zu finden, die an der Entwicklung von Schlaganfällen beteiligt sind, wenn man bereit ist, auf mächtige statistische Techniken wie Genome-Wide-Association Studies zurückzugreifen, die Teilnehmerzahlen im Bereich von mehreren Tausend Menschen aufweisen.<sup>(57)</sup> <sup>(58)</sup> Allerdings führt selbst die Durchführung derartiger Studien nicht automatisch zu einem Erfolg und so fanden sich bis jetzt nur einige wenige pathogenetisch wirksame Allele, die das Schlaganfallrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung verändern und die besonders im Zusammenspiel mit anderen Risikofaktoren, wie z.B. Vorhofflimmern, von Bedeutung sind. Eine Genome-wide-association-Studie an 16760 Kontrollpersonen und 2327 Patienten europäischen Ursprungs, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten, zeigte beispielsweise einen Risikozuwachs durch 2 Polymorphismen, die sich auf dem langen Arm von Chromosom 4 in Region 25 befinden (rs2200733 und rs10033464). Obwohl beide mit ischämischen Schlaganfällen assoziiert sind, hat rs10033464 ausschließlich eine Verbindung zu kardioembolischen Schlaganfällen (CES) bei einer OR=1,27, während rs2200733 mit ischämischen Schlaganfällen aller Art assoziiert ist (OR=1,18 mit Bezug auf non-CES und OR=1,52 mit Bezug auf CES).<sup>(59)</sup> Nachdem rs2200733 auch einen signifikanten Risikofaktor für Vorhofflimmern darstellt (OR=1,9, 95% confidence interval [CI] 1,60 bis 2,26) <sup>(60)</sup> und trotzdem mit nicht CES Schlaganfällen assoziiert ist, stellt sich die Frage, ob es nicht nach einem ischämischen Schlaganfall sinnvoll wäre, Patienten bei denen kein Vorhofflimmern in der Vorgeschichte bekannt ist und die Träger dieses Polymorphismus sind auf intermittierendes Vorhofflimmern zu untersuchen und es gegebenenfalls zu therapieren oder eine entsprechende Antikoagulationsprophylaxe einzuleiten, weil einige der mit rs2200733 assoziierten non-CES auch unerkannte CES gewesen sein könnten.<sup>(59)</sup> Diese Frage bedarf selbstverständlich weiterer wissenschaftlicher Abklärung und ist auch mit Hinblick auf das

Blutungsrisiko und die Arzneimittelinteraktionen, die eine prophylaktisch durchgeführte Antikoagulation herbeiführen würde, zu überdenken. Ein weiteres Gen, dessen Polymorphismus das Schlaganfallrisiko steigert, ist ALOX5AP. Es kodiert für arachidonate-5-lipoxygenase-activating-proteine (FLAP).(61) FLAP aktiviert 5-Lipoxygenase, ein Enzym, das für die Umwandlung der essentiellen Fettsäure Arachidonsäure in die proinflammatorisch wirksamen Leukotriene (LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub>) mitverantwortlich ist.(62) Eine portugiesische Forschergruppe untersuchte die Bedeutung von ALOX5AP Polymorphismen mit einer Fall-Kontroll-Studie an 1092 Menschen mit ischämischem Schlaganfall und 781 Kontrollpersonen.(63) Sie fanden heraus, dass das T-Allel des SG13S114 SNP einer OR von 1,21 (1,01–1,46) bei einem p-Wert von 0,037 für das Eintreten eines Schlaganfalls gleichzusetzen ist.(63) Eine zytogenetische Untersuchung im Zuge dieser Studie zeigte auch, dass Träger des T-Polymorphismus von SG13S114 mehr für FLAP kodierende mRNA produzieren als Kontrollgruppen und dass Patienten mit ischämischem Schlaganfall mehr von dieser mRNA produzieren als gesunde Kontrollen.(63) Ein weiterer wichtiger Träger des Risikos für den ischämischen Schlaganfall ist Bande 21.3 auf dem kurzen Arm von Chromosom 9. Hier finden sich 6 SNPs, die das Risiko einen atherosklerotisch bedingten ischämischen Schlaganfall zu erleiden beeinflussen.(64) rs1537378-C ist der stärkste Polymorphismus dieser Gruppe mit einer OR von 1,21. Interessant ist, dass auf Bande 21.3 nicht nur Polymorphismen mit einem Effekt auf den atherosklerotisch bedingten Schlaganfall liegen sondern auch andere kardiovaskuläre Parameter von dieser Region beeinflusst werden.(64) Als Beispiel hierfür sei das G-Allel von rs10965219, das die Reaktivität der Blutplättchen steigert, genannt.(65) Bemerkenswert ist, dass die Assoziation der Polymorphismen von Bande 21.3 mit dem Auftreten von atherosklerotisch bedingten Schlaganfällen unabhängig von ihrem Einfluss auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren ist.(64) Auch Varianten des mitochondrialen Genoms spielen eine Rolle in der Genese des ischämischen Schlaganfalls. Eine mtGWAS (mitochondriale Genomwide Association Study) an 2284 Schlaganfallpatienten und 1728 Kontrollen fand zwar, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Schlaganfallrisiko und den verschiedenen Haplotypen der mitochondrialen DNA in Bezug auf einzelne SNP gab (zumindest bei den in Europa vorherrschenden Typen), jedoch zeigte sich, dass es möglich ist, einen 5-stufigen Genetic Score zu definieren, der die Wirkung der einzelnen Loci wie z.B. mt11812, mt13789, mt12633 oder mt10915 aufsummiert und der statistisch signifikant mit dem Schlaganfallrisiko in Verbindung steht.(66) Jede weitere Stufe auf diesem Genetic-Score der mitochondrialen Polymorphismen entspricht einer OR von 1,13.(66) Weiters bestand

zwar ein Zusammenhang des Genetic-Score mit der Größe der white matter hyperintensities nach einem Schlaganfall im MRT, jedoch fand sich kein Einfluss des Genetic-Score auf den Subtyp des Schlaganfalls anhand der TOAST-Kriterien.(66) Genetische Faktoren und deren Abweichung von der typischen Normalkonfiguration spielen bei der Genese des ischämischen Schlaganfalls folglich insgesamt betrachtet eine wichtige, aber nicht die Hauptrolle. Zum Vergleich: Eine waist-to-hip Ratio im obersten Drittel geht mit einer OR von 7,69 für einen ischämischen Schlaganfall einher.(67)

## **1.6 Klassische Risikofaktoren**

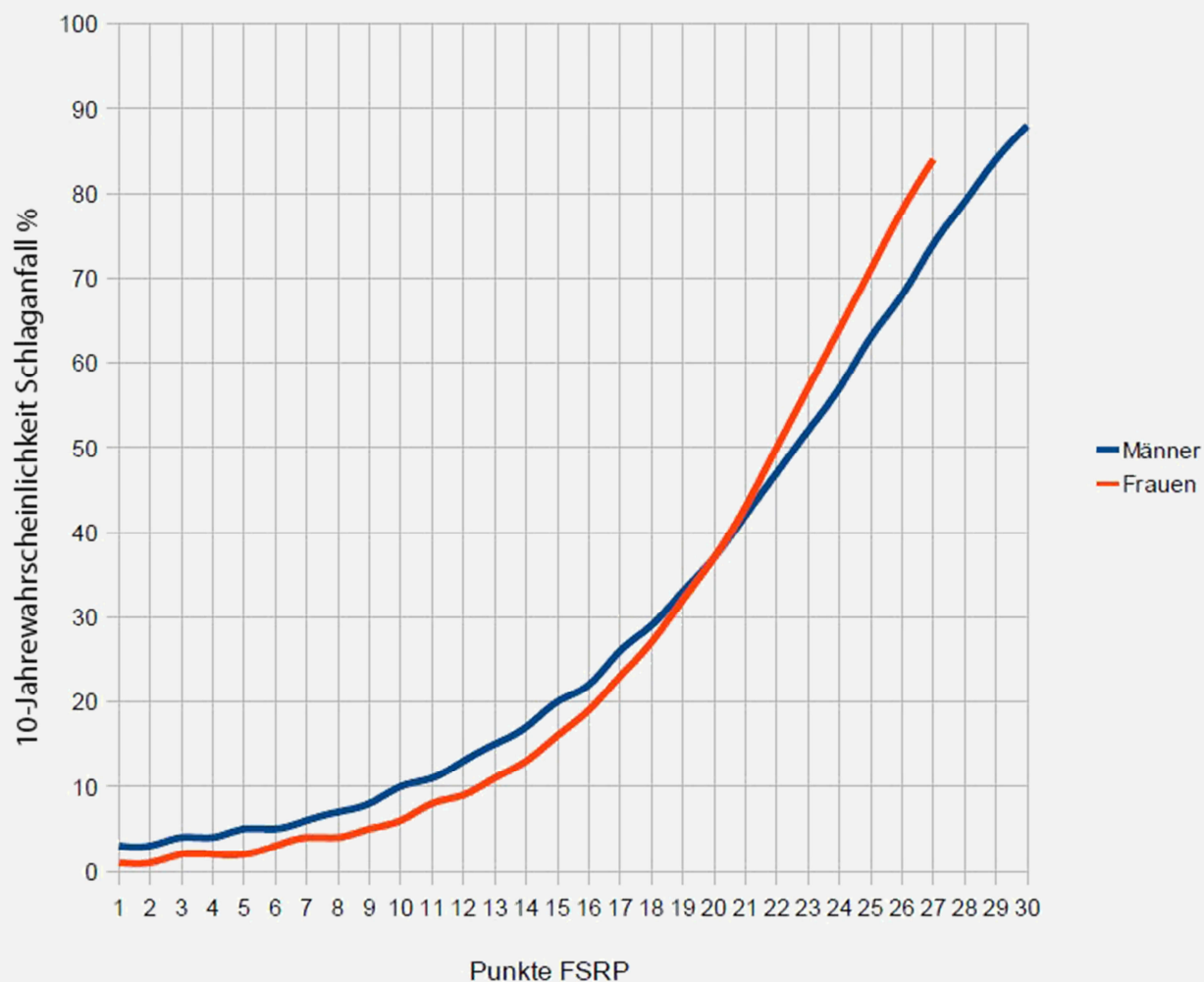
Prinzipiell werden in der Medizin verschiedene Typen von Prävention unterschieden: primäre, sekundäre und tertiäre Prävention. Unter primärer Prävention versteht man sämtliche Maßnahmen, die dazu dienen das Auftreten von Krankheiten zu verhindern, während Sekundärprävention Früherkennung von Krankheiten in ihrer Entstehung bedeutet und Tertiärprävention das Verzögern oder Rückbilden von Krankheiten, ihren Frühformen und die Verhinderung der Entstehung von Komplikationen bezeichnet. Für jede Form der Prävention müssen die beteiligten Risikofaktoren erfasst werden. Die primäre Prävention des ischämischen Schlaganfalls kann im Zuge allgemeiner Gesunderhaltungsratschläge oder anhand von Risikoskalen wie z.B. der FSRP (Framingham Stroke Risk Profile) (72) durchgeführt werden. Letzteres erscheint weniger sinnvoll, weil es bis jetzt kaum Studien gibt, die es zum Ziel hatten, den Nutzen von derartigen Skalen in der Prävention zu evaluieren und weil die Risikoskalen nicht alle Risikofaktoren mit einschließen, die in der Genese des ischämischen Schlaganfalls eine Rolle spielen. Das FSRP bezieht z.B. die modifizierbaren Schlaganfallrisikofaktoren niedriges HDL, körperliche Inaktivität und Übergewicht, die in den Guidelines der AHA erwähnt werden (68), nicht mit ein. Oft ist es auch wenig hilfreich die Variablen zu verändern, die das Risiko anzeigen, denn es ist ein Unterschied, ob ein Risikofaktor in einer Population im Zusammenwirken mit anderen Risikofaktoren und Einflussbedingungen aus dem Leben heraus entsteht und so die Gesundheit eines Menschen auf vielfältige Weise beeinflusst und selbst vielleicht nur ein Indikator für andere - krankheitsverursachende – Prozesse ist, die möglicherweise sogar schon abgeschlossen sind, oder ob ein Faktor künstlich manipuliert wird, während die anderen Einflussbedingungen gleich bleiben, was z.B. am Einfluss des Homozysteinspiegels auf die Schlaganfallhäufigkeit deutlich wird: Menschen mit hohem Homozysteinspiegel leiden überdurchschnittlich häufig unter schwerwiegenden Folgeerscheinungen von Gefäßerkrankungen wie Schlaganfällen, TIAs und Myokardinfarkten.(68) (69) (70) Auch ihr

Homocysteinspiegel lässt sich durch Supplementation von Folsäure, Vitamin B6 (Pyridoxin) und Vitamin B12 (Methylcobalamin) in ausreichenden Dosierungen ohne weiteres um 2 µmol/l senken.(69) Selbst die Konzentrationen der mit Alzheimerdemenz und Kleingefäßkrankungen assoziierten Amyloidproteine Abeta40 und Abeta42 fallen daraufhin ab.(71) Trotzdem haben die zwei großen Studien VITATOPS und VISP gezeigt, dass das Schlaganfallrisiko genauso groß bleibt wie vor der den Homocysteinspiegel senkenden Intervention.(69) (70)

<b>FSRP, Maximalpunktzahl 30 ♂, 27 ♀, 1 Punkt entspr. 0,5% bis 2,9% Schlaganfallrisiko in 10 Jahren</b>	
Geschlecht	Frauen ist bei gleichem Risiko ein höherer Blutdruck erlaubt.
Alter	54 bis 85 Jahre, 0 bis 10 Punkte
Systolischer Blutdruck mit Behandlung	„Idealerweise“ 100±5 mmHg, 0 bis 10 Punkte
Systolischer Blutdruck ohne Behandlung	„Idealerweise“ 100±5 mmHg, 0 bis 10 Punkte
Diabetes in der Vorgeschichte	2 ♂ bzw. 3 Punkte ♀
Raucher	3 Punkte
Cardiovaskuläre Erkrankung	4 ♂ bzw. 2 Punkte ♀
Vorhofflimmern	4 ♂ bzw. 6 Punkte ♀
Linksventrikuläre Hypertrophie elektrokardiografisch nachweisbar	5 ♂ bzw. 4 Punkte ♀

**Tabelle 1:** Punktesystem des FSRP mit Erläuterung.(72)

Folglich muss für jedes Modell, das das Schlaganfallrisiko voraussagt, gesondert untersucht werden, ob das Schlaganfallrisiko auch noch nach Modifikation von Risikofaktoren entsprechend der Aussagen des Modells abnimmt, bevor es in der Prävention angewendet werden kann. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls kann trotz dieser Einschränkungen mit dem FSRP errechnet werden.(72) Das FSRP teilt die Population in Männer und Frauen auf und weist verschiedenen ihrer Eigenschaften zwischen 0 und 10 Punkten zu. Die erreichten Punktzahlen werden schließlich aufsummiert und anhand einer Tabelle in ein 10-Jahres-Risiko einen Schlaganfall zu erleiden umgerechnet, das zwischen 1% und 88% liegt (vgl. dazu Abbildung 4 und Tabelle 1). Das FSRP kann bei Personen zwischen 54 und 85 Jahren angewendet werden. Die zugrundeliegende Formel ermöglicht es Risiken über einen Zeitraum von 1 bis 10 Jahren vorzusagen.



**Abbildung 4:** Auswertung des FSRP, Punkte gegen Schlaganfallwahrscheinlichkeit.(72)

Das FSRP wurde 1991 publiziert und basiert auf Daten von 472 Patienten aus der Framingham Studie. Mathematisch gesehen ist es ein Cox-proportional Hazard-Modell.(72) Es liegen keine Daten vor, ob seine Anwendung in der Schlaganfallvorbeugung zu einer gezielteren Risikoprävention führt oder die Patientencompliance erhöht. In jedem Fall kann es aber dem Patienten, seinem Umfeld und dem behandelnden Arzt Auskunft über die Entwicklung in Zukunft und die Möglichkeit zur Vorbereitung zum Umgang mit Problemen wie Pflegebedürftigkeit, die nach einem Schlaganfall auftreten können, geben. Die AUC (area under the curve) des FSRP liegt in europäischen Populationen bei 0,75 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0,71 und 0,78, wie eine Anwendung des Modells im Jahr 2004 auf Daten aus der Rotterdam-Studie zeigte, wobei Wahrscheinlichkeiten im oberen Bereich (ab 60%) unterschätzt werden.(73) Eine Voraussage des 10-Jahresschlaganfallrisikos durch Heranziehen von mehr Variablen ermöglicht das Modell des MORGAM-Projekts aus dem Jahr 2010.(74) Das Modell des

MORGAM-Projekts wurde auf Basis von 88290 Fällen aus der Datenbank des „Monica Risk, Genetics, Archiving and Monograph-Projekts“, die Krankheitsverläufe von Menschen aus 9 europäischen Ländern beinhaltet, entwickelt und an 66493 weiteren evaluiert. Es erreicht eine AUC von  $\geq 0,77$  für Männer und  $\geq 0,75$  für Frauen. Die Risikoberechnung erfolgt getrennt nach Land und Geschlecht. Dabei zeigte sich, dass die einzelnen Risikofaktoren in den Ländern der EU deutlich unterschiedliche Bedeutung haben können - die Hazard-Ratio für rauchende Frauen betrug 6,549 in Polen und 1,171 in Schweden. Nachdem schon die eher geringen Unterschiede zwischen den Lebenssituationen der Menschen in den Ländern der EU starke Auswirkungen haben, müssen Modelle wie das MORGAM Modell laufend an die aktuelle Situation angepasst werden und dürfen auch nicht auf historische Daten angewandt werden, da sie sonst ihre Gültigkeit verlieren. Interessant ist am MORGAM Modell auch, dass das zusätzliche Miteinbeziehen von Blutproben in die klinischen Variablen die prognostische Validität im Vergleich zu Blutdruckmessung und BMI-Bestimmung kaum steigern konnte. (74) (75)

## 1.7 Voraussage des Outcome

Zur Voraussage des Outcomes nach einem ischämischen Schlaganfall wurden verschiedene Modelle entwickelt. Einige zielen eher darauf ab, die Wahrscheinlichkeit für das Überleben der Patienten festzustellen, andere eher auf die funktionellen oder sozialen Folgen des Schlaganfalls. Bis jetzt hat sich dabei gezeigt, dass es keine absolut genauen Voraussagen gibt und dass sich einfachere Modelle eher gegenüber komplexeren bewähren (76), weil sie hinreichend genau (76) (77), zuverlässiger als die Einschätzungen der behandelnden Ärzte (78) und weniger fehleranfällig sind, als sehr komplexe

		AUC (SE)	Fallzahl
Survival 30 Tage	Community-Kohorte	0,88 (0,02)	538
	Hospital-Kohorte	0,87 (0,02)	1330
Am Leben und unabhängig nach 6 Monaten	Community-Kohorte	0,84 (0,02)	538
	Hospital-Kohorte	0,84 (0,01)	1330

**Tabelle 2:** Area under the curve und Standardfehler des OCSP-Outcome-Modells. (76)

Konstrukte (76). Weiters haben Modelle, die auf MRT- oder CT-Untersuchungen zurückgreifen das Problem, dass routinemäßig keine den Anforderungen eines Rechenmodells entsprechende standardisierte Befundung dieser Untersuchungen erfolgt und dass eine Bildgebung auch nicht immer durchgeführt wird.(77) Schließlich bleibt auch zu erwähnen, dass Outcomerechner, also Modelle zur Outcomevoraussage, nicht nur in

der klinischen Praxis für Therapieentscheidungen o.ä. nützlich sind sondern auch in klinischen Studien eingesetzt werden können um die Patientenkollektive zu bereinigen und nur Patienten einzuschließen, die kaum zu Spontanremissionen neigen oder die kaum vor Studienabschluss versterben.(77) Das 6 Faktoren Modell des Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) (76) sei als Beispiel genannt. Es dient zur Outcomevoraussage nach hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfällen. Das 6 Faktoren Modell des OCSP errechnet die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 30 Tagen und die Wahrscheinlichkeit 6 Monate nach Auftreten der Schlaganfallsymptome am Leben und von fremder Hilfe unabhängig zu sein. Dazu nutzt es folgende Faktoren: Alter, Patient alleinstehend, bereits bestehende Behinderung, Gehfähigkeit, Kraft im Arm und die Bewertung der verbalen Kommunikationsfähigkeit anhand der Glasgow Coma Scale für Erwachsene. Das Outcome „von fremder Hilfe unabhängig“ wird als Oxford Handicap Score < 3 definiert. Die AUC dieses Modells lag in den ihrer Validierung zugrundeliegenden Kohorten über 0,8 und ist damit als gut zu bezeichnen (vgl. Tabelle 2). Dabei weicht es bei der Prognose bei schweren Fällen eher in Richtung zu guter Outcomes ab.

Nach dem OCSP-Outcome-Modell errechnen sich „Überlebenswahrscheinlichkeit nach 30 Tagen“  $S_{30}(V)$  und „Wahrscheinlichkeit für am Leben nach 6 Monaten und unabhängig von fremder Hilfe“  $P_{6mo}(V)$  wie folgt:

$$S_{30}(V) = 0,631^{(\exp(Y))}$$

$$\text{mit } Y = \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ v_4 \\ v_5 \\ v_6 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} 70,00 \\ 2 \\ 2 \\ 2 \\ 2 \\ 2 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 0,034 \\ -0,406 \\ 0,501 \\ 0,776 \\ 0,851 \\ 0,489 \end{pmatrix}$$

**Abbildung 5:** Überlebenswahrscheinlichkeit bis Tag 30

$$P_{6mo} = e^Z / (1 + e^Z)$$

$$\text{mit } Z = 12,34 + \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ v_4 \\ v_5 \\ v_6 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} -0,051 \\ 0,661 \\ -2,744 \\ -2,160 \\ -2,106 \\ -1,311 \end{pmatrix}$$

**Abbildung 6:** Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten den Alltag selbstständig bestreiten zu können

Für die Faktoren  $v_1$  bis  $v_6$  werden folgende Werte eingesetzt:

Faktor	Beschreibung
$v_1$	Alter bei Symptombeginn mit 2 Dezimalstellen
$v_2$	Niemand lebte mit dem Patienten vor Symptombeginn zusammen
$v_3$	Oxford Handicap Scale Score vor Schlaganfall Maximal 2
$v_4$	Glasgow Coma Scale verbale Kommunikation=5
$v_5$	MRC Score wenigstens 3 an beiden Armen
$v_6$	Kann selbst gehen( Stock oder Gehwagen erlaubt)

**Anmerkung:**  $v_2 - v_5$  2 bei Ja, 1 bei Nein

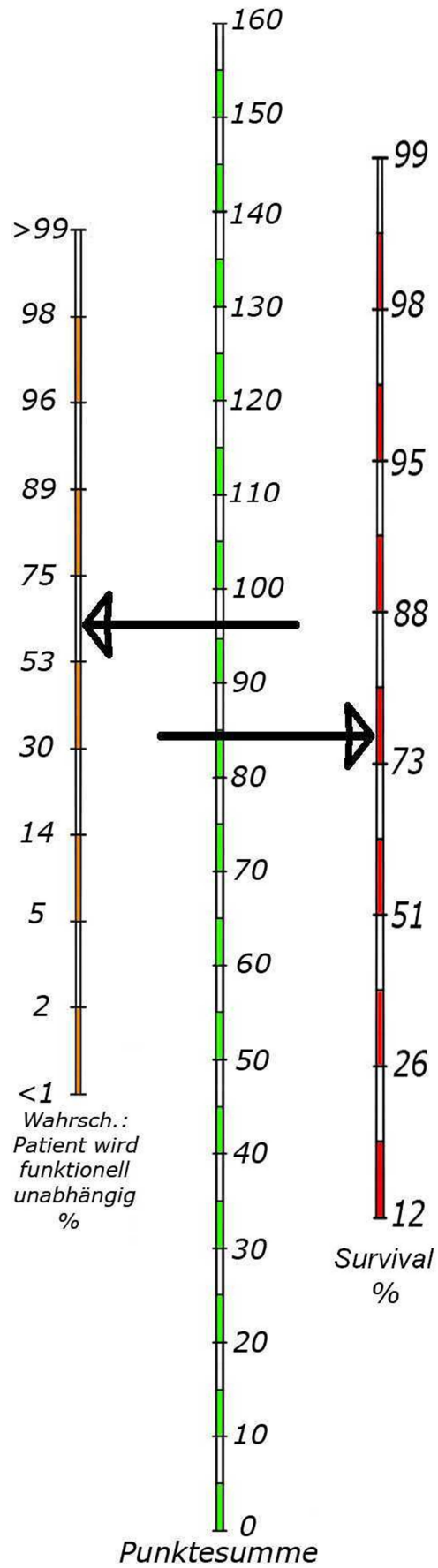
**Abbildung 7:** Parameter des OCSP-Outcome-Modells

Ein neueres Modell, das auf Daten aus dem Register der Stiftung Deutsche-Schlaganfall-Hilfe basiert und das an mehreren 1000 Patienten aus dem Virtual-International-Stroke-Trials Archive VISTA evaluiert wurde, stammt aus Deutschland und wurde 2008 entwickelt.(77) Dieses Modell bezieht sich nur auf den akuten Schlaganfall und nutzt ausschließlich die beiden Faktoren Alter und NIHSS zur Voraussage von Outcome

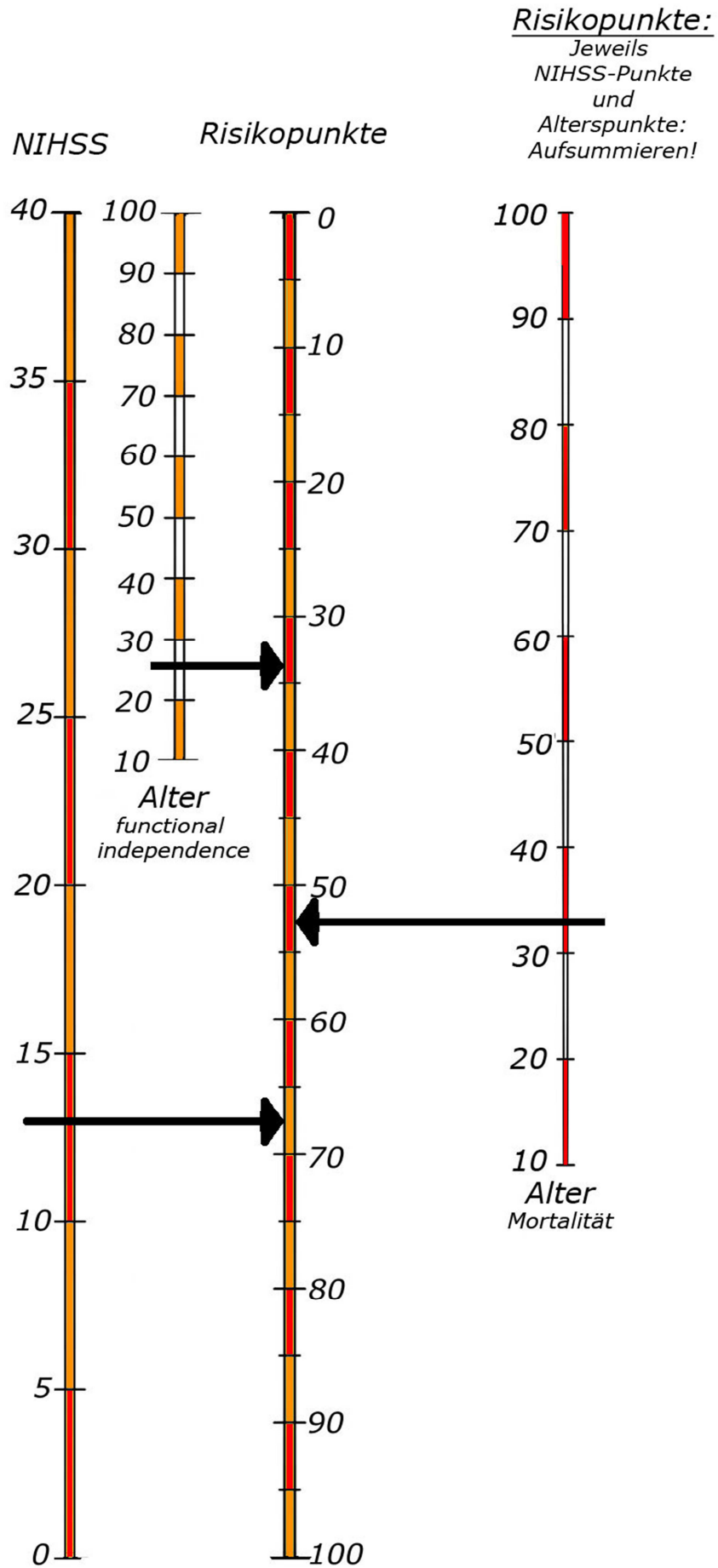
(functional recovery vs. incomplete functional recovery) und Überleben eines Schlaganfallpatienten nach 100 Tagen.(77) Es erreicht bei der Voraussage der funktionellen Wiederherstellung eine AUC von 0,81 bei einem Standardfehler von 0,006 und bei der Voraussage des Überlebens eine AUC von 0,71 bei einem Standardfehler von 0,009. Anders ausgedrückt: 85% der Patienten wurden bei einer Evaluierung des Algorithmus korrekt nach ihrem functional Outcome klassifiziert und knapp 75% korrekt nach ihrem Überleben.(77) „Functional Recovery“ wurde dabei von König et al. als Barthelindex von wenigstens 95 Punkten definiert.(77) Aus dem hier beschriebenen Modell, das die Outcomes anhand logistischer Regression errechnet, wurden durch König et al. Nomogramme erstellt, die dem Alter und der NIHSS der Patienten Punktwerte zuweisen, woraus wiederum Wahrscheinlichkeiten abgeleitet werden können (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9). Ähnliche Nomogramme gibt es auch als Interpretationshilfen für EKGs in Form der EKG-Lineale. Sie erleichtern Ärzten bereits seit Jahren die Interpretation der klinischen Situation und erhöhen dadurch ihre Situational Awareness und verringern Flüchtigkeitsfehler und steigern so wahrscheinlich die Qualität von Behandlungsentscheidungen. Im Gegensatz zum Wert einfacher klinischer Parameter, wie sie in den vorhin beschriebenen Modellen verwendet werden, ist der Wert von bildgebenden Verfahren, also DWI (diffusion weighted imaging), weil CT und transkranielle Dopplersonografie bei ischämischen Schlaganfällen nicht aussagekräftig sind, bei der Voraussage von Schlaganfalloutcomes umstritten.(79) Eine Studie aus Virginia aus dem Jahr 2007, die mehrere Modelle mit klinischen Parametern und DWI-Untersuchungen umfasste, ergab, dass DWI-Untersuchungen Prognosemodelle zwar genauer machen, aber letztlich zu keiner klinisch relevanten Verbesserung der Genauigkeit der Voraussagen über das Outcome eines ischämischen Schlaganfalls führen.(79) Die Modelle, die auf Basis von 382 Fällen aus den Glycin-Antagonisten als Neuroprotektoren (GAIN) - und den Citicholin-Studien entwickelt und anhand der 266 Patienten der Acute Stroke Accurate Prediction Studie (ASAP) evaluiert worden sind, erreichen alle eine AUC um 0,8, wobei die Modelle, die DWI-Untersuchungen einschließen zwischen 0,799 und 0,882 und die ohne DWI-Untersuchungen zwischen 0,758 und 0,867 liegen. Dabei werden durch die evaluierten Modelle „full recovery“ und „nursing home disability/death“ vorausgesagt.(79) Problematisch bei dieser Studie war die Tatsache, dass die beiden Datensätze auf denen die Modelle der Studie beruhen (also die Datensätze der GAIN und der Citicholine Studie) sich hinsichtlich der Schlaganfallschwere deutlich von dem Datensatz der Evaluierungskohorte der ASAP-Studie unterscheiden, weil bei den drei Datensätzen zugrunde liegenden Studien unterschiedliche Einschlusskriterien

angewandt wurden. Da es sich bei der GAIN und der Citicholine-Studie auch um Behandlungsstudien handelte, stellte sich die Frage, ob nicht auch die unterschiedliche Behandlung der Patienten während der beiden Studien einen Einfluss auf die Voraussagegenauigkeit der Outcomes hatte. Dies wird jedoch von den Autoren verneint.<sup>(79)</sup> Des Weiteren soll an dieser Stelle noch angemerkt werden, dass die Outcomeprognose nicht identisch ist mit dem Weg die beste Therapieentscheidung zu treffen, sondern nur einen Teil des Problems abdeckt. Der Wert von Verfahren in der Outcomeprognose sagt deshalb nur begrenzt etwas über ihren Wert in Bezug auf das Treffen von Therapieentscheidungen aus.

Wahrscheinlichkeiten  
für  
Outcomes:



**Abbildung 8:** Outcomeslider nach dem Modell der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe. nach (77). Punktwerte entsprechen Wahrscheinlichkeiten.



**Abbildung 9:** Risikoslider nach dem Modell der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe nach (77). Punktwerte entsprechen Wahrscheinlichkeiten.

## 1.8 Serummarker und der akute ischämische Schlaganfall

Wie bereits im letzten Kapitel gezeigt wurde, sind schon anhand klinischer Parameter wie NIHSS und Alter sehr genaue Aussagen über das Outcome eines ischämischen Schlaganfalls möglich und auch für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens ischämischer Schlaganfälle gibt es bereits sehr genaue Modelle. Vor diesem Hintergrund ist verständlich, dass es schwierig ist die bestehenden Prognose-Werkzeuge z.B. durch die Einbeziehung von Serummarkern noch weiter zu verbessern. Das bestätigte eine Studie aus dem Jahr 2009, die mit 844 Patienten durchgeführt wurde und die die Höhe von

	NIHSS <sup>1</sup>	NIHSS + Copeptin <sup>1</sup>	Outcomeslider Modell <sup>2</sup>	OSCP Modell <sup>3</sup>
Sagt voraus	Functional Outcome nach 90 Tagen			Functional Outcome nach 6 Monaten
AUC	0,75	0,79	0,81	0,84
95% CI AUC	0,70 – 0,80	0,75 – 0,84	0,80 – 0,82*	0,82 – 0,86*
Sagt voraus	Mortalität in 90 Tagen			
AUC	0,85	0,89	0,71	0,87
95% CI AUC	0,78 – 0,91	0,84 – 0,94	0,69 – 0,72*	0,84 – 0,90*
* Berechnet nach Angaben aus zugehörigem Paper				
<sup>1</sup> Entsprechend(81). <sup>2</sup> Entsprechend(77). <sup>3</sup> Entsprechend(76)				

**Tabelle 3:** Vergleich der Kennwerte verschiedener in dieser Arbeit vorgestellter Modelle zur Outcomevoraussage mit den Werten, die das Copeptin-Modell erreicht.

inflammatorischen Markern wie CRP, Interleukin-6, Blutglukose und Zahl der weißen Blutkörperchen zum Outcome in Bezug setzte und dabei eine Voraussagekraft der Serummarker ähnlich der von bereits bekannten diagnostischen Werkzeugen fand.(80) Andererseits zeigte eine Studie aus dem Jahr 2009, die 362 Patienten einschloss, dass es prinzipiell wenigstens für die Mortalität möglich ist mit Hilfe von Serummarkern genauere Prognosen über das Outcome eines Schlaganfalles zu stellen.(81) Laut dieser Studie lässt der Blutspiegel von Copeptin, einem Fragment von Provasopressin, eine Voraussage über das Outcome ischämischer Schlaganfälle zu, die der Genauigkeit der NIHSS vergleichbar ist. In Verbindung mit der NIHSS konnten genaue Voraussagen erreicht werden, die bereits bekannte Modelle übertreffen (siehe Tabelle 3), wobei das functional Outcome anhand der mRS gemessen und eine mRS zwischen 0 und 2 Punkten 90 Tage nach dem Schlaganfall als positives functional Outcome gewertet wurde.(81) In der klinischen Praxis kann man davon ausgehen, dass die Genauigkeit der Modelle, die Serummarker bzw. Skalen nutzen, ähnlich ist und die Entscheidung zwischen den Modellen letztlich auf eine

Entscheidung über die Kosten und die „usability“ der jeweiligen Alternativen hinausläuft und darauf, welches Modell besser in die Abläufe der jeweiligen Klinik passt. Das gilt auch für bildgebende Verfahren wie die DWI. Ein weiteres Anwendungsgebiet von Serummarkermodellen könnten Behandlungsszenarien sein, wo eine zeitaufwendige Anamnese kaum möglich ist, wie z.B. in Krisengebieten oder Entwicklungsländern. Prognose-Modelle, die das klinische Wissen eines ausgebildeten Arztes durch die Auswertung von Laborparametern durch Testkits ersetzen, könnten Therapieplanung und Dokumentation vereinfachen und es auch fachlich nicht perfekt ausgebildetem Personal ermöglichen, die richtige Behandlung einzuleiten. In anderen medizinischen Fachgebieten wurde z.B. durch die Einführung der Teledermatologie erfolgreich bewiesen, dass es möglich ist, Expertenwissen, Behandlungsplanung und Diagnosevorgänge räumlich und zeitlich von der Durchführung und Planung therapeutischer Maßnahmen zu trennen.(82) Hier muss allerdings eingewandt werden, dass heutige Prognoseverfahren wie die NIHSS selbst bei nicht Neurologen mit minimalem Training sehr hohe Interobserver- und Intraobserverreliabilitäten besitzen (83) und dass es kaum vorstellbar ist, einen besser funktionierenden und leichter anwendbaren Ersatz für sie zu finden. Auch haben sich andere Telemedizinprojekte wie Telesurgery (84) trotz hoher Entwicklungsausgaben, hoher Portabilität und weltweiter Anwendbarkeit der Systeme bis heute nicht durchgesetzt. Weiters ist der Bedarf für derartig vereinfachte integrierte Diagnose- und Therapiesysteme besonders im Hinblick auf Schwellenländer kritisch zu hinterfragen. So zeigte eine Studie aus dem Jahr 2008, dass die Mortalität bei ischämischen Schlaganfällen im ersten Monat in Ländern mit hohem Einkommen sogar höher ist als in Ländern mit mittleren oder niedrigen Einkommen (13%-23%) vs. (13%-19%) und dass sich auch die Gesamtmortalität aller Formen von Schlaganfällen betreffend kaum zwischen reichen Ländern mit „guten“ Ärzten und armen Ländern mit „schlechten“ Ärzten unterscheidet (20%-30% in High Income Countries vs. 23%-35% in Low and Middle Income Countries) (85), wobei hier sicher auch andere epidemiologische Zusammenhänge wie die Zusammensetzung des Patientenkollektivs und die Lebensbedingungen in ärmeren Ländern eine Rolle spielen und nicht nur die Qualität von Diagnose und Therapie. Diese Daten implizieren nicht, dass in Entwicklungsländern ischämische Schlaganfälle besser als in reichen Ländern behandelt oder überhaupt auch nur richtig diagnostiziert werden. Interessant ist in diesem Kontext auch, dass die altersadjustierte Inzidenz von Schlaganfällen aller Art in Ländern mit hohem Einkommen mittlerweile bei 85/100.000 – 94/100.000 Personen und in Ländern mit niedrigem Einkommen bei 108/100.000 - 117/100.000 Personen liegt, wobei der Anteil der ischämischen Ereignisse überall ungefähr gleich ist.(85) Selbst geringe

Verbesserungen der Schlaganfalltherapie könnten wegen der großen Patientenzahl folglich viele Leben retten. Abschließend sollte bedacht werden, dass das Problem der Outcome-Prognose bei schlechter Verfügbarkeit medizinischer Ressourcen in Zeiten des Internet und der weltweiten Verbreitung von Computern problemlos und hinreichend zuverlässig durch Outcome-Rechner gelöst werden kann und dass EDV Systeme meist geringere laufende Kosten verursachen als Laboruntersuchungen.

## Methoden

### 1.9 Literaturrecherche

Zur Erstellung dieser Arbeit wurde in den wissenschaftlichen Datenbanken Pubmed, Web of Science und Embase recherchiert. Pubmed ist unter der Internetadresse <http://www.pubmed.gov> erreichbar und wird von der US National Library of Medicine zur Verfügung gestellt. Der Service Embase, dessen Webadresse <http://www.embase.com> ist, wird vom Elsevier Verlag betreut. Beide Datenbanken wurden nach den Keywords „ischemic stroke genetics“, „stroke genetics“, „strokegenetics“, „ischemic stroke AND (cause OR review OR ssri\* OR classes OR genetics OR subtypes)“, „Adrenomedullin“, „PAMP“, „MR-proADM“, „mrproadm“, „Midregional Adrenomedullin“, „proADM(153 – 185)“, „Adrenotensin“, „BACH Mr-proADM“, „SSRI\* stroke“, „BRAHMS Mr-proADM“, „Stroke Austria“, „Stroke Germany“, „Stroke incidence“, „(“hemoglobin a1 c"OR"hba-1c"OR"HBA(1c)") stroke“, „Stroke AHA 2010“ und „Stroke letality“ durchsucht. Des Weiteren wurden die Suchmaschinen von Google und Amazon und der medizinischen Universität Graz verwendet um nach Fachartikeln und Büchern zu suchen. Die so gefunden Artikel, Dokumente, Bücher und Webseiten wurden mit Hilfe der Open Source Literaturverwaltungssoftware Zotero katalogisiert.

### 1.10 Der Sandwichimmunoassay und der BRAHMS-Kryptor

Der Sandwichimmunoassay ist einer der am häufigsten verwendeten Immunoassays und schon seit Ende des letzten Jahrhunderts im Gebrauch. Er wird auch als nonkompetitiver Immunoassay bezeichnet. Seine grundsätzliche Funktionsweise ist wie folgt: Ein Antikörper wird auf eine ortsständige Trägersubstanz aufgebracht und bleibt dort fest verankert zurück. Zu dieser Trägersubstanz wird nun das Antigen hinzugefügt, woraufhin ein Waschschritt erfolgt, bei dem nicht an die an die Trägersubstanz gebundenen Antikörper gebundenes Antigen entfernt wird.(86) Nun wird ein zweiter, markierter und

gegen das Antigen gerichteter Antikörper zu Trägersubstanz und Antigen hinzugefügt, der das Antigen bindet und den auf der Trägersubstanz verankerten Antigen-Antikörper-Komplex markiert. In einem weiteren Waschschrift werden alle nicht an einen Antigen-Antikörper-Komplex gebundenen Marker-Antikörper entfernt. Im BRAHMS-Kryptor, dem Analysegerät, das für unsere MR-proADM-Messungen verwendet wurde, besteht der Marker unter anderem aus einem Europium-Ion, das in einem Molekülkäfig als Kryptat gefangen ist, was seine Reaktionseigenschaften und die quantenmechanischen Eigenschaften seiner Orbitale ändert. Das Europium-Ion wird während des Messvorganges mit Hilfe eines Stickstofflasers, der ein Signal mit 337 nm emittiert, angeregt. Die so im Europium-Ion gespeicherte Energie wird auf ein Akzeptor Molekül, das ursprünglich aus einer Alge stammt, und bei dem es sich um ein Protein handelt, übertragen. Nun können zwei Fälle auftreten: entweder ist der das Markermolekül tragende Antikörper in einem Komplex gebunden oder nicht. Ist er nicht gebunden, emittiert das Europium-Ion ein Signal im Millisekundenbereich bei 620 nm - und damit mit weniger Energie pro Quant als genutzt wurde um es anzuregen - und das Algenprotein ein Signal bei 665 nm im Nanosekundenbereich. Ist der markierte Antikörper in einem Komplex gebunden emittiert das Algenprotein ein Signal mit ebenfalls 665 nm, allerdings liegt die Dauer nun im Mikrosekundenbereich. Aus dem Verhältnis der Intensitäten der kurzen 665 nm Signale im Nanosekundenbereich und der langen im Mikrosekundenbereich und der Signale mit 620 nm Wellenlänge kann die Konzentration von MR-proADM im Analysat berechnet werden.

<u>Interassayvariabilität</u>		<u>Intraassayvariabilität</u>	
<i>Konzentrationsbereich</i>	<i>CV</i>	<i>Konzentrationsbereich</i>	<i>CV</i>
0,2 nmo/L und 0,5 nmo/L	≤ 20 %	0,2 nmo/L und 0,5 nmo/L	≤ 10 %
0,5 nmo/L und 2 nmo/L	≤ 11 %	0,5 nmo/L und 2 nmo/L	< 4 %
2 nmo/L und 6 nmo/L	≤ 10 %	2 nmo/L und 6 nmo/L	< 2 %
> 6 nmo/L	≤ 6 %	> 6 nmo/L	< 0,5 %

**Tabelle 4:** Inter- und Intraassayvariabilitäten des BRAHMS-Kryptor nach (87).

Die Messungen mit dem Brahms Kryptor erfolgen also sowohl zeitaufgelöst als auch abhängig von den aus der Probe emittierten Wellenlängen. Diese Messmethodik bezeichnet man deshalb als TRACE (Time-resolved Amplified Cryptate Emission) Technologie.(87) Die Bestimmung von MR-proADM mit dem Brahms Kryptor setzt Proben

in EDTA-Plasma voraus und dauert ca. 30 Minuten. Die messbaren MR-proADM-Konzentrationen liegen zwischen 0,05 und 100 nmol/l.(87) (für die Interassay- und die Intraassayvariabilität des BRAHMS-Kryptor siehe Tabelle 4).

## 1.11 Patienten

In unserer Studie wurden im Zeitraum vom 24. August 2009 bis 31. Mai 2010 die Daten von 63 Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten, erhoben. Bei 49 von ihnen wurde der MR-proADM-Plasmaspiegel bestimmt. Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei  $69,2 \pm 14,0$  Jahren. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer, bei denen der MR-proADM-Spiegel gemessen worden ist, lag bei  $70,2 \pm 14,7$  Jahren, wobei der jüngste Patient 24 und der älteste Patient 89 Jahre alt war (siehe auch Abbildung 10). Das Geschlechterverhältnis in der gesamten Patientengruppe und unter den Patienten bei denen MR-proADM bestimmt worden ist betrug ca. 1:1. Jeder Patient hatte ein ischämisches Ereignis erlitten, dessen Schweregrad wenigstens Grad 4 auf der NIHSS erreicht hatte ohne bereits neuropsychologisch vorgeschädigt gewesen zu sein, was durch Anwendung der mRS überprüft wurde. Patienten mit einem prämorbidem Punktwert über 1 wurden nicht zur Datenerhebung herangezogen. Patienten wurden weiters aus der Studie ausgeschlossen, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten:

Innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der Schlaganfallsymptomatik:

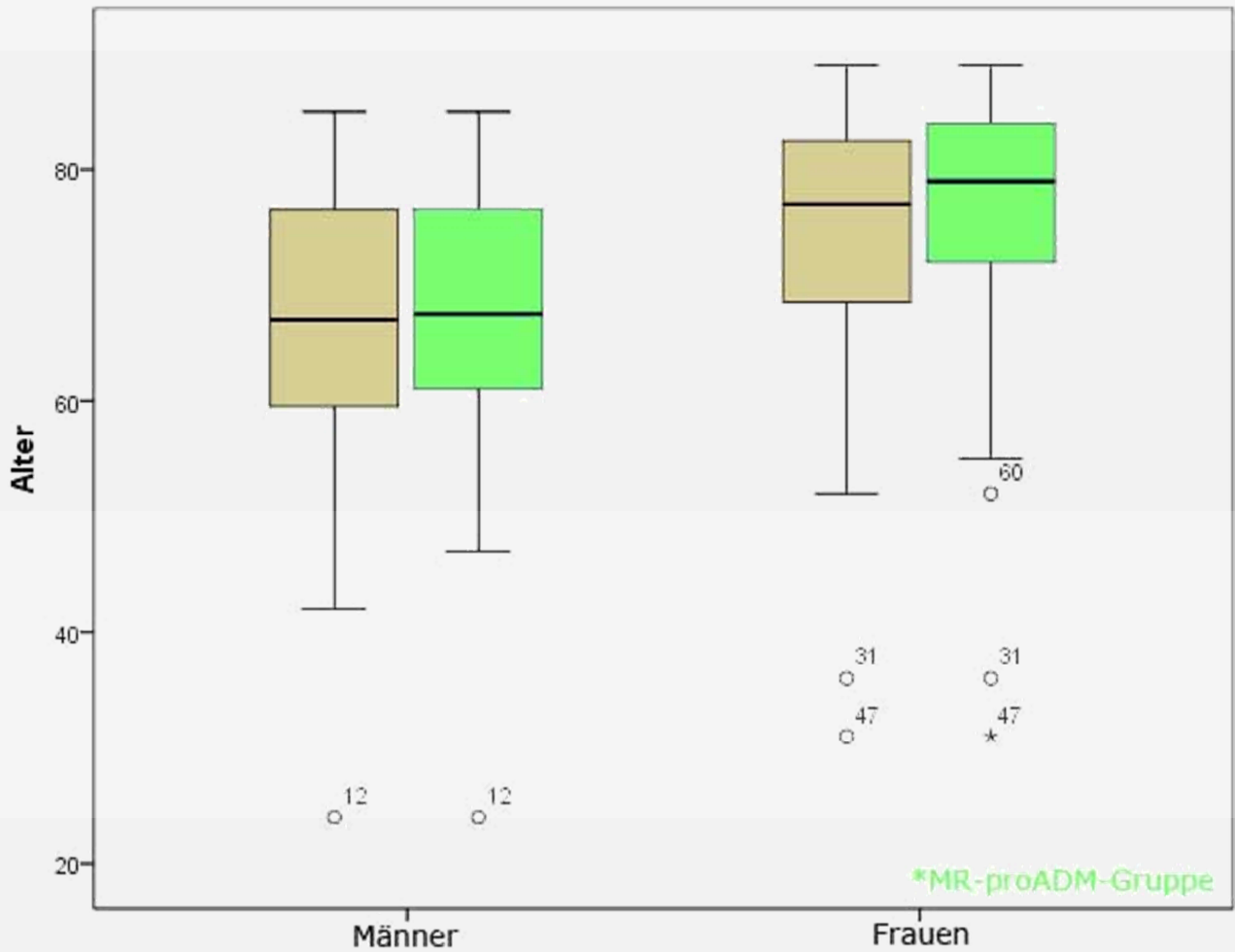
- Mechanische oder chirurgische Rekanalisation einer intrakraniellen Arterie oder der Carotis interna
- Erhöhte Leukozytenzahl
- Zeichen einer Infektion (klinisch oder radiologisch)
- Transfusion von Blut oder seiner Bestandteile

Innerhalb von 4 Wochen vor Auftreten der Schlaganfallsymptomatik:

- Durchführung eines größeren chirurgischen Eingriffes

Vorliegen der folgenden Erkrankungen:

- Kongestive Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III bis IV
- Aktive maligne Prozesse
- Erkrankungen, die eine chronische Hämodialyse erfordern



**Abbildung 10:** Alter der 63 Studienteilnehmer ohne und der 49 mit erfolgter Messung von MR-proADM nach Geschlecht. In der ersten Gruppe lag das mittlere Alter der Männer bei  $65,3 \pm 13,0$ , das der Frauen bei  $73,0 \pm 14,2$  Jahren. In der MR-proADM Gruppe lag das mittlere Alter der Männer bei  $66,4 \pm 2,7$  Jahren, das der Frauen bei  $73,9 \pm 3,1$  Jahren.

Von den 49 Personen mit vorliegendem MR-proADM-Spiegel waren 25 weiblich. Die an der Studie teilnehmenden Männer hatten mit einem NIHSS von 10 im Mittel leichtere Schlaganfälle als die Frauen. Ebenfalls war ihr Durchschnittsalter mit  $66,4 \pm 13,2$  Jahren in der Gruppe der Patienten mit vorliegendem MR-proADM-Spiegel niedriger als das Durchschnittsalter der entsprechenden Frauen mit  $73,88 \pm 15,34$  Jahren. Dementsprechend war schon aufgrund des Zusammenhangs zwischen MR-proADM-Spiegel und Alter zu erwarten, dass die männlichen Teilnehmer dieser Studie einen geringeren durchschnittlichen MR-proADM-Spiegel hatten. Er lag bei ihnen bei  $0,62$  nmol/l im Vergleich zu den  $0,68$  nmol/l der Frauen. Das Outcome der Studienteilnehmer wurde mithilfe der mRS 90 Tage nach Symptomeintritt gemessen (mRS90). Wie sich zeigte, korrelierte das Alter der Patienten mit ihrem Outcome am Tag 90 (vgl. Tabelle 5). Der Korrelationskoeffizient nach Spearman für die Assoziation zwischen Patientenalter und mRS90 betrug  $0,314$  bei einer Signifikanz von  $0,014$  und einem N von 61 bzw.  $0,270$  bei einer Signifikanz von  $0,066$  und einem N von 47 unter den Studienteilnehmern, bei denen der MR-proADM-Spiegel bestimmt worden ist. Die Existenz des Zusammenhangs zwischen Outcome nach einem Schlaganfall und Alter des Opfers war bereits aus der Literatur bekannt. (78) (80)

Alter zu...	mRS90	Barthelindex
Korrelationskoeffizient	0,31	-0,86
Signifikanz( 2 Seit.)	0,01	0,00
Stichprobengröße	61	34

**Tabelle 5:** Korrelationen nach Spearman zwischen Alter und Outcomeparametern.

Weiters wurde bei 18 Patienten eine Lysetherapie durchgeführt, während bei insgesamt 7 eine Einblutung ins Infarktareal erfolgte. Schließlich lag bei 1 Patienten, was 2% der Studienteilnehmer entspricht, ein lacunar syndrome vor, bei 21 (entsprechend 43%) ein total anterior circulation syndrome, bei 23 (also 47%) ein partial anterior circulation syndrome und bei 4 (somit 8%) ein posterior circulation syndrome. Diese Zusammensetzung der Studienpopulation weicht stark von den durchschnittlichen Häufigkeiten ab, die in der Literatur für die einzelnen Syndrome angegeben sind. So rechnet man normalerweise damit, dass 25% der Patienten ein lacunar syndrome erleiden, 10% ein total anterior circulation syndrome, 40% ein partial anterior circulation syndrome

und 25% ein posterior circulation syndrome.(88) Im Laufe der statistischen Untersuchungen zeigte sich, dass wie zu erwarten war ein starker Zusammenhang zwischen dem NIHSS der Studienpopulation und dem Outcome, das anhand des mRS90-Wertes operationalisiert wurde, bestand. Weiters korrelierte das Alter der Patienten mit ihrem Outcome am Tag 90.

### **1.12 Statistische Auswertung mit PASW 18.0**

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte mit Hilfe der Software PASW 18.0.0, die Studenten der Medizinischen Universität Graz als Remote-Version über citrix.meduni-graz.at zur Verfügung gestellt wird. Dabei wurden diverse statistische Verfahren angewendet wie die Korrelationsanalysen nach Spearman und Pearson, die partielle Korrelationsanalyse, die One Factor Anova, der Kolmogorov-Smirnov-Test, der Shapiro-Wilk Test und der T-Test. Auch das arithmetische Mittel wurde mehrfach berechnet. Wo immer in dieser Arbeit vom Mittelwert die Rede ist, ist es gemeint.

### **1.13 Rechtliches**

Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz unter dem Aktenzeichen 19-063 ex 070/8, IRB00002556 genehmigt. Von allen teilnehmenden Patienten wurde sofort oder nach Wiedererlangen einer hinreichenden Aufklärbarkeit/Kommunikationsfähigkeit eine schriftliche Einverständniserklärung über die Studienteilnahme eingeholt.

## Ergebnisse

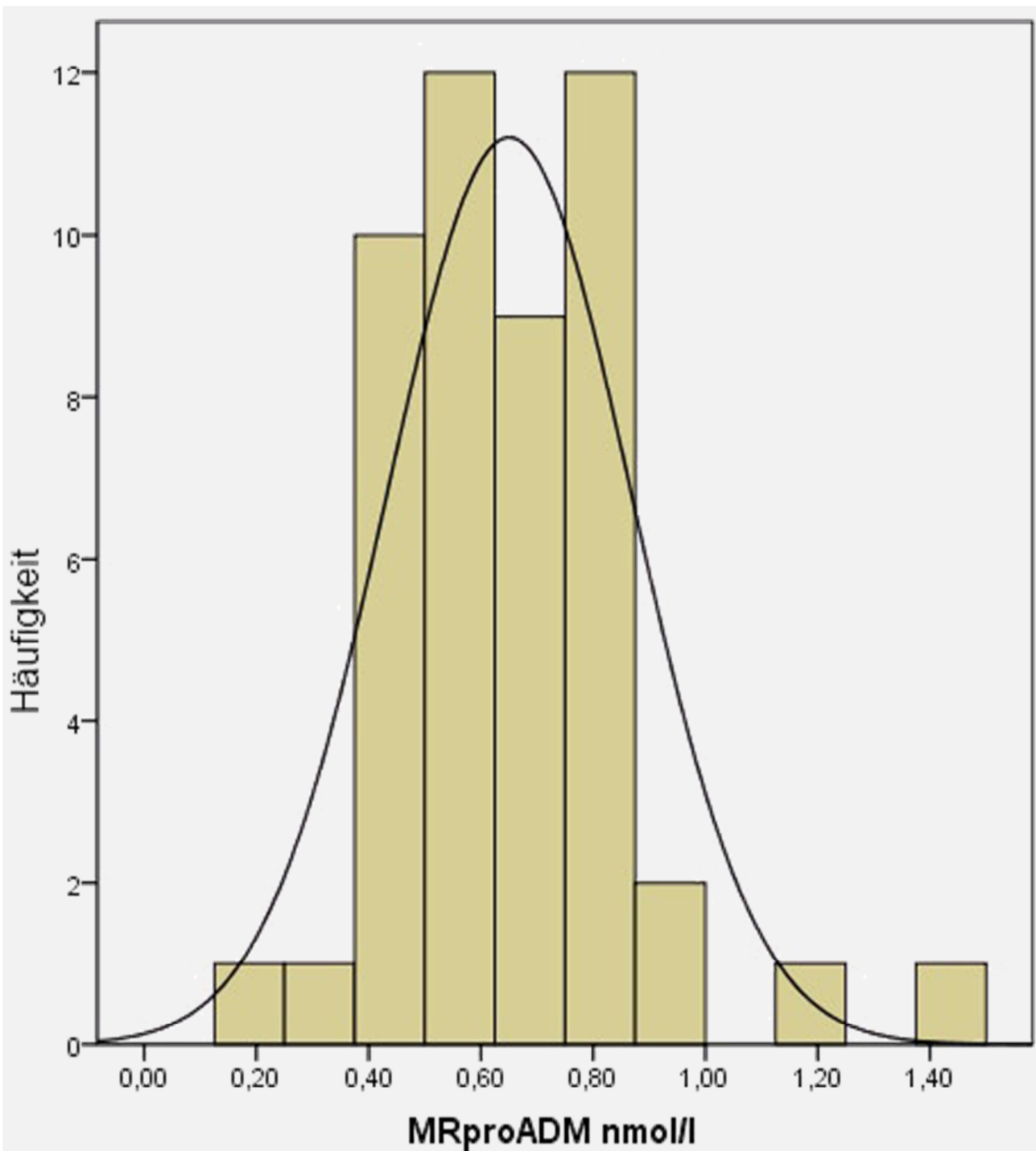
### 1.14 MR-proADM in der Studienpopulation

Die Spiegel von MR-proADM in der Studienpopulation (vgl. Tabelle 7) schwankten zwischen 0,18 nmol/l und 1,49 nmol/l. Wie sich nach Auswertung der entsprechenden Tests zeigte, waren sie für statistische Analysen hinreichend normalverteilt.

Perzentil MR-proADM nmol/l	Gesamt			Normpopulation	Angaben der
		♂	♀	nach (41)	Fa. BRAHMS
5	0,35	0,33	0,24	0,23	
10	0,39	0,43	0,38		
25	0,5	0,52	0,47		
50	0,63	0,62	0,66	0,41	0,39
75	0,77	0,72	0,83		
90	0,87	0,79	1,02		
95	1,05	0,85	1,4	0,64	0,52
Mittelwert±SD	0,65±0,22	0,62±0,13	0,68±0,27	0,46±0,13	
Mittelwert 95% CI	0,59 – 0,71	0,56 – 0,67	0,57 – 0,80		

**Tabelle 6:** Perzentile und Mittelwerte der MR-proADM-Spiegel in der Studienpopulation nach Geschlecht im Vergleich mit den Spiegeln einer gesunden Durchschnittspopulation (Werte aus (41)) und den Angaben der Firma BRAHMS in der Anleitung zum BRAHMS Kryptor (87)).

Der Signifikanzwert der Nullhypothese: „MR-proADM ist nicht Normalverteilt“ beim Shapiro-Wilk-Test lag bei 0,04 weshalb die Hypothese, MR-proADM sei normalverteilt abgewiesen werden hätte müssen. Dem Histogramm der Werte entsprechend konnte aber gezeigt werden, dass eine hinreichende Ähnlichkeit zwischen der Verteilung der MR-proADM-Spiegel und der Normalverteilung vorlag und auch der Einstichproben-Kolmogorov-Smirnov-Test, der normalerweise bei Stichproben mit mehr als 50 Werten angewandt wird, zeigte bei einer Stichprobengröße von 49 keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung in der Stichprobe, sondern ergab eine asymptotische zweiseitige Signifikanz von 0,779 was als Hinweis zugunsten normalverteilter Werte betrachtet wurde. Dementsprechend wurden Verfahren wie beispielsweise der T-Test, der eine Normalverteilung der Werte voraussetzt, angewandt. Seine Durchführung ergab, dass der mittlere MR-proADM-Spiegel bei Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten, mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% zwischen 0,59 nmol/l und 0,71 nmol/l liegt,



**Abbildung 11:** Histogramm der MR-proADM-Spiegel in der Studienpopulation.

womit er dem Einstichproben T-Test entsprechend nicht signifikant über 0,64 nmol/l (41), der 95. Perzentile der labormedizinischen Referenztable für Normalpersonen liegt, jedoch ihren Mittelwert von 0,41 nmol/l und die 0,52 nmol/l, die in der Anleitung zum BRAHMS Kryptor als 95% Perzentil der Normalpopulation angegeben werden (87) und die auf einer geringeren Stichprobengröße beruhen als die Werte aus (41) (vgl. Tabelle 6) mit einem Signifikanzniveau kleiner 0,001 überschreitet. Hierzu muss angemerkt werden,

Spannweite	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD	95% Perzentil	Einheit
1,31	0,18	1,49	0,65 ± 0,22	1,05	nmol/l

**Tabelle 7:** Statistische Kennwerte des MR-proADM-Spiegels in der Studienpopulation, 49 Messwerte.

dass diese Werte an einer Population mit einer anderen Altersstruktur als in dieser Studie bestimmt wurden und dass zwischen verschiedenen Stichproben selbstverständlich immer Schwankungen in den Messgrößen auftreten. Die Höhe der in dieser Studie gemessenen MR-proADM-Spiegel im Vergleich mit bereits bekannten Werten ist trotzdem beeindruckend. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass

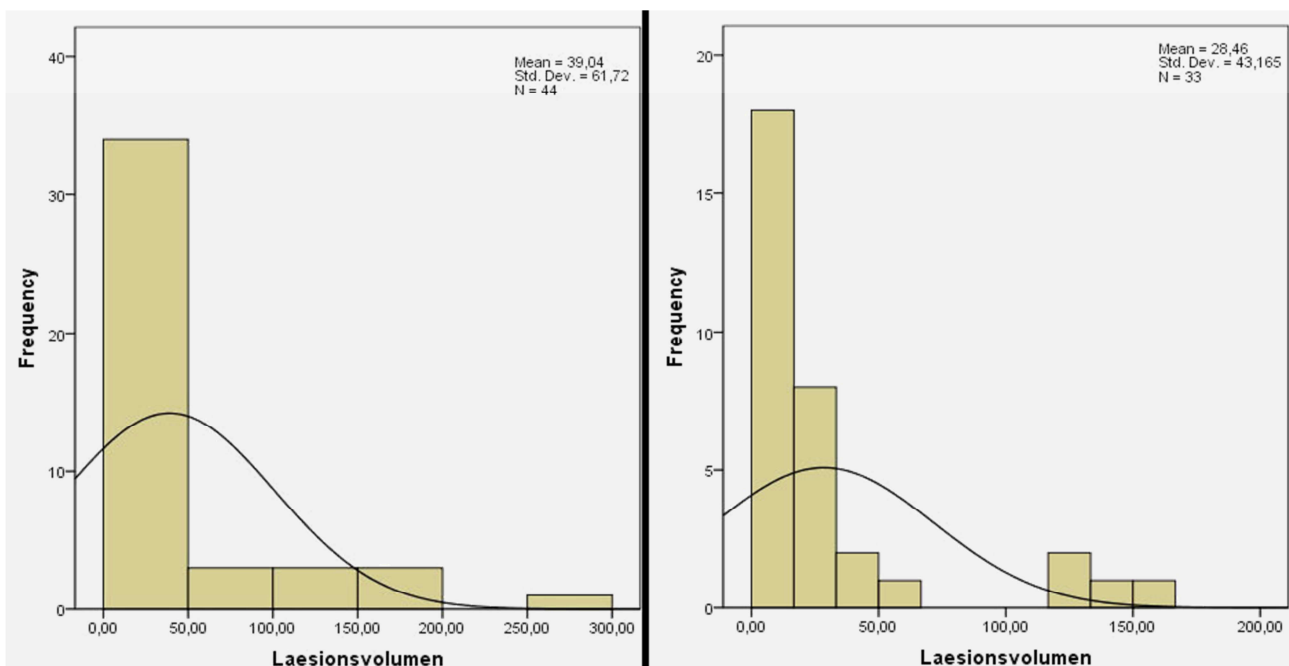
MR-proADM-Spiegel	Alter <sup>1</sup>	BMI <sup>14</sup>	Alter <sup>2</sup>	BMI <sup>2</sup>	Alter <sup>13</sup>	BMI <sup>13</sup>
Korrelationskoeffizient	0,51	-0,06	0,48	0,33	0,32	0,32
Signifikanz(2 seit.)	0,00	0,68 <sup>4</sup>	0,00	0,047	0,00	0,00
Stichprobengröße	49	47	49	47	1228	1228

**Tabelle 8:** Zusammenhang zwischen MR-proADM-Spiegel, Alter und BMI. Korrelationskoeffizienten <sup>1</sup> nach Pearson und <sup>2</sup> nach Spearman. Mit <sup>3</sup> markierte Tabellenspalten wurden aus (41) übernommen. Mit <sup>4</sup> markierte Korrelationen waren nicht signifikant.

Personen, die ischämische Schlaganfälle erlitten haben, oder erleiden werden, höhere MR-proADM-Spiegel aufweisen als die Normalbevölkerung. Eine nähere Untersuchung dieses Zusammenhangs wäre folglich nötig. Die aus den Studiendaten errechnete Standardabweichung der MR-proADM-Spiegel lag bei 0,22 nmol/l. Das 95% Perzentil der in dieser Arbeit beschriebenen Patienten mit ischämischem Schlaganfall lag bei 1,05 nmol/l (vgl. Tabelle 6). Bereits aus der Literatur bekannt waren die Assoziationen zwischen MR-proADM und Alter und BMI, die in dieser Arbeit repliziert werden konnten. Das Alter betreffend fiel die Assoziation deutlich stärker aus als bei Smith et al.(41), beim Body-Mass-Index hingegen war sie geringer als erwartet (vgl. Tabelle 8). Im Gegensatz zu (41) fand sich in dieser Studie keine Korrelation zwischen C-reaktivem-Protein und MR-proADM-Plasmaspiegel. Eine Zusammenfassung der statistischen Kennwerte der MR-proADM-Spiegel der Studienpopulation enthält Tabelle 7.

## 1.15 Auswertung der Magnetresonanzuntersuchung

Zur Messung der Läsionsgrößen wurden aus den vorliegenden Dicom-Dateien der Magnetresonanzuntersuchungen mit Hilfe des Programms Xexplorer die vorliegenden diffusionsgewichteten Transversal-Sequenzen des Gehirnschädels exportiert. Anschließend wurde mit der Software Displmage eine ROI-Analyse durchgeführt und das Ausmaß der Läsionen in den verschiedenen Schnittebenen vermessen. Schließlich wurde hieraus mit derselben Software ihr Volumen errechnet. Insgesamt konnten so 44 Datensätze ausgewertet werden. Bei den 33 Fällen, bei denen sowohl eine MRT-Untersuchung durchgeführt worden war als auch der MR-proADM-Spiegel bestimmt worden ist, zeigte



**Abbildung 12:** Histogramm der mit Hilfe einer MRT-Untersuchung bestimmten ischämischen Läsionsvolumina der Patienten. Links: Gesamtkollektiv, Rechts: MR-proADM-Gruppe.

sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Parametern Läsionsvolumen und MR-proADM-Plasmaspiegel (Spearman's Rho 0,231 bei Signifikanz 0,197 und N=33). Es zeigt sich weiters auch in der Gesamtgruppe kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Volumen der Läsionen, die sie erlitten hatten (Spearman's Rho -0,028 bei Signifikanz 0,854, N=44). Schließlich fand sich auch kein Zusammenhang zwischen CRP-Spiegel im Blut und Läsionsvolumen (Spearman's Rho -0,089 bei Signifikanz 0,592 und N=39). Interessant war auch, dass die Läsionsvolumina der Studiengruppe eindeutig nicht normalverteilt waren (vgl. Abbildung 12).

Wie zu erwarten war (90) fanden sich in dem im Zuge der Studie erhobenen Datenmaterial

aber deutliche und hochsignifikante Korrelationen zwischen Läsionsvolumen und Schlaganfallschwere und Outcome am Tag 90 (vgl. Tabelle 9).

Korrelation Läsionsvolumen	NIHSS	mRS90
Spearman's rho	0,63	0,54
Sig.	<0,001	<0,001
<i>N</i>	44	43

**Tabelle 9:** Korrelationen zwischen Läsionsvolumen, symptomatischer Schlaganfallschwere und Outcome.

### 1.16 Auswertung des Body-Mass-Index

Wie bereits aus der Literatur bekannt war (41) besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen MR-proADM-Spiegel und Body-Mass-Index. Deshalb wurde im Zuge dieser Studie der Body-Mass-Index der Patienten im Zeitraum des Schlaganfalls aus den in den Datenbanken der KAGES vorliegenden „Screening-Bögen auf Ernährungsrisiken und Mangelernährung“, die standardmäßig bei Schlaganfallpatienten durchgeführt werden, erhoben. Es fand sich keine signifikante Assoziation des Body-Mass-Index mit den Variablen NIHSS bei Aufnahme, mRS90, CRP-Spiegel und Alter der Patienten.

## 1.17 MR-proADM, Schlaganfallschwere und Outcome

In dieser Studie fand sich keine signifikante Korrelation zwischen Höhe der MR-proADM-Spiegel im Plasma der Studienteilnehmer und der Schlaganfallschwere anhand der NIHSS. Es zeigte sich auch keine Assoziation zwischen MR-proADM-Spiegel und den Outcomes anhand der mRS am Tag 90 nach Auftreten der Schlaganfallsymptomatik. Der statistische Zusammenhang zwischen beiden Parametern verschwand nach Korrektur für das mit dem MR-proADM-Spiegel assoziierte Alter der Patienten (vgl. Tabelle 10).

Korrelation MR-pro-ADM	NIHSS	mRS90	mRS90*
Spearman's rho	0,17	0,29	0,148*
Sig.	0,26	0,05	0,326*
N	49	47	44*

\* Korrelation nach Korrektur für Patientenalter

**Tabelle 10:** Korrelation zwischen MR-proADM-Spiegel, Schlaganfallschwere und Outcome.

Trotzdem lag der Mittelwert der MR-proADM-Spiegel der Patienten mit einem schlechten Outcome am Tag 90 signifikant höher, wobei „schlechtes Outcome“ als mRS-Wert größer 3 definiert wurde, was als ein Hinweis auf einen negativen Effekt hoher MR-proADM-

Kennwerte Outcomegruppen	T-Test	ANOVA
Sig.	0,02	0,02
Mittelwertdifferenz nmol/l	0,14	Ja
Mittelwertdifferenz 95% CI	0,025 – 0,26	

**Tabelle 11:** Wie sich zeigte war der Mittelwert der MR-proADM-Spiegel der Patienten mit schlechtem Outcome (mRS90 > 3) im Schnitt um 0,14 nmol/l höher als der der Patienten mit gutem Outcome (mRS90 ≤ 3). Die Gruppe mit gutem Outcome enthielt 23 Patienten. Die Gruppe mit schlechtem Outcome enthielt 26 Patienten. Die Mittelwertdifferenz erreichte Signifikanz auf 2% Niveau.

Spiegel nach Auftreten eines Schlaganfalls gewertet werden kann. (vgl. dazu Tabelle 11) Aufgrund der unbekanntenen Verteilung der Lebensalter in der MR-proADM-Gruppe konnte nicht überprüft werden, ob sich die beiden Outcomegruppen signifikant in ihren durchschnittlichen Lebensaltern unterscheiden, es liegt aber eine Differenz der

arithmetischen Mittelwerte der Alter der beiden Patientengruppen von 8,21 Jahren vor (vgl. dazu Tabelle 12). Das macht es unmöglich die Bedeutung der Assoziation von MR-proADM und Lebensalter für die Signifikanz des Unterschiedes der Mittelwerte der MR-proADM-Spiegel in den beiden Outcomegruppen einzuschätzen. Zudem steht die Normalverteilung der MR-proADM-Spiegel nicht zweifelsfrei fest, was die statistische Auswertung erschwert und die Ergebnisse weniger zuverlässig macht und auch die beiden Outcomegruppen für sich genommen sind sehr klein (23 Personen hatten ein gutes, 26 Personen hatten ein schlechtes Outcome).

Kennwerte Outcomegruppen	Arithm. Mittel
Mittelwertdifferenz (Jahre)	8,21

**Tabelle 12:** Unterschied der arithmetischen Mittel der Alter der Patienten mit erfolgter MR-proADM-Bestimmung mit gutem und der mit schlechtem Outcome an Tag 90. Die 23 Studienteilnehmer mit gutem Outcome waren im Schnitt um 8,21 Jahre jünger als die 26 Studienteilnehmer mit schlechtem Outcome.

## Diskussion und Ausblick

Bei der Analyse der während dieser Studie erhobenen Daten fielen die deutlich erhöhten MR-proADM-Spiegel der Schlaganfallpatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung auf. Es drängt sich folglich die Frage auf, inwieweit es sich dabei um eine Folge der Schlaganfälle, einen unabhängigen Risikofaktor, oder eine Folgeerscheinung anderer Risikofaktoren, die zum ischämischen Schlaganfall führen, handelt. Da Patienten mit einem atherosklerotisch geschädigten Gefäßsystem erhöhte Konzentrationen von Adrenomedullin haben (54) ist zumindest damit zu rechnen, dass im menschlichen Körper Prozesse existieren, die den MR-proADM-Spiegel erhöhen und gleichzeitig zu einem gesteigerten Risiko für den ischämischen Schlaganfall führen. Auch das Fehlen einer Assoziation zwischen Schlaganfallschwere und MR-proADM-Spiegel, wie es in dieser Arbeit der Fall war, deutet darauf hin, dass die MR-proADM-Spiegel bei Schlaganfallpatienten aufgrund von Vorgängen, die mit der Entstehung des Schlaganfalls in Verbindung stehen, erhöht sind und dass die Erhöhung von MR-proADM keine Folge des Schlaganfalls ist. Dafür, dass ein erhöhter MR-proADM-Spiegel ein Risikoindikator für einen ischämischen Schlaganfall sein könnte, spricht auch folgendes Argument: Der MR-proADM-Spiegel steigt gleichsinnig mit diastolischem und systolischem Blutdruck und Alter einer Person an.(41) Alle 3 Parameter sind unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen Ereignisses. Es sollte deshalb geprüft werden ob und inwieweit ein erhöhter MR-proADM-Spiegel mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einhergeht und welche pathophysiologischen Mechanismen diesem erhöhten Risiko zugrunde liegen. Dazu müssten größere Kohorten untersucht werden. Jedenfalls in den Datenbanken Pubmed und Embase ist ein solches Projekt bis heute nicht vermerkt worden. Während der Erstellung dieser Arbeit stand auch die Hypothese zur Debatte, ob ein erhöhter MR-proADM-Spiegel nicht protektiv bei einem Schlaganfall wirken würde, nachdem Adrenomedullin unter manchen Umständen eine neuroprotektive Wirkung entfaltet.(33) (89) Sie stellte sich aber als falsch heraus. Bei weitem interessanter als diese Überlegungen ist die Korrelation zwischen dem MR-proADM-Spiegel und dem Lebensalter der Teilnehmer dieser Studie, die auch in der Normalpopulation vorhanden ist (41) und die unter Umständen bedeutet, dass MR-proADM als Surrogat-Marker für das biologische Alter eines Menschen bzw. für das Altern bestimmter seiner Funktionssysteme – wie beispielsweise des kardiovaskulären Systems - geeignet ist. Es sind zwar bereits mehrere Altersmarker biologischer Funktionssysteme wie CRP, Interleukine, HDL, LDL, HbA1c, AGEs (advanced glycation end products) und Blutdruck bekannt, die eine Voraussage, ob

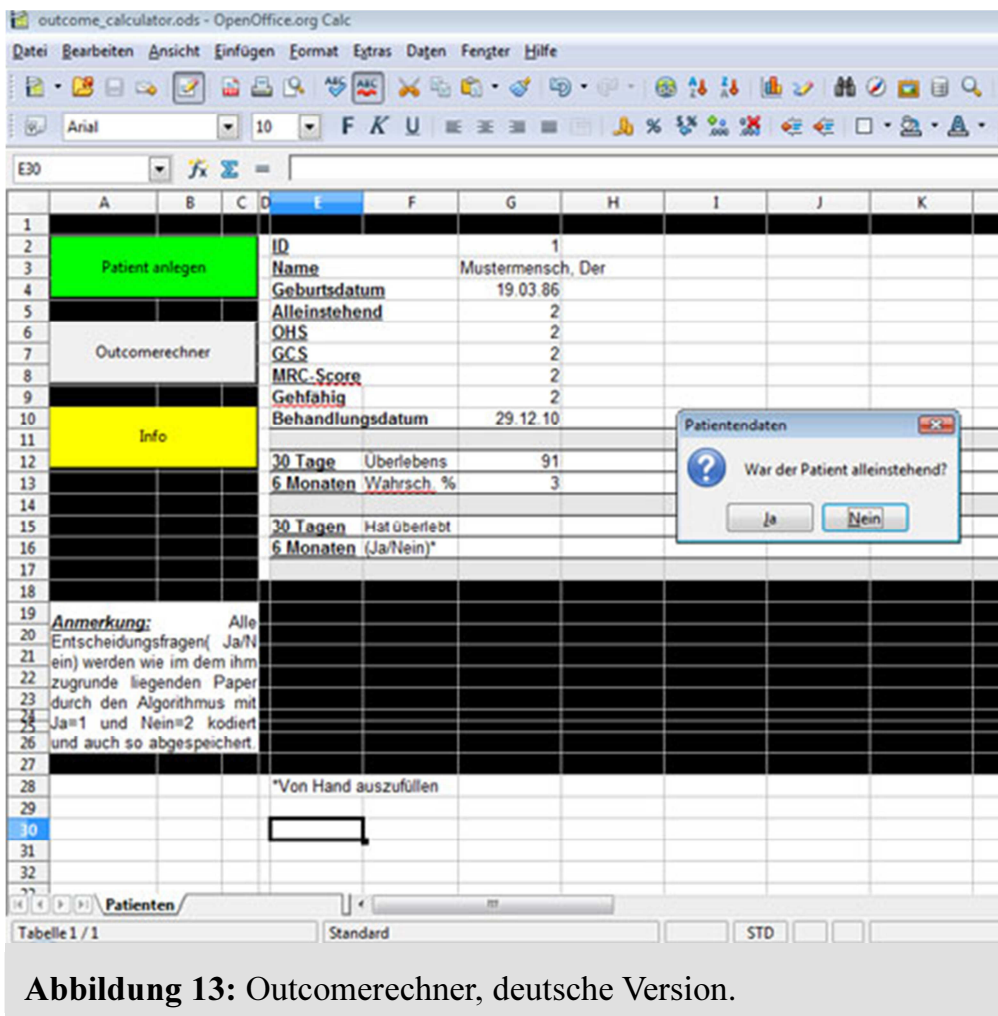
ein gefährliches oder tödliches Ereignis bevorsteht, ermöglichen und es wurden auch schon Modelle entwickelt, die das biologische Lebensalter einer Person in Form einer Zahl messbar machen sollen - ein Beispiel dafür ist das von Nakamura et al. aus dem Jahr 2007 (91), das einen Altersquotienten auf Basis des FEV<sub>1</sub>, des Hämatokrit, des systolischen Blutdrucks, des Albumingehalts im Blut und des Harn-Stickstoffs berechnet - das Phänomen Altern ist durch sie aber bei Weitem noch nicht umfassend quantitativ erfasst. Die Etablierung von MR-proADM als weiteren Parameter, der die Rate und den Fortschritt des mit dem Altern verbundenen körperlichen Verfalls widerspiegelt, könnte helfen die pathophysiologischen Grundlagen des Alterns aufzuklären und seine Rate zu verlangsamen, was die maximale oder die gesunde Lebensdauer verlängern könnte. Selbstverständlich würde zumindest zweites den Umgang mit degenerativen Erkrankungen wie dem ischämischen Schlaganfall revolutionieren, weil dadurch bei vielen Menschen verhindert werden würde, dass überhaupt ein ischämischer Schaden im Gehirn entsteht, der therapiert werden müsste. Um als Biomarker für das biologische Alter einer Person geeignet zu sein, muss ein Parameter wenigstens folgende 4 Bedingungen (nach (91)) erfüllen:

1. Signifikante Korrelation zwischen Alter und Biomarker in verschiedenen Bevölkerungsschichten und Altersgruppen.
2. Signifikante Veränderung des Biomarkers mit dem Lebensalter im zeitlichen Längsschnitt, wobei die gefundenen Veränderungen im Einklang zu Bedingung 1. stehen.
3. Signifikante Stabilität der Unterschiede in Ausprägung des Biomarkers zwischen verschiedenen Individuen.
4. Die Rate der altersabhängigen Veränderung des Biomarkers sollte sich idealerweise proportional zum Unterschied zwischen den Lebensspannen des Menschen und der ihm nah verwandter Modellorganismen verhalten.

Für MR-proADM muss noch evaluiert werden, ob es sie erfüllen kann. In Bezug auf das Modell von (91) muss abschließend noch angemerkt werden, dass die Korrelation zwischen Alter und MR-proADM-Spiegel kleiner wird, wenn man für andere Faktoren wie Blutdruck oder Nierenfunktion korrigiert.(41) Ohne weitere Untersuchungen kann trotzdem nicht entschieden werden, ob MR-proADM für die Altersforschung geeignet ist.

# Der Outcome-Rechner

Da sich während des Schreibens dieser Arbeit immer wieder die Frage gestellt hat, wie es möglich ist, das Outcome eines Schlaganfallopfers ohne großen Aufwand vorherzusagen, hat der Autor dieser Diplomarbeit den Algorithmus des Oxfordshire Community Stroke Project aus Kapitel 1.7 für OpenOffice umgesetzt. Es existiert sowohl eine deutsche als auch eine englische Version der hierzu erstellten Software (siehe Abbildung 13 und Abbildung 14 und Anhang).



Sie kann als Outcomerechner ohne Patientenverwaltung verwendet werden, ist aber trotzdem mit einer Funktion zur Patientenverwaltung ausgerüstet, die Kennwerte, Namen, Geburtsdatum, Prognose für 30 Tage und Prognose für 6 Monate mitsamt fortlaufender ID in einem .ods File abspeichert.

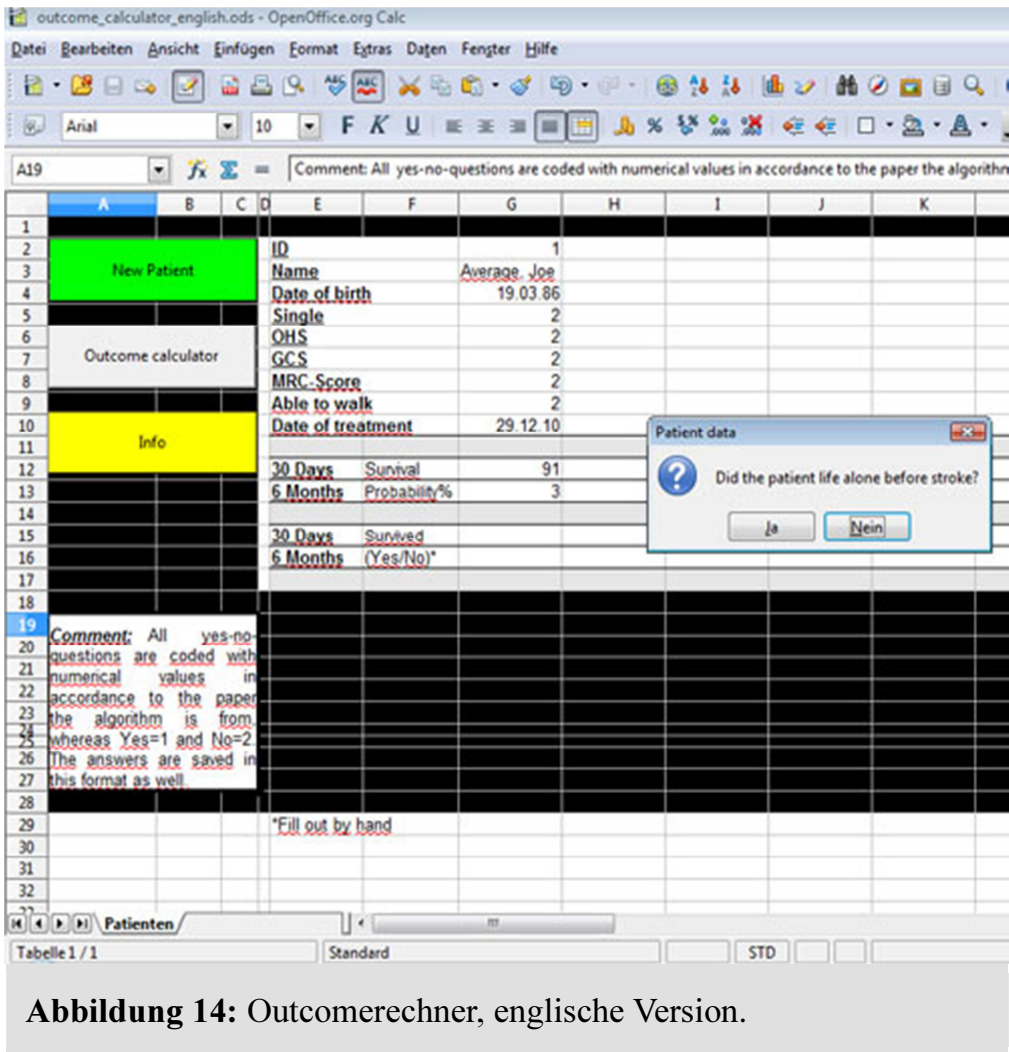


Abbildung 14: Outcomerechner, englische Version.

Beide Versionen sind mit OpenOffice ab Version 3.1.1 kompatibel und unterstehen der GNU Public License in der Version 3. Sie dienen nur wissenschaftlichen Zwecken und sind nicht zur Verwendung an Patienten zugelassen.

## Literaturverzeichnis

1. WHO | The top 10 causes of death [Internet]. [quoted 2010 Sep 2]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>
2. Internet Stroke Center. Washington University School of Medicine. [quoted 2011 Sep 5]; Available from: <http://www.strokecenter.org/patients/stats.htm>
3. Vosko MR, Gruber F, Schnabl S, Ransmayr G. Ischemic stroke in the elderly-analysis of the Austrian Stroke Unit Registry. *Wien Med Wochenschr* 2008; 58: 458–63
4. WRITING GROUP MEMBERS und Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al., on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics--2010 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2009;121(7):e46-e215.
5. Hong K-S, Saver JL, Kang D-W, Bae H-J, Yu K-H, Koo J, u. a. Years of optimum health lost due to complications after acute ischemic stroke: disability-adjusted life-years analysis. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):1758-1765.
6. Brainin M, Dachenhausen A, Steiner M. Epidemiologie des Schlaganfalls. *Wien Med Wochenschr*. 2003;153(1-2):3-5.
7. Meretoja A, Kaste M, Roine RO, Juntunen M, Linna M, Hillbom M, Marttila R, Eirilä T, Rissanen A, Sivenius J, Häkkinen U. Direct costs of patients with stroke can be continuously monitored on a national level: performance, effectiveness, and Costs of Treatment episodes in Stroke (PERFECT Stroke) Database in Finland. *Stroke*. 2011 Jul;42(7):2007-12. Epub 2011 Apr 28.
8. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke*. 2006 May;37(5):1179-1183.
9. Statistics EA Ph.D.; Brian L. Rostron, Ph.D.; and Betzaida Tejada-Vera, B.S., Division of Vital. United States Life Tables, 2005. National Vital Statistics Reports [Internet]. 2010 Mar 3;58(10). Available from: [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr58/nvsr58\\_10.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr58/nvsr58_10.pdf)
10. Kelly-Hayes M. Influence of age and health behaviors on stroke risk: lessons from longitudinal studies. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Oct;58 Suppl 2:S325-328.
11. P. U. Heuschmann, die Deutsche Schlaganfall Gesellschaft sowie die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland - Frequency and Care of Stroke in Germany [Internet]. 2010 Dec 28; Available from: <https://www.thieme-connect.de/ejournals/kooperation/81/1288704454627.pdf>

12. Statistisches Bundesamt Deutschland - Bevölkerungsstand [Internet]. [quoted 2010 Dec 28]; Available from: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigat ion/Statistiken/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsstand.psm1>
13. Deutsches Ärzteblatt: Archiv „Die Schlaganfallzahlen bis zum Jahr 2050“ (27.06.2008) [Internet]. [quoted 2010 Dec 28]; Available from: <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=60665>
14. Ringelstein R, Nabavi D. Der ischämische Schlaganfall: Eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Kohlhammer; 2007. - Google Bücher [Internet]. [quoted 2010 Dec 28]; Available from: [http://books.google.de/books?id=odWOd0ZUA2UC&pg=PA51&lpg=PA51&d q=isch%C3%A4mische+schlaganf%C3%A4lle+inzidenz+100000&source=bl &ots=\\_EyuLJHLbY&sig=BKH58Auphk6cwa4DKtuNbAGmAYY&hl=de&ei=wz QaTazAlcql8QOqt- ixBw&sa=X&oi=book\\_result&ct=result&resnum=3&ved=0CCkQ6AEwAg#v= onepage&q&f=false](http://books.google.de/books?id=odWOd0ZUA2UC&pg=PA51&lpg=PA51&d q=isch%C3%A4mische+schlaganf%C3%A4lle+inzidenz+100000&source=bl &ots=_EyuLJHLbY&sig=BKH58Auphk6cwa4DKtuNbAGmAYY&hl=de&ei=wz QaTazAlcql8QOqt- ixBw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=3&ved=0CCkQ6AEwAg#v= onepage&q&f=false)
15. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989 July;20(7):864-870.
16. Kasner SE, Chalela JA, Luciano JM, Cucchiara BL, Raps EC, McGarvey ML, et al. Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records. *Stroke*. 1999 Aug;30(8):1534-1537.
17. NIH Stroke Scale (Booklet) (1448 kb) [Internet]. 2010 Dec 28; Available from: [http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH\\_Stroke\\_Scale\\_Booklet.pdf](http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf)
18. Josephson SA, Hills NK, Johnston SC. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. *Cerebrovasc. Dis*. 2006;22(5-6):389-395.
19. Hills NK, Josephson SA, Lyden PD, Johnston SC. Is the NIHSS certification process too lenient? *Cerebrovasc. Dis*. 2009;27(5):426-432.
20. Muir KW, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KR. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke*. 1996 Oct;27(10):1817-1820.
21. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999 July 13;53(1):126-131.
22. Meyer BC, Lyden PD. The modified National Institutes of Health Stroke Scale: its time has come. *Int J Stroke*. 2009 Aug;4(4):267-273.
23. Sato S, Toyoda K, Uehara T, Toratani N, Yokota C, Moriwaki H, et al. Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology*. 2008 June 10;70(24 Pt 2):2371-

2377.

24. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review. *Stroke*. 2009 Oct;40(10):3393-3395.
25. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957 May;2(5):200-215.
26. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Exploring the reliability of the modified rankin scale. *Stroke*. 2009 March;40(3):762-766.
27. Quinn TJ, Lees KR, Hardemark H-G, Dawson J, Walters MR. Initial experience of a digital training resource for modified Rankin scale assessment in clinical trials. *Stroke*. 2007 Aug;38(8):2257-2261.
28. Gumusel B, Chang JK, Hyman A, Lipton H. Adrenotensin: an ADM gene product with the opposite effects of ADM. *Life Sci*. 1995;57(8):PL87-90.
29. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin. Chem*. 2005 Oct;51(10):1823-1829.
30. Beltowski J, Jamroz A. Adrenomedullin--what do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol*. 2004 Feb;56(1):5-27.
31. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, Kitamura K, et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1994 Aug 30;203(1):631-639.
32. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides*. 2004 Aug;25(8):1369-1372.
33. Chaung WW, Wu R, Ji Y, Wang Z, Dong W, Cheyuo C, Qi L, Qiang X, Wang H, Wang P. Peripheral administration of human adrenomedullin and its binding protein attenuates stroke-induced apoptosis and brain injury in rats. *Mol Med*. 2011 Jun 17. doi: 10.2119/molmed.2010.00104. [Epub ahead of print]
34. Martínez A, Hodge DL, Garayoa M, Young HA, Cuttitta F. Alternative splicing of the proadrenomedullin gene results in differential expression of gene products. *J. Mol. Endocrinol*. 2001 Aug;27(1):31-41.
35. López J, Cuesta N, Martínez A, Montuenga L, Cuttitta F. Proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP) immunoreactivity in vertebrate juxtaglomerular granular cells identified by both light and electron microscopy. *Gen. Comp. Endocrinol*. 1999 Nov;116(2):192-203.
36. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010 Mai 11;55(19):2062-2076.

37. Maeder MT, Brutsche MH, Arenja N, Socrates T, Reiter M, Meissner J, et al. Biomarkers and Peak Oxygen Uptake in Patients with Chronic Lung Disease. *Respiration*. 2010;80(6):543-52. Epub 2010 Jul 17.
38. Koch L, Dabek MT, Frommhold D, Poeschl J. Stable Precursor Fragments of Vasoactive Peptides in Umbilical Cord Blood of Term and Preterm Infants. *Horm Res Paediatr*. 2011 Sep 2. [Epub ahead of print]
39. Kucukosmanoglu E, Keskin O, Karcin M, Cekmen M, Balat A. Plasma adrenomedullin levels in children with asthma: Any relation with atopic dermatitis? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011 Sep 1. [Epub ahead of print]
40. Bhandari SS, Davies JE, Struck J, Ng LL. The midregional portion of proadrenomedullin is an independent predictor of left ventricular mass index in hypertension. *Metab. Clin. Exp*. 2010 Jan;59(1):7-13.
41. Smith JG, Newton-Cheh C, Hedblad B, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Distribution and correlates of midregional proadrenomedullin in the general population. *Clin. Chem*. 2009 Aug;55(8):1593-1595.
42. Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Adrenomedullin and PAMP: discovery, structures, and cardiovascular functions. *Microsc. Res. Tech*. 2002 Apr 1;57(1):3-13.
43. Kita T, Suzuki Y, Kitamura K.. Hemodynamic and hormonal effects of exogenous adrenomedullin administration in humans and relationship to insulin resistance. *Hypertens Res*. 2010 Apr;33(4):314-9. Epub 2010 Jan 22.
44. Hosomi N, Ohyama H, Takahashi T, Shinomiya K, Naya T, Ban CR, et al. Plasma adrenomedullin and carotid atherosclerosis in atherothrombotic ischemic stroke. *J. Hypertens*. 2004 Oct;22(10):1945-1951.
45. Nishida H, Horio T, Suzuki Y, Iwashima Y, Kamide K, Kangawa K, et al. Plasma adrenomedullin as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk patients: comparison with C-reactive protein and adiponectin. *Peptides*. 2008 Apr;29(4):599-605.
46. Shichiri M, Hirata Y. Regulation of cell growth and apoptosis by adrenomedullin. *Hypertens. Res*. 2003 Feb;26 Suppl:S9-14.
47. Kato H, Shichiri M, Marumo F, Hirata Y. Adrenomedullin as an autocrine/paracrine apoptosis survival factor for rat endothelial cells. *Endocrinology*. 1997 June;138(6):2615-2620.
48. Xue H, Yuan P, Zhou L, Yao T, Huang Y, Lu L-min. Effect of adrenotensin on cell proliferation is mediated by angiotensin II in cultured rat mesangial cells. *Acta Pharmacol. Sin*. 2009 Aug;30(8):1132-1137.
49. Wilkinson IB, McEniery CM, Bongaerts KH, MacCallum H, Webb DJ, Cockcroft JR. Adrenomedullin (ADM) in the human forearm vascular bed: effect of neutral endopeptidase inhibition and comparison with

- proadrenomedullin NH<sub>2</sub>-terminal 20 peptide (PAMP). *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Aug;52(2):159-164.
50. Martínez A, Zudaire E, Portal-Núñez S, Guédez L, Libutti SK, Stetler-Stevenson WG, et al. Proadrenomedullin NH<sub>2</sub>-terminal 20 peptide is a potent angiogenic factor, and its inhibition results in reduction of tumor growth. *Cancer Res*. 2004 Sep 15;64(18):6489-6494.
  51. Nothacker H-P, Wang Z, Zeng H, Mahata SK, O'Connor DT, Civelli O. Proadrenomedullin N-terminal peptide and cortistatin activation of MrgX2 receptor is based on a common structural motif. *Eur. J. Pharmacol*. 2005 Sep 5;519(1-2):191-193.
  52. Robas et al. MrgX2 is a high potency cortistatin receptor expressed in dorsal root ganglion. *J. Biol. Chem*. 2003 Nov 7;278(45):44400-4. Epub 2003 Aug 12.
  53. Ohinata K, Inui A, Asakawa A, Wada K, Wada E, Yoshikawa M. Proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP) elevates blood glucose levels via bombesin receptor in mice. *FEBS Lett*. 2000 May 12;473(2):207-211.
  54. Shinomiya K, Ohmori K, Ohyama H, Hosomi N, Takahashi T, Osaka K, et al. Association of plasma adrenomedullin with carotid atherosclerosis in chronic ischemic stroke. *Peptides*. 2001 Nov;22(11):1873-1880.
  55. Sung CP, Arleth AJ, Ohlstein EH. Carvedilol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1993 Feb;21(2):221-227.
  56. Yamaguchi T, Ida T, Hiraga M, Oishi K, Uchida MK, Echizen H. [Effects of angiotensin II receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, 3-hydroxy-3-methyl glutaryl (HMG) CoA reductase inhibitors, amlodipine and epalrestat on cultured basilar artery smooth muscle cell proliferation]. *Yakugaku Zasshi*. 2004 March;124(3):159-163.
  57. Matarin M, Singleton A, Hardy J, Meschia J. The genetics of ischaemic stroke. *Journal of Internal Medicine*. 2010;267(2):139-155.
  58. Meschia JF. Whole genome approaches in ischemic stroke. *Stroke*. 2009 March;40(3 Suppl):S61-63.
  59. Gschwendtner A, Bevan S, Cole JW, Plourde A, Matarin M, Ross-Adams H, et al. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke. Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Manolescu A, Styrkarsdottir U, Helgadottir A, Gschwendtner A, Kostulas K, Kühlenbäumer G, Bevan S, Jonsdottir T et al. *Ann Neurol*. 2008 Oct;64(4):402-9.
  60. Lubitz SA, Sinner MF, Lunetta KL, Makino S, Pfeufer A, Rahman R, et al. Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Circulation*. 2010 Sep 7;122(10):976-984.
  61. Manev H, Manev R. 5-Lipoxygenase (ALOX5) and FLAP (ALOX5AP) gene

- polymorphisms as factors in vascular pathology and Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*. 2006;66(3):501-3. Epub 2005 Nov 8.
62. Hohlfeld T, Schrör K. Derivate des Arachidonsäurestoffwechsels. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F B, Starke K. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 10th ed. Amsterdam: Elsevier GmbH; 2009. p. 353.
  63. Domingues-Montanari S, Fernández-Cadenas I, del Rio-Espinola A et al. Association of a genetic variant in the ALOX5AP with higher risk of ischemic stroke: a case-control, meta-analysis and functional study. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(6):528-37. Epub 2010 Mar 30.
  64. Gschwendtner A, Bevan S, Cole JW, Plourde A, Matarin M, Ross-Adams H, et al. Sequence variants on chromosome 9p21.3 confer risk for atherosclerotic stroke. *Ann. Neurol*. 2009 May;65(5):531-539.
  65. Musunuru K, Post WS, Herzog W, Shen H, O'Connell JR, McArdle PF, et al. Association of single nucleotide polymorphisms on chromosome 9p21.3 with platelet reactivity: a potential mechanism for increased vascular disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010 Oct 1;3(5):445-453.
  66. Anderson CD, Biffi A, Rahman R, Ross OA, Jagiella JM, Kissela B, et al. Common mitochondrial sequence variants in ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2011 Mar;69(3):471-80. doi: 10.1002/ana.22108. Epub 2010 Sep 13.
  67. Winter Y, Rohrmann S, Linseisen J, Lanczik O, Ringleb PA, Hebebrand J, et al. Contribution of obesity and abdominal fat mass to risk of stroke and transient ischemic attacks. *Stroke*. 2008 Dec;39(12):3145-3151.
  68. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, 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 June 20;113(24):e873-923.
  69. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2010;9(9):855-865.
  70. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Feb 4;291(5):565-575.
  71. Viswanathan A, Raj S, Greenberg SM, Stampfer M, Campbell S, Hyman BT, et al. Plasma Aβeta, homocysteine, and cognition: the Vitamin Intervention

- for Stroke Prevention (VISP) trial. *Neurology*. 2009 Jan 20;72(3):268-272.
72. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991 March;22(3):312-318.
  73. Vokó Z, Hollander M, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. How Do American Stroke Risk Functions Perform in a Western European Population? *Neuroepidemiology*. 2004;23(5):247-253.
  74. Borglykke A, Andreasen AH, Kuulasmaa K, Sans S, Ducimetière P, Vanuzzo D, et al. Stroke risk estimation across nine European countries in the MORGAM project. *Heart* [Internet]. 2010 Oct 14; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20947867>
  75. Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemelä M, Broda G, et al. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke*. 2009 July;40(7):2319-2326.
  76. Counsell C. Predicting Outcome After Acute and Subacute Stroke: Development and Validation of New Prognostic Models. *Stroke*. 2002;33(4):1041-1047.
  77. König IR, Ziegler A, Bluhmki E, Hacke W, Bath PMW, Sacco RL, et al., on behalf of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) Investigators. Predicting Long-Term Outcome After Acute Ischemic Stroke: A Simple Index Works in Patients From Controlled Clinical Trials. *Stroke*. 2008;39(6):1821-1826.
  78. Weimar C. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score Within 6 Hours After Onset Are Accurate Predictors of Outcome After Cerebral Ischemia: Development and External Validation of Prognostic Models. *Stroke*. 2004;35(1):158-162.
  79. Johnston KC, Wagner DP, Wang X-Q, Newman GC, Thijs V, Sen S, et al., and ASAP Investigators. Validation of an Acute Ischemic Stroke Model: Does Diffusion-Weighted Imaging Lesion Volume Offer a Clinically Significant Improvement in Prediction of Outcome? \* Definitions and Explanations. *Stroke*. 2007;38(6):1820-1825.
  80. Whiteley W, Jackson C, Lewis S, Lowe G, Rumley A, Sandercock P, et al. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS Med*. 2009 Sep;6(9):e1000145.
  81. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C, Bingisser R, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann. Neurol*. 2009 Dec;66(6):799-808.
  82. Dekio I, Hanada E, Chinuki Y, Akaki T, Kitani M, Shiraishi Y, u. a. Usefulness and economic evaluation of ADSL-based live interactive teledermatology in

- areas with shortage of dermatologists. *Int. J. Dermatol.* 2010 Nov;49(11):1272-1275.
83. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke.* 1997 Feb;28(2):307-310.
  84. McCarthy PM. Going live: implementing a telesurgery program. *AORN J.* 2010 Nov;92(5):544-552.
  85. Feigin VL, Lawes CMM, 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 Apr;8(4):355-369.
  86. Dean C. *Monoclonal antibodies: a practical approach.* Oxford University Press; 2000.
  87. Gebrauchsanweisung B·R·A·H·M·S MR-proADM KRYPTOR [Internet]. 2008 Sep 17; Available from: [www.brahms.de](http://www.brahms.de)
  88. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991 June 22;337(8756):1521-1526.
  89. Tixier E, Leconte C, Touzani O, Roussel S, Petit E, Bernaudin M. Adrenomedullin protects neurons against oxygen glucose deprivation stress in an autocrine and paracrine manner. *J. Neurochem.* 2008 Aug;106(3):1388-1403.
  90. Albers GW. Diffusion-weighted MRI for evaluation of acute stroke. *Neurology.* 1998 Sep;51(3 Suppl 3):S47-9.
  91. Nakamura E, Miyao K. A method for identifying biomarkers of aging and constructing an index of biological age in humans. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2007 Oct;62(10):1096-1105.

## Anhang: Quellcode des Outcomerechners

Der Quellcode des Outcome-Rechners wurde in der Sprache Starbasic verfasst. Er umfasst ungefähr 13 Seiten und wird vom OpenOffice-System zur Laufzeit interpretiert:

```
REM ***** BASIC *****
```

```
Option Explicit
```

```
FUNCTION S30(Pa_1 as double,Pa_2 as double,Pa_3 as double,Pa_4 as  
double,Pa_5 as double,Pa_6 as double) as double
```

```
Dim s0 as double 'Baselinesurvival at 30 days
```

```
Dim b1 as double 'Age on 2 decimal places
```

```
Dim b2 as double 'Nobody permanently living with patient before stroke
```

```
Dim b3 as double 'Oxford Handicap Scale score <=2 before stroke
```

```
Dim b4 as double 'Glasgow Coma Scale verbal score=5 (ie, oriented)
```

```
Dim b5 as double 'Able to lift both arms to horizontal (MRC score >=3 both arms)
```

```
Dim b6 as double 'Walks without the help of another person (can use stick/frame)
```

```
s0=0.631
```

```
b1=0.034
```

```
b2=-0.406
```

```
b3=0.501
```

```
b4=0.776
```

```
b5=0.851
```

```
b6=0.489
```

*'Normwerte, Scoring of dicotomous Vaiables: Yes=1, No=2*

*Dim C1 as double 'Age on 2 decimal places*

*Dim C2 as double 'Nobody permanently living with patient before stroke*

*Dim C3 as double 'Oxford Handicap Scale score  $\leq 2$  before stroke*

*Dim C4 as double 'Glasgow Coma Scale verbal score=5 (ie, oriented)*

*Dim C5 as double 'Able to lift both arms to horizontal (MRC score  $\geq 3$  both arms)*

*Dim C6 as double 'Walks without the help of another person (can use stick/frame)*

*C1=70*

*C2=2*

*C3=2*

*C4=2*

*C5=2*

*C6=2*

*'Werte des Patienten*

*Dim X1 as double 'Age on 2 decimal places*

*Dim X2 as double 'Nobody permanently living with patient before stroke*

*Dim X3 as double 'Oxford Handicap Scale score  $\leq 2$  before stroke*

*Dim X4 as double 'Glasgow Coma Scale verbal score=5 (ie, oriented)*

*Dim X5 as double 'Able to lift both arms to horizontal (MRC score  $\geq 3$  both arms)*

*Dim X6 as double 'Walks without the help of another person (can use stick/frame)*

*REM Test:*

*X1=Pa\_1*

*X2=Pa\_2*

*X3=Pa\_3*

$X4=Pa\_4$

$X5=Pa\_5$

$X6=Pa\_6$

*Dim Y as double 'Faktor fuer Berechnung wie in Studie angegeben*

$Y = (b1*(X1-C1))+(b2*(X2-C2))+(b3*(X3-C3))+(b4*(X4-C4))+(b5*(X5-C5))+(b6*(X6-C6))$

*Dim WAHRSCHEINLICHKEIT30 as double 'Wahrscheinlichkeit für Überleben an Tag 30*

$WAHRSCHEINLICHKEIT30 = ((s0)^(EXP(Y)))$

*Dim WAHRSCHEINLICHKEIT30\_promille as integer*

*Dim WAHRSCHEINLICHKEIT30\_2 as double*

$WAHRSCHEINLICHKEIT30\_2=WAHRSCHEINLICHKEIT30$

$WAHRSCHEINLICHKEIT30\_2=WAHRSCHEINLICHKEIT30\_2*100$

$WAHRSCHEINLICHKEIT30\_promille=WAHRSCHEINLICHKEIT30\_2$

*REM msgBOX Y*

*msgBOX "Probability of survival until day 30: "+WAHRSCHEINLICHKEIT30\_promille+"% "+chr(13)+chr(13)+"Probability of survival until day 30: "+WAHRSCHEINLICHKEIT30+" ",0,"Prognosis"*

$S30=WAHRSCHEINLICHKEIT30\_promille$

*END FUNCTION*

*'Nun die Funktion für Überleben nach 6 Monaten*

*FUNCTION P6(Pa\_1 as double,Pa\_2 as double,Pa\_3 as double,Pa\_4 as double,Pa\_5 as double,Pa\_6 as double) as double*

*Dim a as double 'Konstante aus Model*

*a=12.340*

*REM Achtung!! Andere Parameter als für 30 Tages Ueberleben!*

*Dim b1 as double 'Age on 2 decimal places*

*Dim b2 as double 'Nobody permanently living with patient before stroke*

*Dim b3 as double 'Oxford Handicap Scale score <=2 before stroke*

*Dim b4 as double 'Glasgow Coma Scale verbal score=5 (ie, oriented)*

*Dim b5 as double 'Able to lift both arms to horizontal (MRC score >=3 both arms)*

*Dim b6 as double 'Walks without the help of another person (can use stick/frame)*

*b1=-0.021*

*b2=0.661*

*b3=-2.744*

*b4=-2.160*

*b5=-2.106*

*b6=-1.311*

*'Werte des Patienten*

*Dim X1 as double 'Age on 2 decimal places*

*Dim X2 as double 'Nobody permanently living with patient before stroke*

*Dim X3 as double 'Oxford Handicap Scale score <=2 before stroke*

*Dim X4 as double 'Glasgow Coma Scale verbal score=5 (ie, oriented)*

*Dim X5 as double 'Able to lift both arms to horizontal (MRC score >=3 both arms)*

*Dim X6 as double 'Walks without the help of another person (can use stick/frame)*

*REM Test:*

*X1=Pa\_1*

*X2=Pa\_2*

*X3=Pa\_3*

*X4=Pa\_4*

*X5=Pa\_5*

*X6=Pa\_6*

*Dim Z as double 'Faktor fuer Berechnung wie in Studie angegeben*

*Z = (a + (b1 \* X1)+ (b2 \* X2)+ (b3 \* X3)+ (b4 \* X4)+ (b5 \* X5)+ (b6 \* X6))*

*Dim WAHRSCHEINLICHKEIT\_P6 as Double 'Wahrscheinlichkeit für Überleben nach 6 Monaten*

*WAHRSCHEINLICHKEIT\_P6 = ((EXP(Z)) / (1 + EXP(Z)))*

*Dim WAHRSCHEINLICHKEIT\_P6\_2 as Double*

*Dim WAHRSCHEINLICHKEIT\_P6\_promille as Integer*

*WAHRSCHEINLICHKEIT\_P6\_2=WAHRSCHEINLICHKEIT\_P6*

*WAHRSCHEINLICHKEIT\_P6\_2=WAHRSCHEINLICHKEIT\_P6\_2\*100*

*WAHRSCHEINLICHKEIT\_P6\_promille=WAHRSCHEINLICHKEIT\_P6\_2*

*msgBOX "Probability of survival until 6 months after stroke:  
"+WAHRSCHEINLICHKEIT\_P6\_Promille+" %"+chr(13)+chr(13)+"Probability of  
survival until 6 months after stroke: "+WAHRSCHEINLICHKEIT\_P6+"  
",0,"Prognosis"*

*P6=WAHRSCHEINLICHKEIT\_P6\_promille*

*END FUNCTION*

*\*\*\*\*\**

*FUNCTION Outcomerechner*

*KENNWERTE(0)*

*End Function*

*\*\*\*\*\**

*Function patient\_anlegen*

*KENNWERTE(1)*

*End Function \*\*\*\*\**

*\*\*\*\*\**

*FUNCTION KENNWERTE(Abspeichern as Integer) as INTEGER*

*Dim V1 as double 'Age on 2 decimal places*

*Dim V2 as double 'Nobody permanently living with patient before stroke*

*Dim V3 as double 'Oxford Handicap Scale score <=2 before stroke*

*Dim V4 as double 'Glasgow Coma Scale verbal score=5 (ie, oriented)*

*Dim V5 as double 'Able to lift both arms to horizontal (MRC score >=3 both arms)*

*Dim V6 as double 'Walks without the help of another person (can use stick/frame)*

*'Aufnahme des Namens, wenn der Datensatz gespeichert werden soll*

*Dim pat\_Name as String*

*If Abspeichern = 1 Then*

*pat\_Name = InputBox("Please enter patient name(last name, first name):",  
"Patient data", "Average, Joe")*

*If pat\_Name = "" Then 'Rueckgabewert Leerstrin = Abbrechen*

*GOTO Ende\_Kennwerte*

*End if*

*msgBox pat\_Name+" ", 0, "Patients name is:"*

*End IF*

*'Es folgt: Die bestimmung des Lebensalters:*

*Dim Geburtsdatum as Date*

*Geburtsdatum = InputBox("Please enter date of birth:", "Patient data",  
"19.03.1986")*

*If Geburtsdatum = "00:00:00" Then 'Rueckgabewert Leerstrin = Abbrechen*

*GOTO Ende\_Kennwerte*

*End if*

*V1=((Date-Geburtsdatum)/365.25)*

*REM Musst noch Kontrolle für Systemdatum einfügen!*

*If msgBOX (" System date: "+Date+chr(13)+chr(13)+"Date of birth:*

*"+Geburtsdatum+chr(13)+chr(13)+" Age: "+V1, 1, "Check") = 2 Then*

*GOTO Ende\_Kennwerte*

*End if*

*' restliche Werte Bestimmen: Merke -> Ja, Nein Fragen! Ja =1, Nein =2 Punkte*

*If MsgBox ("Did the patient live alone before stroke? ", 292, "Patient data") = 6*

*Then*

*' Schaltfläche "Ja" geklickt*

*V2=1*

*Else*

*' Schaltfläche "Nein" geklickt -> Patient alleinstehend? Nein!*

*V2=2*

*End IF*

*\*\*\*\*\**

*If MsgBox ("Was the patient's Oxford-Handicap-Score less or equal than 2 before the stroke happened? ", 292, "Patient data") = 6 Then*

*' Schaltfläche "Ja" geklickt*

*V3=1*

*Else*

*' Schaltfläche "Nein" geklickt*

*V3=2*

*End IF*

*\*\*\*\*\**

*If MsgBox ("Is the patient able to reach 5 points on the verbal part of the Glasgow-Coma-Scale? ", 292, "Patient data") = 6 Then*

*' Schaltfläche "Ja" geklickt*

V4=1

Else

' Schaltfläche "Nein" geklickt

V4=2

End IF

\*\*\*\*\*

If MsgBox ("Is the patient able to lift both arms at least up to a horizontal position?  
"+chr(13)+"Said differently: Is the patient able to reach a MRC-Score of at least 3  
with both arms? ", 292, "Patient data") = 6 Then

' Schaltfläche "Ja" geklickt

V5=1

Else

' Schaltfläche "Nein" geklickt

V5=2

End IF

\*\*\*\*\*

If MsgBox ("Is the patient able to walk without the help of another person?  
"+chr(13)+"Walking frames and sticks do not count as help.", 292, "Patient data")  
= 6 Then

' Schaltfläche "Ja" geklickt

V6=1

Else

' Schaltfläche "Nein" geklickt

V6=2

End IF

MsgBox "V1: "+V1+chr(13)+"V2: "+V2+chr(13)+"V3: "+V3+chr(13)+"V4:  
"+V4+chr(13)+"V5: "+V5+chr(13)+"V6: "+V6+chr(13), , "Patient profile"

*'Prognose Abrufen*

*Dim Prognose30 as integer*

*Dim Prognose6 as integer*

*Prognose30=S30(V1, V2, V3, V4, V5, V6)*

*Prognose6=P6(V1, V2, V3, V4, V5, V6)*

*'Jetzt Abspeichern*

*If Abspeichern = 1 Then*

*neuer\_Patient(pat\_Name, Prognose30, Prognose6, Geburtsdatum, Date, V2, V3,  
V4, V5, V6)*

*End IF*

*Ende\_Kennwerte:*

*KENNWERTE = 0*

*END FUNCTION*

*\*\*\*\*\**

*FUNCTION neuer\_Patient( Patientenname as String, Prg30 as integer, Prg6 as  
integer, Geburtsdat as Date, Behandlungsdat as Date, H2 as double, H3 as  
double, H4 as double, H5 as double, H6 as double) as integer*

*Dim Doc As Object*

*Dim Sheet As Object*

*Dim NewColumn As Object*

*\*\*\*\*\**

*Dim Cell As Object*

*Dim OldCell As Object*

*\*\*\*\*\**

```

Doc = StarDesktop.CurrentComponent
Sheet = Doc.Sheets(0)
'Fuegt neue Spalte ein
Sheet.Columns.insertByIndex(6, 1)
'Patientendaten:
Dim ID as Integer
Dim IDtrigger as Integer
IDtrigger=-1
If MsgBox ("Do you want to give the patient an ID manually? ", 292, "Patient
data") = 6 Then
    ' Schaltfläche "Ja" geklickt
    ID = InputBox("Please assign PatientID: ", "Patienten data")
    IDtrigger=100
End IF

'Nun wird im Formular gespeichert und wir sind mit der Diplomarbeit fertig
Cell = Sheet.getCellByPosition(6, 1) 'Patientenid
If Idtrigger=100 then ' Patientenid von Hand
    Cell.Value = ID
End IF

If Idtrigger=-1 then
    Dim cache as integer
    OldCell= Sheet.getCellByPosition(7, 1) 'Patientenid alt
    cache=OldCell.Value

```

*cache=cache+1*

*Cell.Value=cache*

*End IF*

*'Name*

*Cell = Sheet.getCellByPosition(6, 2)*

*Cell.String = Patientenname*

*'Geburtsdatum*

*Cell = Sheet.getCellByPosition(6, 3)*

*Cell.Value = Geburtsdat*

*'Alleinstehend*

*Cell = Sheet.getCellByPosition(6, 4)*

*Cell.Value = H2*

*'OHS*

*Cell = Sheet.getCellByPosition(6, 5)*

*Cell.Value = H3*

*'GCS*

*Cell = Sheet.getCellByPosition(6, 6)*

*Cell.Value = H4*

*'MRC*

*Cell = Sheet.getCellByPosition(6, 7)*

*Cell.Value = H5*

*'Gehen*

*Cell = Sheet.getCellByPosition(6, 8)*

*'Cell.String = H6*

*Cell.Value= H6 'Kann Cell.Value nicht beutzen, weil dann die Formatierung nicht mehr stimmt und ein Wahrheitswert Rauskommt.*

*'Behandlungsdatum*

*Cell = Sheet.getCellByPosition(6, 9)*

*Cell.Value = Date*

*'Leerzeile*

*'Prog30*

*Cell = Sheet.getCellByPosition(6, 11)*

*Cell.Value = Prg30*

*'Prog6*

*Cell = Sheet.getCellByPosition(6, 12)*

*Cell.Value = Prg6*

*Rem H2 as double 'Nobody permanently living with patient before stroke*

*Rem H3 as double 'Oxford Handicap Scale score <=2 before stroke*

*Rem H4 as double 'Glasgow Coma Scale verbal score=5 (ie, oriented)*

*Rem H5 as double 'Able to lift both arms to horizontal (MRC score >=3 both arms)*

*Rem H6 as double 'Walks without the help of another person (can use stick/frame)*

*neuer\_Patient=0*

*END Function*

*Function Info*

*msgBox "The purpose of this calculator is computing the probabilities of survival "+chr(13)+"after ischemic strokes until 30 days after the event "+chr(13)+"and until 6 months after the event.",0,"Info"*

*msgBox "It is part of the diploma thesis of c.med. Otto Schwarzwälder. ",0,"Info"*

*msgBox "The algorithm this calculator is based on "+chr(13)+"reaches an AUC > 0,8 and therefore is very reliable. ",0,"Info"*

*msgBox "It was found by scientists of the Oxfordshire Community Stroke Project. "+chr(13)+"You find it in the paper it was taken from: "+chr(13)+"Counsell C.*

*Predicting Outcome After Acute and Subacute Stroke: "+chr(13)+"Development and Validation of New Prognostic Models. Stroke. 2002 4;33(4):1041-1047. ",0,"Info"*

*msgBox "This implementation of the algorithm of the Oxfordshire Community Stroke Project "+chr(13)+"is for educational purposes only. It is distributed under the rules of the Gnu Public License Version 3. ", 0, "License"*

*End Function*

*Sub Main*

*End Sub*