

Diplomarbeit

**Entzündungsparameter als prognostischer Marker bei
mit Thrombektomie behandeltem ischämischen
Schlaganfall**

eingereicht von

Tammo Schoch

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. DDr. Simon Fandler-Höfler

Graz, 4. April 2025

1 Eidesstattliche Erklärung

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

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 4. April 2025

Tammo Schoch eh.

2 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Entstehung meiner Abschlussarbeit unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Priv.-Doz. Simon Fandler-Höfler für seine wertvolle Unterstützung und die Geduld, die er mir während des gesamten Schreibprozesses entgegengebracht hat. Durch sein fachliches und methodisches Wissen und seine konstruktive Kritik konnte ich meine Arbeit stetig verbessern und weiterentwickeln.

Außerdem möchte ich meinen Eltern von Herzen danken. Ihr unerschütterlicher Glaube an mich, ihre Liebe und bedingungslose Unterstützung waren unverzichtbar.

3 Zusammenfassung

Einleitung: Verbesserungen in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation konnten in den letzten Jahrzehnten die Prognose ischämischer Schlaganfälle deutlich verbessern. Dennoch zählen Schlaganfälle weiterhin zu den häufigsten Ursachen für bleibende Behinderungen und Todesfälle. Während der bedeutsame Einfluss des Entzündungsprozesses auf Schädigung und Reparatur bekannt ist und Studien manchen inflammatorischen Markern einen prognostischen Wert zuweisen, haben diese noch keinen Einzug in die klinische Praxis gefunden. In dieser Arbeit werden verschiedene Laborwerte und deren Verhältnisse explorativ bezüglich ihres prädiktiven Einflusses auf den Grad der Behinderung drei Monate nach dem Schlaganfall untersucht.

Methoden: In der monozentrischen Untersuchung wurden die Daten von Patient*innen ausgewertet, die zwischen 2011 und 2019 am LKH-Universitätsklinikum Graz mittels mechanischer Thrombektomie behandelt wurden. Alle Laborwerte wurden bei Aufnahme und am Folgetag erhoben. Als Entzündungsparameter wurden das C-reaktive Protein (CRP), die Zahl der Leukozyten, Neutrophiler, Monozyten und Lymphozyten, sowie die Verhältnisse zwischen Neutrophilen und Lymphozyten (NLR), Neutrophilen und Monozyten (NMR) sowie Lymphozyten und Monozyten (LMR) untersucht. Ko-Variablen waren Alter, Geschlecht, verschiedene Risikofaktoren, die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulationen, die Schlaganfallätiologie nach TOAST-Klassifikation, die initiale Schlaganfallsschwere nach NIHSS-Skala der Rekanalisierungsgrad nach TIC1 und der Blutzuckerwert. In der Analyse wurden die erhobenen Parameter an beiden Tagen und in ihrer Dynamik sowohl einzeln als auch mittels binomialer logistischer Regression untersucht. Anhand des Punktwerts in der modified Rankin Scale (mRS) drei Monate nach dem Schlaganfall wurde die Kohorte in gute ($mRS \leq 2$) und schlechte ($mRS \geq 3$) funktionelle Outcomes dichotomisiert.

Ergebnisse: Die 428 eingeschlossenen Patient*innen wiesen einen Altersmedian von 72 Jahren auf, die Geschlechterverteilung war mit 212 Frauen und 216 Männern nahezu ausgeglichen. Drei Monate nach dem Schlaganfall erreichten 181 (42,3 %) einen guten funktionellen Outcome.

In der univariaten Analyse der Entzündungsparameter zeigten sich an Tag 0 und 1 höhere Werte bei Leukozyten, Neutrophilen, CRP und NLR sowie niedrigere Werte bei

Lymphozyten signifikant mit schlechten funktionellen Outcomes assoziiert. Eine höhere NMR an Tag 0 und ein stärkerer Anstieg von CRP sowie ein geringerer Anstieg der NMR waren ebenfalls prognostisch ungünstig (alle $p < 0,05$).

Im multivariablen Modell aller Variablen zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme war die Neutrophilenzahl signifikant prädiktiv für schlechte Outcomes (OR 1,163; 95%-KI 1,054 – 1,283; $p = 0,003$). Im Modell einschließlich dem ersten Tag nach Aufnahme zeigte neben der Neutrophilenzahl (OR 1,151; 95%-KI 1,039 – 1,275; $p = 0,007$) die CRP-Dynamik (OR 1,032; 95%-KI 1,011 – 10,53; $p = 0,002$) einen negativen Einfluss. Beide Modelle wurden dennoch stark von Ko-Variablen beeinflusst. Insbesondere eine nicht erfolgreiche Rekanalisierung war prognostisch ungünstig (OR 6,611; 95%-KI 2,444 – 17,881; $p \leq 0,001$).

Diskussion: In der Untersuchung konnte der prädiktive Wert verschiedener Entzündungsparameter und deren Dynamik für den Outcome von Schlaganfallpatient*innen gezeigt werden, insbesondere bei CRP und neutrophilen Granulozyten. Die Ergebnisse unterstreichen damit die Rolle entzündlicher Prozesse bereits in der Frühphase des Schlaganfalls. Größere, multizentrische Studien sind notwendig, um die hier gezeigten Ergebnisse zu bestätigen und können ein Schritt auf dem Weg zu neuen Therapie- und Diagnosemöglichkeiten sein.

4 Abstract

Introduction: Improvements in diagnostics, therapy and rehabilitation have improved outcomes of ischemic stroke over the last decades. Still, stroke remains one of the leading causes of disability and death. Despite the well-known influence of inflammatory processes on damage and repair mechanisms and studies showing predictive value of some biomarkers, biomarkers have not been established in clinical practice. This thesis investigates several biomarkers of inflammation and their effect on disability three months post stroke.

Methods: In this monocentric study, data of ischemic stroke patients who were treated with mechanical thrombectomy at Graz University Hospital between 2011 and 2019 were analysed. All laboratory values were collected on admission and on the following day. The inflammatory parameters analysed were C-reactive protein (CRP), the number of leukocytes, neutrophils, monocytes and lymphocytes, as well as the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), neutrophil to monocyte ratio (NMR) and lymphocyte to monocyte ratio (LMR). Covariables were age, gender, various risk factors, use of antiplatelet agents and anticoagulation, stroke aetiology according to the TOAST classification, initial stroke severity according to the NIHSS scale, grade of recanalisation according to TIC1 and blood glucose level. Laboratory parameters and their dynamics were analysed univariably and using multivariable binomial logistic regression. Based on the modified Rankin Scale (mRS) score three months post stroke the cohort is dichotomised into good ($mRS \leq 2$) and poor ($mRS \geq 3$) functional outcomes.

Results: The 428 patients included had a median age of 72 years, the gender distribution was almost equal with 212 women and 216 men. Three months post stroke, 181 patients (42.3 %) achieved a good outcome.

In the univariate analysis of inflammatory parameters, high values for leucocytes, neutrophils, CRP and NLR on day 0 and 1 and low lymphocyte count were significantly associated with poor outcomes. A high NMR on day 0 and a steeper increase in CRP as well as a lower increase in NMR were also significantly unfavourable prognostically (all $p < 0.05$).

In a multivariable model investigating laboratory values from time of hospital admission, the neutrophil count was significantly predictive of poor outcomes (OR 1.163; 95% CI 1.054 – 1.283; $p = 0.003$). In the model including values from the first day after admission, in

addition to the neutrophil count (OR 1.151; 95% CI 1.039 – 1.275; $p = 0.007$), CRP dynamics (OR 1.032; 95% CI 1.011 – 10.53; $p = 0.002$) showed an influence in the same direction. Both models were strongly influenced by co-variables. Unsuccessful recanalisation was particularly prognostically unfavourable (OR 6.611; 95% CI 2.444 – 17.881; $p \leq 0.001$).

Discussion: The study demonstrated the predictive value of several inflammatory parameters and their dynamics for the outcome of stroke patients, in particular CRP and neutrophils. The results emphasise the role of inflammatory processes in the early phase of ischemic stroke. Larger, multi-center studies are necessary to substantiate the results shown here and may be a step towards new therapeutic and diagnostic options.

5 Inhaltsverzeichnis

1	Eidesstattliche Erklärung.....	2
2	Danksagungen	3
3	Zusammenfassung	4
4	Abstract.....	6
5	Inhaltsverzeichnis	8
6	Abkürzungsverzeichnis	9
7	Abbildungsverzeichnis	11
8	Tabellenverzeichnis	12
9	Einleitung	13
10	Material und Methoden	29
11	Ergebnisse.....	32
12	Diskussion	39
13	Literaturverzeichnis	46

6 Abkürzungsverzeichnis

ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
aHT	arterielle Hypertonie
ANOVA	Varianzanalyse, analysis of variance
A-S-C-O	Atherosclerosis, Small-vessel disease, Cardiac source, Other cause
ASCOD	Atherosclerosis, Small-vessel disease, Cardiac source, Other cause, Dissection
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
B _{Eff}	B-Effektorzelle
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body Mass Index
CAM	Cell Adhesion Molecules
CRP	C-reaktives Protein
CSS	Causative Classification System
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
d0, d1	Tag 0, Tag 1
DALY	Disability Adjusted Life Years
DAMP	Damage-Associated Molecular Pattern
DM	Diabetes mellitus
DOAK	direkte orale Antikoagulantien
ECASS II	Second European-Australasian Acute Stroke Study
HDL	High Density Lipoprotein
HIC	High-Income Country
HMGB1	High Mobility Group Box 1
HSP	Hitzeschockprotein
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IGF	Insulin-Like Growth Factor
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
LDL	Low Density Lipoprotein
LMIC	Low and Middle Income Country
LMR	Lymphocyte-Monocyte-Ratio (Lymphozyten-Monozyten-Verhältnis)
LVO	Large Vessel Obstruction
LZ	Lymphozyten
M	Mittelwert
MAP	Mean Arterial Pressure
MDM	Monocyte-Derived Macrophage
Mdn	Median
MHC	Major Histocompatibility Complex
MHR	Monocyte-HDL-Ratio (Monozyten-HDL-Verhältnis)
MMP	Matrix-Metalloproteinasen
mRS	Modified Rankin Scale

MRT	Magnetresonanztomographie
MRT-A	MRT-Angiographie
MT	mechanische Thrombektomie
MZ	Monozyten
NET	Neutrophil Extracellular Trap
nGZ	neutrophile Granulozyten
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NK	Natürliche Killerzelle
NKT	Natürliche Killer-T-Zelle
NLR	Neutrophile-to-Lymphocyte Ratio
NLR	Neutrophile-Lymphocyte-Ratio (neutrophile Granulozyten-Lymphozyten-Verhältnis)
NMR	Neutrophile-Monocyte-Ratio (neutrophile Granulozyten-Monozyten-Verhältnis)
NO	Stickstoffmonoxid
NTF	Neurotrophic Factor
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PRR	Patter-Recognition Receptor
RAGE	Receptor for Advanced Glycation End-Products
RF	Risikofaktor
ROS	Reactive Oxygen Species
rt-PA	rekombinanter Tissue-Type Plasminogen Activator
SD	Standardabweichung
sICH	symptomatische intrakranielle Blutung
SIIS	Stroke-Induced Immunosuppression
SNP	Single-Nucleotide Polymorphism
SNS	sympathisches Nervensystem
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TGF	Tumorstadiumsfaktor (Tumor Growth Factor)
T _H	T-Helferzelle
TIA	transitorische ischämische Attacke, transient ischemic attack
TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction
TLR	Toll-Like Receptor
TNF	Tumornekrosefaktor
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
tPA	Tissue-Type Plasminogen Activator
T _{Reg}	regulatorische T-Zelle
TTG	Time-to-Groin
TTR	Time-to-Recanalisation
TZ	Thrombozyten
VEGF	Vasoendothelial Growth Factor
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
WBC	White Blood Cell
WUS	Wake-up Stroke
ZNS	Zentralnervensystem

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeiten von Risikofaktoren in der Kohorte	32
Abbildung 2: Ätiologien nach TOAST-Klassifikation in der Kohorte	33
Abbildung 3: Punkte in der modified Rankin Scale bei Entlassung und drei Monate nach Schlaganfall	35

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TOAST-Klassifikation	15
Tabelle 2: Ätiologien nach A-S-C-O-Klassifikation	16
Tabelle 3: modified Rankin Scale	30
Tabelle 4: Betroffene Gefäße	34
Tabelle 5: Laborwerte und Verhältnisse an Tag 0 und Tag 1	35
Tabelle 6: Univariate Analyse von möglichen Prädiktoren guten funktionellen Outcomes – ordinale Variablen	36
Tabelle 7: Univariate Analyse von möglichen Prädiktoren guten funktionellen Outcomes – dichotome Variablen.....	37
Tabelle 8: Multivariate Analyse von möglichen Prädiktoren guten funktionellen Outcomes – Tag-0-Regressionsmodell.....	38
Tabelle 9: Multivariate Analyse von möglichen Prädiktoren guten funktionellen Outcomes – Tag-0-Regressionsmodell.....	38

9 Einleitung

In den letzten Jahrzehnten gab es deutliche Fortschritte bei der Diagnostik und Therapie von Schlaganfällen, letztere insbesondere bei ischämischer Genese. Durch die breitere Verfügbarkeit schnittbildgebender Akutdiagnostik, allen voran der Computertomographie, und den Ausbau spezialisierter Stroke-Units konnte die Prognose der Patient*innen wesentlich verbessert werden. Mit Einführung der systemischen Thrombolysetherapie ab Mitte der 1990er Jahre stand erstmals eine kausale Interventionsmöglichkeit für akute zerebrovaskuläre Ereignisse zur Verfügung, welche seit Beginn dieses Jahrtausends durch endovaskuläre Verfahren ergänzt wurde. Letztere bieten insbesondere bei Großgefäßverschlüssen, welche mit großen Hirninfarkten mit besonders schlechter Prognose assoziiert sind, eine wesentliche Erweiterung des therapeutischen Arsenal. (1)

Gleichwohl bleibt der Schlaganfall weiterhin zweithäufigste Todesursache und häufigste Ursache für bleibende Behinderungen im Erwachsenenalter weltweit. Die Indikationsstellung für eine endovaskuläre Therapie bei ischämischem Schlaganfall mit großem Gefäßverschluss erfolgt derzeit vor allem innerhalb des Zeitfensters von maximal sechs Stunden ab Symptombeginn und darüber hinaus basierend auf in multimodaler Bildgebung (CT- oder MR-Perfusion) nachgewiesenem noch rettbar Hirngewebe. (2) Trotz erfolgreicher Rekanalisation verbleiben viele Betroffene mit einer schweren Beeinträchtigung. Unstrittig ist, dass inflammatorische Prozesse eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des Schlaganfalls spielen. Hohe Entzündungswerte bei Aufnahme sind mit schlechteren Outcomes assoziiert. (3, 4)

Im Rahmen dieser Arbeit soll untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen inflammatorischen Standardlaborparametern zum Zeitpunkt der Krankenhausanamnese und dem Folgetag beziehungsweise deren Dynamik und dem funktionalem Outcome, gemessen anhand der modified Rankin Scale (mRS) drei Monate nach dem Schlaganfall, besteht.

Dazu wird zunächst der aktuelle Forschungsstand als fachliche Basis dargestellt. Anschließend werden Daten aus einer großen konsekutiven Patient*innenkohorte des LKH-Universitätsklinikums Graz in Bezug auf oben genannte Thematik präsentiert, analysiert und diskutiert.

Im Folgenden wird der aktuelle Forschungsstand zum ischämischen Schlaganfall anhand der aktuellen wissenschaftlichen Literatur zusammengefasst. Ein besonderer Fokus wird dabei auf Ursachen, Risikofaktoren und Therapieoptionen gesetzt.

9.1 Der Schlaganfall

9.1.1 Definition

Ein Schlaganfall ist ein fokaler Untergang von Gewebe im Gehirn, dem Rückenmark oder der Netzhaut, gekoppelt mit einem objektiven Nachweis dieses Gewebeuntergangs oder fokaler neurologischer Ausfälle, die mindestens 24 Stunden oder bis zum Tod anhalten, und für die alternative Ursachen ausgeschlossen wurden. (5)

Bis vor wenigen Jahren sprach man in Fällen, in denen sich die klinische Symptomatik innerhalb von 24 Stunden vollständig zurückbildete, von einer transitorisch-ischämischen Attacke (TIA). Durch Fortschritte in der Bildgebung, insbesondere der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie, kann in vielen Fällen ein dauerhafter Untergang von Hirngewebe nachgewiesen werden. (6) Gemäß den aktuellen Leitlinien sollte die Diagnose TIA nur gestellt werden, wenn in der MRT kein Nachweis einer akuten Ischämie erbracht werden kann. Diagnostik und Rezidivprophylaxe erfolgen weitgehend identisch zum ischämischen Schlaganfall. (2, 7)

9.1.2 Klassifikation

Die primär klinische Definition des Schlaganfalls kann nach Pathogenese unterteilt werden: (8) Rund 80 – 85 % der Schlaganfälle sind durch eine Ischämie verursacht, hier entsteht die Gewebnekrose direkt auf Grundlage einer mangelnden Durchblutung des betroffenen Areals. Bei hämorrhagischen Schlaganfällen wird das Gewebe durch eine intrazerebrale (ca. 10 – 15 %) bzw. subarachnoidale (ca. 5 %) Blutung mit anschließender Raumforderung geschädigt. Die zerebrale Sinusvenenthrombose stellt eine primär venöse Ursache eines Schlaganfalls dar und ist verhältnismäßig selten (<1 %).

9.1.3 Epidemiologie

In Österreich erleiden jährlich 18 000 Menschen einen Schlaganfall, wobei die Inzidenz bei Männern etwa eineinhalbmal so hoch ist wie bei Frauen. Über die Hälfte der Betroffenen sind über 75 Jahre alt. (9)

Durch große Fortschritte in Diagnostik, Therapie und Infrastruktur konnte über die letzten Jahre die Mortalität und Morbidität deutlich gesenkt werden. Dennoch sind in Österreich jährlich etwa 3 900 Todesfälle und 69 000 Disability Adjusted Life Years (DALYs) auf Schlaganfälle zurückzuführen. (10)

9.2 Der ischämische Schlaganfall

9.2.1 Ätiologie

Eine Ischämie entsteht durch den teilweisen oder vollständigen Verlust der Durchblutung von Gewebe. (11) Die Zeitspanne vom Ischämiebeginn bis zum irreversiblen Verlust von Gewebe ist dabei von der Restdurchblutungsmenge, dem Zielgewebe, der Temperatur und weiterer Faktoren abhängig. Beim Gehirn ist die Ischämietoleranz besonders gering ausgeprägt – bei vollständigem Verlust der Durchblutung tritt bereits nach wenigen Minuten ein unwiederbringlicher Gewebeverlust ein.

Kategorie	Definition
makroangiopathisch	Stenose (>50 %) bzw. Okklusion eines großen Hirngefäßes bzw. kortikaler Äste, vermutlich atherosklerotisch
mikroangiopathisch	lakunäre Infarkte <1,5 cm Durchmesser, kongruente Symptomatik
kardioembolisch	mögliche kardioembolische Ursache
andere definierte Ursache	seltener Ätiologien (Vaskulopathien, Gerinnungsstörungen, ...)
kryptogen	keine Ursache erhoben, oder keine Ursache erhebbbar, oder mehrere konkurrierende Ursachen

Tabelle 1: TOAST-Klassifikation (12)

Für die Einteilung der Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls hat sich die TOAST-Klassifikation etabliert, die anhand der klinischen Präsentation, Bildgebung von Gehirn, Gefäßen und des Herzens sowie Laborparametern fünf Kategorien definiert. (12) (Tabelle 1)

Die TOAST-Klassifikation wird auch aufgrund der einfachen Handhabung viel im klinischen Alltag verwendet. Die Inter-Observer-Reliability fällt jedoch insbesondere bei strikter Anwendung der Kriterien deutlich ab, weswegen alternative Klassifikationssysteme wie das computergestützte CSS (Causative-Classification-System) oder A-S-C-O (Atherosclerosis, Small-vessel disease, Cardiac source, Other cause) ebenfalls Verwendung finden. (13, 14) (Tabelle 2)

Ätiologie	ausgewählte Beispielbefunde für eine Ätiologie 1. Grades
A (atherothrombotic) atherothrombotisch	hochgradige Stenose, mobile Thromben oder schwerwiegende Atherosklerose der vorgeschalteten Arterien
S (small vessel disease) mikroangiopathisch	Endstromarterieninfarkt, lakunäre Infarkte
C (cardio-embolic) kardioembolisch	Vorhofflimmerarrhythmie, künstliche Herzklappe, kürzlicher Myokardinfarkt
O (other) andere Ursachen	Arteriendissektion, Hyperkoagulopathie, Vaskulitis

Tabelle 2: Ätiologien nach A-S-C-O-Klassifikation (15)

Die Arteriendissektion, welche insbesondere bei jungen Schlaganfallpatient*innen vergleichsweise häufig ist, wird in der modifizierten ASCOD-Klassifikation als eigene Ätiologie unter dem Buchstaben D geführt. (16)

In der A-S-C-O-Klassifikation wird die oftmals multikausale Genese von Schlaganfällen berücksichtigt. Dabei werden vier Ätiologietypen anhand ihres jeweiligen Wahrscheinlichkeitsgrades, für den Schlaganfall (mit-)verantwortlich zu sein, sowie ihres Evidenzlevels bewertet. Anhand dieser Klassifikation kann eine multidimensionale Analyse der Schlaganfallsursache abgebildet werden. (15)

Die Einteilung der Kausalitätswahrscheinlichkeit erfolgt in Grade:

- Grad 1: Definitiv ein plausibler direkter Auslöser des Schlaganfalls
- Grad 2: unsichere Kausalität
- Grad 3: unwahrscheinliche Kausalität, jedoch mit pathologischem Befund
- Grad 0: Kein pathologischer Befund
- Grad 9: Keine Untersuchung für eine Graduierung vorliegend

Die Einteilung des Evidenzgrades erfolgt nach Leveln:

- Level A: Nachweis nach Goldstandard
- Level B: Indirekter Nachweis oder Nachweis niedrigerer Güte
- Level C: Sonstige Nachweise mit schwacher Evidenz (z. B. uneindeutige Anamnese)

9.2.2 Risikofaktoren

Risikofaktoren (RF) spielen für die Auftrittswahrscheinlichkeit eines ischämischen Schlaganfalls eine große Rolle und können in nicht-modifizierbare und modifizierbare RF unterteilt werden. Unterschiedliche Schlaganfallätiologien werden von den jeweiligen Risikofaktoren jeweils verschieden stark beeinflusst.

Nicht-modifizierbare Risikofaktoren:

Obwohl die alterskorrigierte Inzidenz des Schlaganfalles in Österreich rückläufig ist, bleibt das Alter einer der gewichtigsten Risikofaktoren einen Schlaganfall zu erleiden. Die Inzidenz von Schlaganfällen verdoppelt sich pro Dekade ab dem 50. Lebensjahr, hohes Alter ist zudem mit schlechteren Outcomes assoziiert. (9, 17)

Männer haben in den meisten Altersgruppen ein höheres Risiko als Frauen. Aufgrund einer höheren Inzidenz bei Frauen in der Altersgruppe ab 85 Jahren sowie ihrer allgemein höheren Lebenserwartung liegt das Lebenszeitrisiko von Männern und Frauen mit 25 % etwa gleichauf. (18)

Ebenso hat die Ethnie einen Einfluss auf die Häufigkeit von Schlaganfällen. Daten aus den USA zeigen, dass bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe, Latinos und „Native Americans“ teilweise deutlich erhöhte Inzidenzen vorliegen, vor allem in jüngeren Altersgruppen. Diese Differenzen können durch die unterschiedliche Häufigkeit anderer Risikofaktoren nicht vollständig erklärt werden. (19)

Eine genetische Prädisposition kann das Risiko ebenfalls erheblich beeinflussen. So sind bestimmte Schlaganfallsubtypen mit monogenetischen Erkrankungen wie der Sichelzellanämie oder dem Marfan-Syndrom assoziiert. Vor allem makroangiopathische und kardioembolische Schlaganfälle sind mit Einzelnukleotid-Polymorphismen (single-nucleotide polymorphism, SNP) assoziiert. (20) Schlaganfälle in der Familie erhöhen das Risiko um etwa 30 %. (21)

Modifizierbare Risikofaktoren:

Etwa 90 % aller Schlaganfälle sind auf modifizierbare Risikofaktoren zurückzuführen. Viele der Risikofaktoren sind auch untereinander assoziiert und können so zu hohen individuellen Schlaganfallrisiken führen. (8, 22)

Bluthochdruck ist für über die Hälfte der verlorenen DALYs verantwortlich und damit der mit Abstand wichtigste modifizierbare Risikofaktor. (8) In Ländern mit hohem Einkommen (High Income Countries, HICs) ist die Tendenz dieses Anteils rückläufig. (23) Eine adäquate antihypertensive Therapie nach einem Schlaganfall senkt die Rezidivwahrscheinlichkeit um etwa 20 %. (24)

Eine Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA) ist der häufigste Auslöser kardioembolischer Schlaganfälle und erhöht bei Vorliegen das Schlaganfallrisiko um ein Vielfaches. Eine entsprechende Therapie mittels Antikoagulantien kann dieses Risiko erheblich senken. (10)

Insbesondere in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen (Low and Middle Income Countries, LMICs) spielt die Luftqualität eine große Rolle bei der Schlaganfallentstehung. So sind dort etwa ein Drittel der verlorenen DALYs Luftverschmutzung zuzuschreiben, in HICs jedoch nur etwa 10 %. Die Diskrepanz ergibt sich vor allem durch die in LMICs deutlich häufigere Verwendung von Festbrennstoffen zum Kochen und Heizen in Innenräumen. (8)

Adipositas, erfasst anhand des Body Mass Indexes (BMI), ist mit etwa einem Viertel der Schlaganfälle assoziiert. Dies stellt einen Anstieg um etwa 10 Prozentpunkte seit 1990 dar. (8)

Dyslipidämien sind ein wichtiger Risikofaktor für Schlaganfälle. Dabei steigt die Inzidenz von ischämischen Schlaganfällen bei erhöhtem Gesamtcholesterin und Low Density Lipoprotein (LDL), allerdings sind Hirnblutungen verringertem Gesamtcholesterin und LDL assoziiert. Lipoprotein(a) ist – bei heterogener Studienlage - ebenfalls ein eigenständiger Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle. (25) Eine Statintherapie nach einem Schlaganfall senkt das Rezidivrisiko. (26, 27)

Diabetes mellitus verdoppelt das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls. Dieser Effekt ist bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern. (28, 29)

Regelmäßiges Tabakrauchen verdoppelt das Lebenszeitrisko eines Schlaganfalls. (31) Der Effekt bei Männern und Frauen etwa gleich stark ausgeprägt. (32) Eine Raucherentwöhnung erweist sich in der Schlaganfallprävention als besonders wirksam mit einer deutlichen Risikoreduktion innerhalb von fünf Jahren. (33)

9.2.3 Diagnostik

Die präklinische Diagnostik orientiert sich in erster Linie an häufig mit Schlaganfällen assoziierten Symptomen, die sich in der Regel als plötzlich fokale-neurologische Defizite äußern und vom betroffenen Hirnareal abhängen. Häufig finden sich einseitige motorische oder sensorische Ausfälle oder Störungen des Gleichgewichts, der Augenbewegung und Sprachverständnis und -produktion.

Um Ersthelfern und Rettungskräften die Erkennung von Schlaganfällen zu erleichtern haben sich diverse präklinische Screening-Skalen etabliert. Einige (FAST, BE-FAST, CPSS, ...) berücksichtigen ausschließlich Symptome, während andere (LAPSS, MASS, ROSIER, ...) auch den Blutzuckerwert mit einfließen lassen. Bei großer Varianz zwischen Studienergebnissen können derzeit CPSS und ROSIER die beste präklinische bzw. klinische Evidenz vorweisen. (2, 34)

Weiterhin ist eine Anamnese mit besonderem Fokus auf mögliche Differentialdiagnosen sowie, im Hinblick auf Therapiezeitfenster, Beginn und Verlauf der Symptomatik durchzuführen. Manche präklinische Skalen berücksichtigen einzelne Anamnesepunkte wie Alter, Vorerkrankungen, Synkopen oder Krampfanfälle bereits in der Evaluierung. (2)

Bei Verdacht auf einen Schlaganfall sollten Patient*innen möglichst rasch zur weiterführenden Diagnostik in ein Krankenhaus, wenn möglich mit Stroke Unit, transportiert werden.

Zur sicheren Differenzierung zwischen einem ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall sollte eine möglichst rasche kraniale Schnittbildgebung von Parenchym und Gefäßen erfolgen. Aufgrund der breiten Verfügbarkeit, des geringen Zeitaufwands und den seltenen vorliegenden Kontraindikationen hat sich dazu die Computertomographie (CT), bei Bedarf mit anschließender CT-Angiographie (CT-A), etabliert, mittels derer Blutungen und Gefäßverschlüsse mit hoher Sensitivität und Spezifität erkannt werden können. Insbesondere bei Schlaganfällen mit unbekanntem Symptombeginn können Patient*innen von einer MRT-Bildgebung profitieren, welche via Perfusions-Diffusions-Mismatch die Penumbra darstellen kann, und mittels Time-of-Flight- (nativ) oder Kontrastmittel-Angiographie ebenso intra- und extrakranielle Gefäße darstellen kann. Die Darstellung von rettbarem Gewebe ist alternativ auch mittels CT-Perfusionsbildgebung möglich. Eine Gefäßdarstellung mittels CT-A oder MRT-A ist für die Auswahl der Therapiemethode entscheidend. (2, 35)

Diverse Biomarker sind mit Schlaganfällen bzw. Risikofaktoren assoziiert, bislang konnte jedoch keine ausreichende Verlässlichkeit von einzelnen bzw. kombinierten Biomarkeranalysen für einen Routineeinsatz in der Akutdiagnostik demonstriert werden. (36, 37) Auch eine Prognose des individuellen Outcomes ist nach derzeitigem Stand nicht sicher möglich. (38)

9.2.4 Rekanalisationstherapie

Als kausale Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls stehen grundsätzlich zwei verschiedene Klassen von Rekanalisationsverfahren zur Verfügung: Die systemische Thrombolyse sowie endovaskuläre Therapieverfahren.

9.2.4.1 Systemische Thrombolyse

Der gewebespezifische Plasminogenaktivator (Tissue-Type Plasminogen Activator, tPA) ist ein wichtiges Enzym für die Aktivierung der körpereigenen Fibrinolyse. Seit den 1980ern stehen synthetisch hergestellte Analoga (rekombinante gewebespezifische Plasminogenaktivatoren, rt-PA) zur Verfügung, die anfangs zur Rekanalisationstherapie bei Myokardinfarkten zugelassen wurden und seit Mitte der 1990er Jahre auch in der Schlaganfalltherapie verwendet werden. (39, 40) Die klassische Indikation zur systemischen Thrombolyse ist der behindernde ischämische Schlaganfall innerhalb von 4,5 Stunden ab Symptombeginn, wobei eine Verbesserung des Outcomes umso wahrscheinlicher ist, je früher die Therapie durchgeführt wird. (41) Etwa ein Viertel der ischämischen Schlaganfälle können gemäß aktueller Leitlinien mittels systemischer Thrombolyse behandelt werden. (42)

Auch bei „Wake-up Strokes“ (WUS), bei denen die Patient*innen einen Schlaganfall im Schlaf erleiden, kann eine Lysetherapie durchgeführt werden, wenn eine Vorstellung innerhalb von 4,5-Stunden-Zeitfenster nach Symptomerkennung erfolgt und ein Perfusions-Diffusions-Mismatch besteht. (43)

Nach systemischer Thrombolyse verfünffacht sich das Risiko einer intrakraniellen Blutung auf etwa sieben Prozent, womit eine erhöhte postakute Mortalität einhergeht. (44) Ein erhöhtes Blutungsrisiko kann daher eine absolute oder relative Kontraindikation darstellen. Diese sind unter anderem eine schwere oder intrakranielle Blutung, bestehende Therapie mit Antikoagulantien sowie kürzliche operative Eingriffe oder Traumata. (45, 46)

9.2.4.2 Endovaskuläre Therapie

Bei einer endovaskulären Therapie wird über einen intraarteriellen Zugang ein bildgebend nachgewiesener Großgefäßverschluss (Large Vessel Occlusion, LVO) im Gefäßlumen direkt mechanisch entfernt. Dabei kommen unterschiedliche Verfahren zum Einsatz, wie die mechanische Thrombektomie über Stentretreiver, und/oder lokale Aspiration. Mittels endovaskulärer Verfahren kann bei einem Großteil der betroffenen Patient*innen eine Rekanalisation des betroffenen Gefäßes erreicht werden. (47) Für eine endovaskuläre Therapie kommen basierend auf derzeitigen Leitlinien etwa 10-12 % aller ischämischen Schlaganfälle in Betracht. (42)

Die endovaskuläre Therapie verbessert die Prognose deutlich gegenüber einer alleinigen systemischen Therapie, wobei die Evidenz für einen Benefit vor allem für LVOs in der vorderen Zirkulation besteht. (A. cerebri media, intrakranielle A. carotis interna). (1, 48-52) Wenn möglich sollte vor einer endovaskulären Therapie eine systemische Thrombolyse durchgeführt werden („Bridging“), wobei beide Verfahren sich gegenseitig nicht verzögern bzw. verhindern dürfen. Dies gilt nicht, wenn mehr als neun Stunden seit Symptomwahrnehmung vergangen sind. (43)

Während eine endovaskuläre Rekanalisation im Regelfall innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn („last seen well“) indiziert ist, konnte für Patient*innen mit Mismatch zwischen betroffenem Areal und neurologischem Defizit ein Zusatznutzen auch bei Durchführung innerhalb von bis zu 24 Stunden nachgewiesen werden. (53, 54)

9.3 Immunpathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

In der Pathophysiologie des Schlaganfalls spielen immunologische Prozesse eine wichtige Rolle. Von der Ätiologie, zum Beispiel über eine Beteiligung an der Arteriosklerose, über Nekrose und Apoptose in der Akutphase bis zu Reparaturprozessen und der Rolle bei assoziierten Komplikationen ist das Immunsystem eng mit anderen Faktoren verzahnt und beeinflusst Risiko, Therapie und Outcomes von Betroffenen. (55-58)

9.3.1 Akut-postischämische Phase

Die ischämische Kaskade bezeichnet die Kette von Prozessen, die im Rahmen einer Ischämie zur Gewebsschädigung führen. (56, 59)

Direkt nach Verschluss des Gefäßes kommt es zu ersten intravasalen Veränderungen: Stressoren wie freie Sauerstoffradikale, mechanische Belastung und Sauerstoffmangel aktivieren Endothelzellen und zelluläre und humorale Anteile des Gerinnungs- und Immunsystems. (58)

Durch die Aktivierung der Gerinnungskaskade und die Freisetzung von Zelladhäsionsmolekülen (Cell Adhesion Molecules, CAMs) entsteht ein prokoagulatorischer Zustand. Die dabei entstehenden Gerinnsel aus Fibrin, Leukozyten und Thrombozyten können kleine Gefäße verstopfen und so eine Reperfusion, auch nach Rekanalisation der ursprünglich betroffenen Gefäße, verhindern. (60, 61) Zu diesem „No-Reflow-Phänomen“ trägt auch die anhaltende Kontraktion kleiner Gefäße bei. (62-64)

Innerhalb weniger Minuten versagt in Folge des Sauerstoff- und Glukosemangels der intrazelluläre Stoffwechsel. (65) Die lokale Hyperkapnie und Laktatfreisetzung durch anfangs noch mögliche anaerobe Glykolyse führt zur Gewebsazidose. (66)

Bei unzureichender Energiebereitstellung können physiologische Ionengradienten durch das Versagen zellulärer Komponenten wie der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ nicht gehalten werden. (67) Ebenso werden NMDA- und AMPA-Kanäle durch unkontrollierte Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat geöffnet und große Mengen Ca^{2+} strömen in die Zelle ein („Exzitotoxizität“). In der Folge kommt es durch weitergehende Störungen intrazellulärer Prozesse und den Verlust der osmotischen Kontrolle zur Ansammlung freier Sauerstoffradikale (Reactive Oxygen Species, ROS), zum zytotoxischen Ödem und letztlich zur Nekrose. (55, 68, 69) Stickstoffmonoxid (NO) ist ein ROS und Vasodilatator, der in physiologischen Konzentrationen wichtig für die Autoregulation des zerebralen Blutflusses ist. Durch den glutamatinduzierten intrazellulären Ca^{2+} -Überschuss werden NO-Synthasen aktiviert, deren übermäßige NO-Produktion oxidativen Stress auslöst. (65, 70, 71)

In Wechselwirkung damit wird die Blut-Hirn-Schranke (BHS) durchlässiger: Durch den zellulären Energiemangel werden Transkriptionsfaktoren und Zytokine ausgeschüttet, welche die Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) induzieren, die die extrazelluläre Matrix der Endothelzellen angreifen. Dieser Prozess führt zur vasogenen Ödembildung. (72) Der Integritätsverlust der BHS ermöglicht pathologische Passagen in beide Richtungen. So treten Zytokine und Damage-associated molecular Patterns (DAMPs) aus dem Parenchym in das Blut über, während Immunzellen und Komplementfaktoren in die andere Richtung migrieren. (56)

9.3.2 Angeborene Immunität

Alarmine sind endogene DAMPs, die physiologischerweise dem Immunsystem nicht zugänglich sind. Die Freisetzung dieser DAMPs aus Zellen ist ein wichtiger endogener Immunmodulator, der über Pattern-Recognition Rezeptoren (PRRs) – unter anderem Toll-Like Rezeptoren (TLRs) – und spezifische Rezeptoren (z. B. Receptor for Advanced Glycation End-Products (RAGE) – das angeborene und adaptive Immunsystem aktivieren kann. Diese Rezeptortypen finden sich vor allem auf antigenpräsentierenden Zellen (B-Zellen, Mikroglia, dendritischen Zellen und deren Vorläufern), im zentralen Nervensystem (ZNS) jedoch auch auf Gliazellen und Neuronen. (73, 74) Durch sie wird sowohl die lokale Immunreaktion und die Migration von Immunzellen stimuliert als auch eine systemische Immunsuppression ausgelöst (Stroke-Induced Immunosuppression (SIIS)). (75-77)

Besonders wichtige Alarmine sind High Mobility Group Box 1- (HMGB1), Hitzeschockproteine (HSP) und S100-Proteine, sowie nicht-Protein-Mediatoren wie Adenosintriphosphat (ATP) und Bestandteile von Zellmembranen. PRR-präsentierende Zellen reagieren auf sie durch die Ausschüttung von Interleukin 1 (IL-1) und anderen Zytokinen, welche den sterilen Entzündungsprozess vorantreiben. (76, 78, 79) Die Aktivierung lokaler Immunkaskaden über TLRs und andere Rezeptoren ist mit verstärkter Gewebsschädigung im Ischämiegebiet assoziiert. (80)

Sowohl spezialisierte Gliazellen (Mikroglia) als auch Monozyten können nach einem Schlaganfall im Gehirn zu überwiegend pro-inflammatorischen (M1) und überwiegend anti-inflammatorischen (M2) Makrophagen differenzieren. (81)

Mikroglia residieren im ZNS. Sie monitieren kontinuierlich ihre Umgebung und reagieren auf pathologische Veränderungen mit Proliferation, Antigenpräsentation und der Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, unter anderem Interleukinen (IL-1 β , IL-6, IL-18, ...), Tumornekrosefaktoren (TNFs) und ROS. (59) Dennoch haben Mikroglia auch einen neuroprotektiven Effekt, an dem die Freisetzung von IL-10 und Tumorstromafaktoren (TGFs) beteiligt sind. (56)

Monocyte-derived Macrophages (MDMs) entstammen der myeloischen Reihe, sind in großer Zahl in der Milz gespeichert und migrieren in Folge der Gewebsschädigung über die BHS. (81, 82) Nach einer überwiegend proinflammatorischen Anfangsphase konvertieren viele MDMs zu M2-Phänotypen. (82)

Natürliche Killerzellen (NK) tragen vor allem innerhalb der ersten zwölf Stunden zum Gewebsuntergang bei. Dabei wirken sie sowohl direkt zytotoxisch als auch – u. a. über Interferon-g (IFN-g), Interleukine (IL-17, IL-1b, ...) und TNF-a – als frühe Aktivatoren der angeborenen und adaptiven Immunität. (83, 84)

Neutrophile Granulozyten (nGZ) migrieren nach Stunden und Tagen infolge von TLR- und cytokinmedierten Signalen in das Infarktgebiet und durch die BHS. Über Phagozytose und die Ausschüttung von Proteasen, ROS und weiterer Substanzen schädigen sie Gewebe und schwächen die BHS weiter. (56) Die Freisetzung von Zytokinen initiiert eine anfangs positive Rückkopplungsschleife. (85) Intraluminal tragen sie zudem Thrombusbildung bei. (86)

Neutrophile Granulozyten wirken auch neuroprotektiv: Unter anderem trägt freigesetzte MMP9 in Kombination mit dem vasoendothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) zur Angiogenese bei. Der neuroprotektive Effekt korreliert mit der Ausbildung des überwiegend antiinflammatorischen N2-Phänotyps. (67, 87-89)

Natürliche Killer-T-Zellen (NKT) tragen ebenfalls zur Schädigung bei und schütten IFN-g und TNF-a aus. (90)

9.3.3 Adaptive Immunität

In Folge von Nekrose, Apoptose und dem Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke werden ZNS-Antigene dem Immunsystem präsentiert. Dabei werden Antigene und antigenpräsentierende Zellen in die Peripherie verschleppt und Lymphozyten – v.a. T-Zellen – aus Blut, Knochenmark, lymphatischen Geweben und dem Gastrointestinaltrakt mobilisiert. (91, 92) Zudem wird die Neubildung dieser Zellen im Knochenmark stimuliert. (93) Der Haupteffekt der adaptiven Immunität setzt im Zielgewebe mit wenigen Tagen Verzögerung ein. (56)

T-Zellen tragen überwiegend zur neuronalen Schädigung bei. CD8⁺ zytotoxische T-Zellen greifen über freigelegte Major-Histocompatibility-Complex-I-Oberflächenproteine (MHC I) direkt Neuronen an. Gleichzeitig tragen sie über die Zerstörung von Gliazellen und Myelinscheiden und die Freisetzung von Zytokinen indirekt zur ZNS-Schädigung bei. (94-96)

CD4⁺ T-Helferzellen (TH) können sowohl pro- als auch antiinflammatorisch wirken: (56, 97, 98) Typ-1-T-Helferzellen (TH1) sind besonders in der Frühphase aktiv und sezernieren proinflammatorische Zytokine wie TNF-a und IFN-g, IL-2 und IL-12. Typ-2-T-Helferzellen (TH2) wirken durch die Freisetzung verschiedener Interleukine (IL-4, IL-10, ...) vor allem antiinflammatorisch. (77, 99) TH17-Zellen induzieren über IL-17 die Infiltration durch

neutrophile Granulozyten. $\gamma\delta$ -T-Zellen setzen ebenfalls in geringerem Maße IL-17 frei. (100, 101)

Regulatorische T-Zellen (T_{Reg}) wirken in erster Linie neuroprotektiv und sind entscheidend an der Begrenzung der Entzündung beteiligt. (64, 80, 102) Sie sind $CD4^+$ und entstammen den gleichen Vorläuferzellen wie T-Helferzellen. Ihre Migration in das Infarktgebiet ist langsamer als bei anderen $CD4^+$ Zellen mit einem deutlichen Anstieg der Zellzahl nach zwei bis vier Wochen. Sie entfalten ihre modulatorische Wirkung vor allem innerhalb der ersten drei Tage in der Peripherie, wo sie durch Freisetzung von IL-10, TGF- β und weiterer Stoffe die Immunreaktion dämpfen. (103-106)

B-Lymphozyten dienen unter anderem als Regulatoren des Immunsystems, zur Bildung von Immunglobulinen (Ig) und Zytokinen und als Teil des Immungedächtnisses. Ferner opsonieren und präsentieren sie Antigene und assistieren und induzieren T-Lymphozyten. Wie andere Zellgruppen haben sie beim ischämischen Schlaganfall schädigende und schützende Effekte. (107-109)

Naive B1- und B2-Zellen (also solche, die noch nicht mit Antigenen interagiert haben) sezernieren unspezifische Immunglobuline wie IgM. Bei Antigenkontakt differenzieren sie zu Plasma- oder B-Gedächtniszellen. (110)

Plasmazellen (auch B-Effektorzellen (B_{Eff})) sind ausdifferenzierte, nicht mehr teilungsfähige B-Zellen. Sie produzieren in der Frühphase einer Infektion große Mengen IgM, später spezifischere Antikörper wie IgG oder IgE.

B-Gedächtniszellen setzen langfristig geringe Mengen von Immunglobulinen frei. Regulatorische B-Zellen schütten ebenfalls unter anderem IL-10, IL-35 und TGF- β aus. Über die Freisetzung von IL-10 stimulieren sich regulatorische B-Zellen und regulatorische T-Zellen wechselseitig. (56, 109)

9.3.4 Reperfusion

Eine Wiederherstellung der Durchblutung ist für das Überleben des Infarktgebiets, insbesondere der Penumbra, unerlässlich und Ziel interventioneller Therapien. Gleichzeitig treten im Rahmen der Reperfusion diverse schädliche Effekte auf. (111, 112) Der Reperfusionsschaden kann durch mehrere Mechanismen entstehen: (62, 64)

Blut-Hirn-Schranke: Die geschädigte BHS kann ihre Barrierefunktion nur noch eingeschränkt erfüllen. Folge sind neben der Passage von Zellen und DAMPs auch ein Verlust der Volumenregulation, es bildet sich ein Ödem. (112, 113)

Zerebrale Autoregulation: Durch den Verlust der zerebralen Autoregulation wird die Durchblutung vorwiegend durch den arteriellen Mitteldruck (mean arterial pressure, MAP) bestimmt. Die erweiterten Gefäße im Hypoxiegebiet können die rasche Druckerhöhung nach einer Rekanalisation nicht ausreichend kompensieren und es kommt zur Hyperperfusion. Folge sind die Ausbildung eines zytotoxischen Ödems und ein erhöhtes Blutungsrisiko. (111)

Reaktive Sauerstoffspezies: Während der Ischämiezeit sammeln sich anaerobe Stoffwechselprodukte im Infarktgebiet. Bei Reperfusion reagieren diese mit dem nun zur Verfügung stehenden Sauerstoff und bilden ROS. Folge sind einerseits die direkte Schädigung von Nucleinsäuren, Proteinen und Lipiden, insbesondere in Mitochondrien, andererseits der Verbrauch von Antioxidantien („Radikalfänger“), welche Teil von Signalkaskaden sein können. Der Verbrauch des Vasodilatators NO führt zu Störungen in der Durchblutung insbesondere kleinerer Gefäße. (62, 64)

Freigesetzte Antigene aktivieren neben den oben besprochenen Immunzellen auch das Komplementsystem. (114)

9.3.5 Immunsuppressionssyndrom nach Schlaganfall

Während in der Akutphase des Schlaganfalls eine starke Aktivierung des Immunsystems vorliegt, kommt es im Anschluss innerhalb von ca. 12 – 48 Stunden zu einer systemischen Immunsuppression. (58, 91) Folge ist eine höhere Anfälligkeit gegenüber bakteriellen Infektionen. Insbesondere Pneumonien und Harnwegsinfekte treten gehäuft im Anschluss an einen Schlaganfall auf und gehen in einer auf das Zwei- bis Dreifache erhöhten Letalität einher. (80)

Das sympathische Nervensystem (SNS) mediiert eine Verlagerung von einer T_H1- zu einer T_H2-lastigen Immunantwort. In Folge werden vorwiegend antiinflammatorische Zytokine, insbesondere IL-10, freigesetzt.

Durch den Shift zu T₂H und freigesetzte DAMPs kommt es zu Lymphopenie.

Nach einem Schlaganfall verliert die Milz deutlich an Volumen. Einerseits werden gerade in der Frühphase Splenozyten (also in der Milz befindliche Leukozyten) ins Blut mobilisiert,

andererseits sterben viele dieser Zellen bereits in der Milz ab. Dieser Prozess wird vorwiegend über adrenerge Rezeptoren und Glucocorticoide induziert. (77, 91, 115)

Neutrophile Granulozyten werden in ihrer antibakteriellen Funktion gestört. Die Bildung von Neutrophil Extracellular Traps (NETs), bei denen freie DNA-Fasern als Grundgerüst für die Zerstörung von mikrobiellen Pathogenen dienen, ist etwa eine Woche lang stark eingeschränkt. Ebenso wird der oxidative Burst, Teil der Phagozytose durch neutrophile Granulozyten und Makrophagen, etwa eine Woche lang unterdrückt. (77)

9.3.6 Reparatur

Der neuronale Entzündungsprozess ist selbstlimitierend. (67) Trotz geringer Regenerationsfähigkeit des ZNS im Vergleich zu anderen Geweben spielen Reparaturprozesse eine wichtige Rolle für das Outcome der Patient*innen. Iadecola et al. gliedern diesen Prozess in drei überlappende Hauptkomponenten: (58)

1. Beseitigung toter Zellen: Mikroglia und Makrophagen beseitigen in der Frühphase des Reparaturprozesses abgestorbene Zellen und Zellteile und ermöglichen so die Rekrutierung von regenerativen Zellen.
2. Schaffung eines antiinflammatorischen Milieus: TGF- β , IL-10 und weitere Zytokine unterdrücken die Immunreaktion, in erster Linie durch eine T_{Reg}-Induktion.
3. Produktion von Wachstumsfaktoren zur Gewebsrekonstruktion und -reparatur: Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1), VEGF und eine Vielzahl weiterer Wachstumsfaktoren aus Immun- und Nervenzellen fördern die Reparatur und Neubildung von Nervenzellen und Blutgefäßen.

Yong et al. heben in einer neueren Übersichtsarbeit auch die Rolle weiterer neurotrophischer Faktoren (NTFs) und die Beseitigung von beta-Amyloid-Ablagerungen, Myelinresten und Proteoglykanen hervor. Die Remyelinisierung wird zudem von lokalen Eisen- und Laktatmengen beeinflusst. (116)

9.3.7 Biomarker und Verhältnisse

Während viele Laborwerte in univariater Analyse eine Korrelation mit klinischen Aspekten (Defizit bei Aufnahme, Outcomes, Letalität, ...) zeigen, halten sie multivariater Analyse nicht immer stand. Nur dann könnten sie als *unabhängige Prädiktoren* gewertet werden, aus welchen diagnostische und prognostische Schlüsse gezogen werden können. (117)

C-reaktives Protein (CRP): Als Teil der IL-6-induzierten Akute-Phase-Reaktion (APR) dient CRP vorrangig zur Opsonierung von Pathogenen zur Aktivierung des Komplementsystems. Hohe CRP-Werte in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls sind unabhängiger Prädiktor für schlechtere mittelfristige Outcomes (nach mRS). (118, 119)

White Blood Cell Count (WBC, Leuko): Die Zahl der Leukozyten steigt bei Entzündungsereignissen und korreliert als Gesamtwert mit höherem NIHSS-Score (National Institute of Health Stroke Scale) und einem schlechteren Outcome. (120, 121) Dabei zeigen die einzelnen Leukozytenarten jedoch deutliche Unterschiede: Hohe Werte von neutrophilen bzw. niedrige Werte von eosinophilen Granulozyten korrelieren mit einem stärkeren neurologischen Defizit bei Aufnahme. Bei niedrigen Lymphozytenzahlen tritt häufiger eine geringe Verbesserung des Defizits in der ersten Woche und nach drei Monaten auf. (121)

Neutrophile Granulozyten (Neutro): Aufgrund ihrer wichtigen Rolle als Teil des angeborenen Immunsystems ist ein Zusammenhang zwischen der Anzahl neutrophiler Granulozyten und dem Outcome bzw. der Letalität zu vermuten. Bei thrombolysierten Patient*innen wurde dieser Zusammenhang bereits etabliert.(122)

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR): Die NLR ist das (dimensionslose) Verhältnis der Anzahlen von neutrophilen Granulozyten zu Lymphozyten, bei 95 % der gesunden Erwachsenen liegt dieser Wert zwischen 0,78 und 3,53, bei einem Mittelwert von 1,65. (123)

Neutrophile Granulozyten und Lymphozyten werden dabei als Stellvertretervariable für die Aktivität des angeborenen bzw. des adaptiven Immunsystems betrachtet. Ein hoher Wert spricht für eine aggressive Immunantwort mit stärkerer immunologischer Schädigung. (124)

Lymphocyte-to-monocyte Ratio (LMR): Ein niedriges Verhältnis der Anzahlen von Lymphozyten zu Granulozyten wurde in einzelnen Studien ebenso mit schlechteren Outcomes assoziiert. (4)

Neutrophil-to-monocyte Ratio (NMR): Subtypen von neutrophilen Granulozyten wurden in ersten Studien mit dem funktionellen Outcome nach Schlaganfällen assoziiert. (125)

10 Material und Methoden

10.1 Selektion

Die Studienkohorte besteht aus konsekutiven Patient*innen, welche aufgrund eines akuten Schlaganfalls mit einem großen Gefäßverschluss der vorderen zerebralen Zirkulation (A. cerebri media oder A. carotis interna) mittels mechanischer Thrombektomie am LKH-Universitätsklinikum Graz therapiert wurden. Die Eingriffe wurden von interventionellen Radiolog*innen mittels Stent-Retriever oder Aspirationskatheter durchgeführt.

Der Untersuchungszeitraum beschränkte sich auf Aufnahmen von Jänner 2011 bis einschließlich April 2019.

Die Datenerhebung wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (Referenznummer 27-045 ex 14/15).

10.2 Parameter

10.2.1 Patient*innen

Bezüglich der Patient*innen wurden übliche demographische Daten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem (MEDocs) erhoben. Zudem wurden verschiedene Risikofaktoren standardisiert erfasst: arterielle Hypertonie (aHT), Vorhofflimmerarrhythmie, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Diabetes mellitus (DM), Raucherstatus. Ebenso wurde die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) oder Antikoagulantien erfasst.

Die wahrscheinliche Schlaganfallätiologie wurde mittels TOAST (Tabelle 1) klassifiziert.

Zur Quantifizierung der Schwere der Akutsymptomatik wurde die NIHSS-Skala verwendet. (126) Erfasst wurde der Wert bei Aufnahme (NIHSS_A), am ersten Tag nach Aufnahme (NIHSS_I) und bei Entlassung (NIHSS_E).

Der Grad der Einschränkung der Patient*innen durch den Schlaganfall wurde über die modified Rankin Scale (mRS) genutzt. (127) Diese unterteilt den funktionellen Outcome nach einem Schlaganfall in sieben Stufen (Tabelle 3). Werte von 0 bis 2 entsprechen einer Unabhängigkeit der Patient*innen im Alltag und wurden als „gutes Outcome“, Werte von 3 bis 6 als „schlechtes Outcome“ definiert. Erhoben wurden der Wert bei Aufnahme (mRS_A), Entlassung (mRS_E) und drei Monate nach Schlaganfall (mRS_{3M}).

Punkte	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Keine signifikante Behinderung. Kann alle vorher üblichen Aktivitäten ausführen.
2	Leichte Behinderung. Kann nicht mehr alle vorher üblichen Aktivitäten ausführen, benötigt jedoch grundsätzlich keine Unterstützung.
3	Mittelgradige Behinderung. Bedarf manchmal Unterstützung, Gehen ist ohne Unterstützung möglich.
4	Mittel- bis schwergradige Behinderung. Benötigt Unterstützung bei Körperpflege und Gehen.
5	Schwere Behinderung. Benötigt permanente Pflege, bettlägerig, inkontinent.
6	Tod

Tabelle 3: modified Rankin Scale nach Broderick et al., 2017 (127)

10.2.2 Laborwerte

Die Messwerte zweier Blutproben wurden in der Analyse berücksichtigt:

Tag 0: Diese Probe wurde in der Regel bei Vorstellung in der Notaufnahme der erstbehandelnden Klinik entnommen, dabei kann es sich um das Studienzentrum oder ein peripheres Krankenhaus handeln. Dieser Wert wurde als Ausgangsniveau („Baseline“) definiert. Werte von Tag Null sind durch eine tiefgestellte 0 gekennzeichnet.

Tag 1: Am Folgetag wurde ein standardisiertes Laborprofil im Studienzentrum erhoben. Werte von Tag 1 sind durch eine tiefgestellte 1 gekennzeichnet.

Aus beiden Blutproben wurden sowohl direkt gemessene Werte als auch errechnete Verhältnisse berücksichtigt:

Direkte Messwerte: Leukozytenzahl (Leuko), neutrophile-Granulozyten-Zahl (Neutro), Monozytenzahl (Mono), CRP und Glukose.

Errechnete Differenzen: Die Differenz zwischen den Messwerten von Tag 0 und 1 wurde gesondert betrachtet. Sie sind durch ein tiefgestelltes Diff gekennzeichnet.

Errechnete Verhältnisse: neutrophile Granulozyten zu Lymphozyten (NLR), neutrophile Granulozyten zu Monozyten (NMR), Monozyten zu HDL (MHR) und

Lymphozyten zu Monozyten (LMR). Bei allen Verhältnissen wurde der erste Wert durch den Zweiten geteilt.

10.2.3 Therapie

Alle Patient*innen wurden einer mechanischen Thrombektomie unterzogen. Berücksichtigt wurden die Dauer von Symptombeginn zur Punktion („time to groin“, TTR) bzw. zur Rekanalisation („time to recanalisation“, TTG). Bei sogenannten „Wake-up Strokes“ (WUS) mit unklarem Symptombeginn können diese Zeiten prinzipbedingt nicht erhoben werden.

Der Erfolg der Rekanalisation wurde nach „Thrombolysis in Cerebral Infarction“ (TICI) beurteilt. Die TICI-Grade 2b, 2c und 3 wurden als erfolgreiche Rekanalisation gewertet. (128) Zusätzlich wurde die Durchführung einer sogenannten Bridging-Thrombolyse erhoben.

Als wichtigste Komplikation während des Eingriffs wurde das Auftreten symptomatischer intrazerebraler Blutungen (sICH) oder hämorrhagischer Transformationen erfasst. Die beiden letzteren wurden nach einer vereinfachten ECASS II-Klassifikation analysiert, wobei zwischen den Subtypen haemorrhagic infarction (HI) und parenchymal haemorrhage (PH) unterschieden wurde. (129)

10.2.4 Endpunkte

Primärer Endpunkt war ein schlechter funktioneller Outcome der Patient*innen in der modified Rankin Scale drei Monate nach dem Schlaganfall ($mRS_{3M} \geq 2$).

10.3 Statistische Analyse

Die Daten werden retrospektiv und „per Protokoll“ mit *IBM SPSS Statistics*, Version 27.0.1.0, auf Windows 10 analysiert.

Als statistisches Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt. Variablen mit $p > 0,05$ gemäß Shapiro-Wilk-Test wurden als normalverteilt betrachtet. (130) Nicht-normalverteilte Daten ordinale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson verglichen, metrische Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test. (131, 132) Für die multivariable Analyse wurden binäre logistische Regressionsmodelle errechnet.

11 Ergebnisse

11.1 Beschreibung der Studienkohorte

11.1.1 Demographie

Insgesamt wurden 428 Patient*innen in die Analyse eingeschlossen, davon 212 Frauen und 216 Männer. Der Altersmedian betrug zum Aufnahmezeitpunkt 72 (IQR 18) Jahre, Männer (Mdn 69; IQR 20 Jahre) waren tendenziell jünger als Frauen (Mdn 72; IQR 14,8 Jahre). Der mediane BMI betrug 26,30 (IQR 6) kg/m².

11.1.2 Risikofaktoren und Vortherapien

44 Studienteilnehmer*innen (10,3 %) hatten keinen, 113 (26,4 %) einen erhobenen Risikofaktor. Bei 158 Patient*innen (36,9 %) lagen zwei Risikofaktoren, bei 78 (18,2 %) drei Risikofaktoren, und bei 35 (8,2 %) drei oder mehr Risikofaktoren vor.

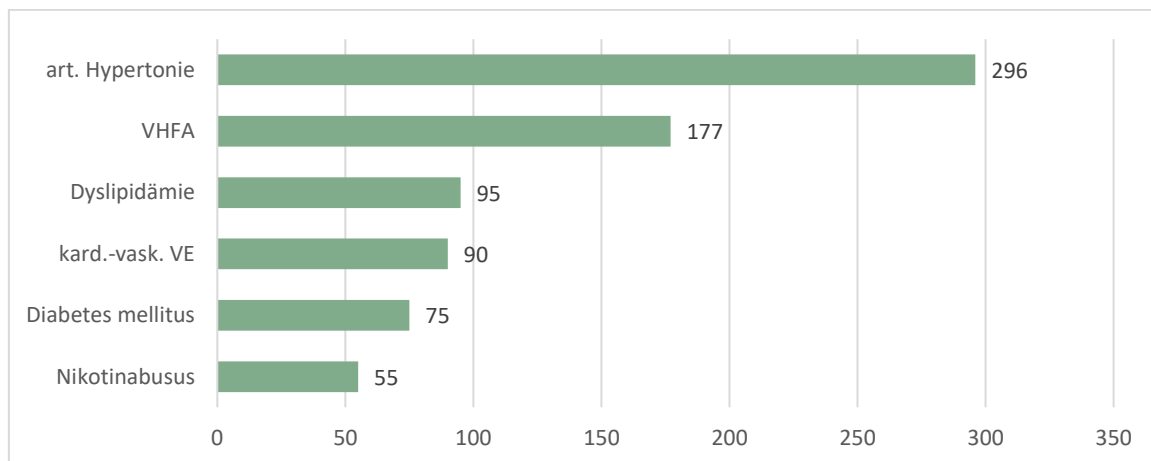


Abbildung 1: Häufigkeiten von Risikofaktoren in der Kohorte

Am häufigsten waren die arterielle Hypertonie ($n = 296$, 69,2 %) und Vorhofflimmerarrhythmie ($n = 177$, 41,4 %). Bei je etwa einem Fünftel bestand eine Hypercholesterinämie ($n = 95$, 22,2 %) oder eine kardiovaskuläre Vorerkrankung ($n = 90$, 21,0 %), etwas seltener war ein Diabetes mellitus ($n = 75$, 17,5 %). Etwa jede*r Achte ($n = 55$, 12,9 %) war Raucher*in. 8 Patient*innen (1,9 %) hatten „andere“ Risikofaktoren, beispielsweise Karzinome oder Vaskulitiden.

103 Patient*innen (24,07 %) hatten zum Zeitpunkt des Schlaganfalls eine laufende Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, davon bei 76 (17,76 %) ausschließlich Acetylsalicylsäure (ASS) und bei 15 (3,50 %) ausschließlich Clopidogrel. Seltener kam eine Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel ($n = 9$, 2,10 %) oder ASS und einem anderen

PY2₁₂-Hemmer ($n = 3$, 0,70 %) zum Einsatz. 64 Patient*innen (14,95 %) wurden mit Antikoagulantien behandelt, davon 49 (11,45 %) mit Vitamin-K-Antagonisten und 15 (3,50 %) mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAK). Von den genannten erhielt eine Person eine Kombinationstherapie aus ASS, Clopidogrel und DOAK.

11.1.3 Schlaganfälle

Die Schlaganfallätiologie wurde nach TOAST klassifiziert (Abbildung 2). Knapp die zwei Drittel der Fälle war kardioembolischen ($n = 202$, 47,2 %) oder makroangiopathischen ($n = 70$, 16,4 %) Ursprungs. In 117 Fällen (27,3 %) konnte keine klare Ätiologie erhoben werden, überwiegend bei nicht-vollständiger Diagnostik ($n = 92$, 21,5 %), seltener trotz vollständiger Diagnostik ($n = 16$, 3,7 %) oder aufgrund konkurrierender Ursachen ($n = 9$, 2,1 %). 14 Schlaganfälle (3,3 %) waren „anderer“ Genese, davon 12 Dissektionen und je eine paradoxe Embolie bzw. Koagulopathie. Mikroangiopathische Infarkte können nicht endovaskulär therapiert werden und finden sich dementsprechend nicht in der Studienkohorte. In 25 Fällen (5,8 %) lag keine direkte Information zur Ätiologie vor.

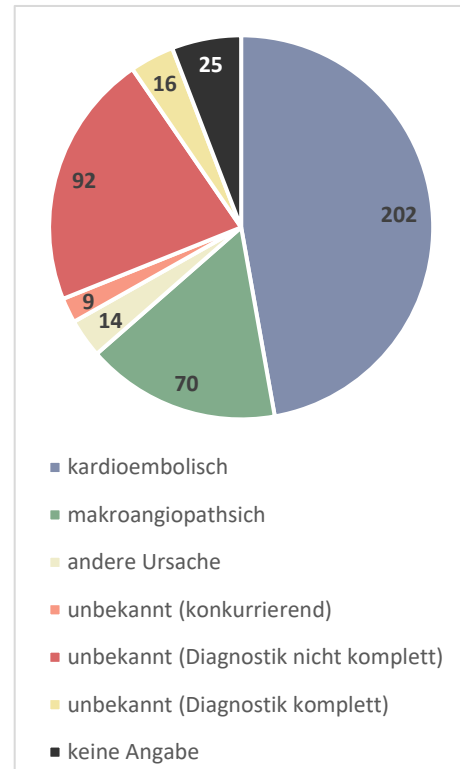


Abbildung 2: Ätiologien nach TOAST-Klassifikation in der Kohorte

Betroffene Gefäße waren vor allem die Arteria carotis interna (ACI) und/oder proximale Teile der Arteria cerebri media (ACM, Abschnitte M1 und M2), in einzelnen Fällen auch proximale Anteile der Arteria cerebri Anterior (ACA, Abschnitte A1 und A2) oder distalere Abschnitte der ACM (M3). (Tabelle 4)

Der Anteil des finalen Infarktgebiets am Versorgungsbereich der ACM wurde bei 413 Patient*innen erhoben. Bei 140 Patient*innen (33,90 %) betrug der Anteil weniger als ein Drittel, bei 197 (47,70 %) zwischen einem und zwei Dritteln und bei 76 (18,40 %) mehr als zwei Drittel des ACM-Stromgebiets.

Die Schwere der klinischen Symptomatik wurde nach NIHSS standardisiert erfasst. Im Median betrug der NIHSS_A 14 (IQR 7, N = 427) Punkte, der NIHSS_I 9 (IQR 12, N = 283) Punkte und der NIHSS_E 6 (IQR 11,5, N = 296) Punkte.

Betroffenes Gefäß (Mehrfachnennung möglich)	Anzahl	Anteil (N = 428)
ACM	327	76,40 %
davon M1	275	64,25 %
davon M2	53	12,38 %
ICA	105	24,53 %
davon intrakraniell	89	20,79 %
davon Tandemläsionen	16	3,74 %
sonstige (ACA / M3)	5	1,17 %

Tabelle 4: Betroffene Gefäße

11.1.4 Therapie

Die Durchführung einer Bridging-Thrombolyse wurde in 411 Fällen erhoben, diese Therapie kam in 57,4 % ($n = 236$) der erhobenen Fälle zusätzlich zur endovaskulären Therapie zum Einsatz.

Die Time-to-Groin betrug im Median 3:19 (IQR 1:28) Stunden, die Time-to-Recanalisation im Median 4:15 (IQR 1:39) Stunden. 92 (21,5 %) der Schlaganfälle waren Wake-up Strokes (bzw. Schlaganfälle mit unbekanntem Symptombeginn).

Bei 375 Thrombektomien (87,5 %) konnte eine vollständige Reperfusion gemäß TICI (2b–3) erreicht werden.

Bei 327 Patient*innen (76,4 %) traten keine Blutungskomplikationen auf. Nach ECASS-II-Klassifikation kam es in 26 Fällen (6,1 %) zu Parenchymblutungen und bei 61 (14,3 %) zu hämorrhagischen Transformationen. Symptomatische intrakranielle Blutungen traten bei 14 Patient*innen (3,3 %) auf.

Der stationäre Aufenthalt dauerte im Median 13 (IQR 27) Tage.

11.1.5 Laborwerte

Das C-reaktive Protein wies eine große Spannweite und Dynamik auf: Der Median zeigte fast eine Verdreifachung von 3,0 (IQR 7,0) mg/L am Aufnahmetag auf 11,4 (IQR 17,0) am Folgetag.

Der Median des NLR stieg von 2,85 (IQR 3,37) an Tag 0 auf 5,00 (IQR 4,09) an Tag 1.

Parameter	Einheit	Tag 0			Tag 1		
		N	Mdn	IQR	N	Mdn	IQR
Leuko	10 ⁹ /L	428	8,2	3,6	428	8,9	3,7
Neutro	10 ⁹ /L	424	5,4	3,4	427	6,5	3,5
Mono	10 ⁹ /L	422	0,6	0,3	427	0,7	0,4
Lympho	10 ⁹ /L	424	1,8	1,2	427	1,3	0,8
CRP	mg/L	417	3,0	7,0	428	11,4	17,0
Glukose	mg/dL	425	121	32	427	120	40
NLR	1	424	2,85	3,37	427	5,00	4,09
NMR	1	422	8,59	6,46	426	9,28	5,28
LMR	1	422	2,86	1,99	426	1,90	1,38

Tabelle 5: Laborwerte und Verhältnisse an Tag 0 und Tag 1

11.1.6 Outcome

Bei Entlassung hatten 24,8 % ($n = 106$) der Patient*innen einen guten funktionellen Outcome. Drei Monate nach dem Ereignis stieg der Anteil guter Outcomes auf 42,3 % ($n = 181$), zum gleichen Zeitpunkt waren 84 Patient*innen (19,6 %) verstorben.

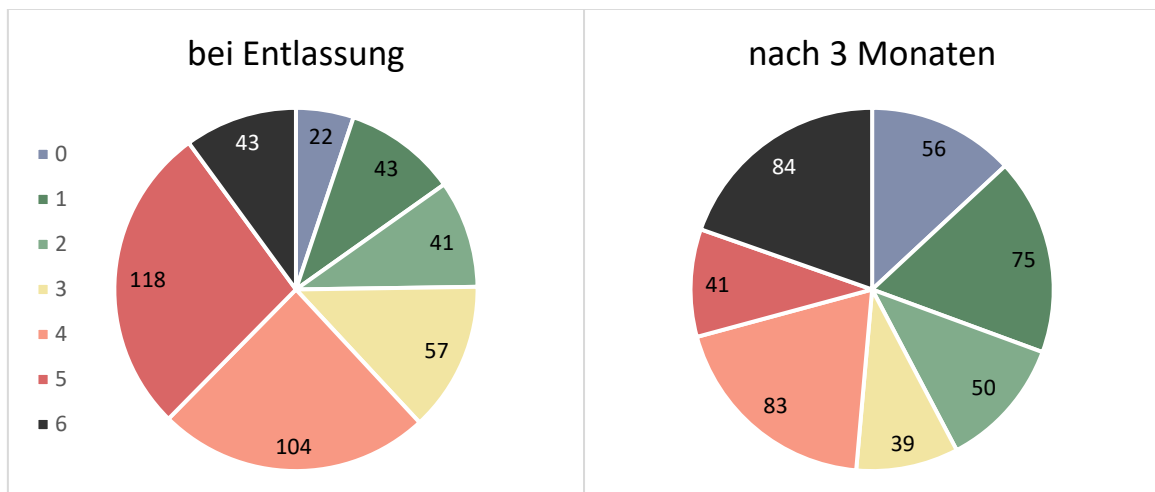


Abbildung 3: Punkte in der modified Rankin Scale bei Entlassung und drei Monate nach Schlaganfall

11.2 Auswertung

Nach Shapiro-Wilk und Kolmogorov-Smirnov mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors war keiner der Laborparameter normalverteilt (alle $p < 0,001$), die Einzelfaktoranalyse wurde folglich mit dem non-parametrischen Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

11.2.1 Univariate Analyse

Mittels Mann-Whitney-U-Test wurden Unterschiede zwischen den Gruppen mit gutem bzw. schlechtem Outcome nach drei Monaten untersucht

Wert	Einheit	Gutes Outcome (mRS 0-2), n=181		Schlechtes Outcome (mRS 3-6), n=247		p
		Median	IQR	Median	IQR	
Alter	Jahre	67	56 – 75	75	67 – 81	<0,001
NIHSS _A	Punkte	13	9 – 16	16	13 – 19	<0,001
Glucose ₀	mg/dL	115	106 – 129	126	109 – 150	<0,001
Glucose ₁	mg/dL	114	100 – 130,5	129	110 – 156	<0,001
Glucose _{Diff}	mg/dL	-3,5	-18 – 15	0	-22 – 20	0,351
CRP ₀	mg/L	2,50	1,00 – 6,00	3,90	1,40 – 9,64	0,004
CRP ₁	mg/L	8,60	4,70 – 15,50	13,70	5,80 – 29,60	<0,001
CRP _{Diff}	mg/L	3,90	0,463 – 10,35	6,50	1,35 – 16,50	0,001
Leuko ₀	10 ⁹ /L	7,85	6,47 – 10,08	8,71	7,15 – 10,80	0,002
Leuko ₁	10 ⁹ /L	8,46	6,99 – 10,11	9,18	7,31 – 11,40	0,034
Leuko _{Diff}	10 ⁹ /L	0,53	-0,90 – 2,01	0,34	-1,40 – 2,31	0,462
Neutro ₀	10 ⁹ /L	4,94	3,70 – 6,50	5,75	4,48 – 7,90	<0,001
Neutro ₁	10 ⁹ /L	6,30	4,80 – 7,70	6,60	5,20 – 9,10	0,014
Neutro _{Diff}	10 ⁹ /L	1,22	-0,48 – 2,71	0,80	-1,00 – 3,00	0,241
Mono ₀	10 ⁹ /L	0,60	0,48 – 0,80	0,62	0,50 – 0,80	0,891
Mono ₁	10 ⁹ /L	0,70	0,50 – 0,90	0,70	0,50 – 0,90	0,219
Mono _{Diff}	10 ⁹ /L	0,00	-0,10 – 0,22	0,10	-0,10 – 0,26	0,292
Lympho ₀	10 ⁹ /L	1,97	1,3 – 2,50	1,60	1,20 – 2,29	0,008
Lympho ₁	10 ⁹ /L	1,40	1,10 – 1,90	1,20	,90 – 1,70	0,001
Lympho _{Diff}	10 ⁹ /L	-0,42	-1,03 – 0,00	-,40	-,90 – ,00	0,359
NLR ₀	1	2,35	1,67 – 4,26	3,50	2,11 – 5,92	<0,001
NLR ₁	1	4,29	3,14 – 6,21	5,50	3,50 – 8,36	<0,001
NLR _{Diff}	1	1,55	0,00 – 3,49	1,56	-0,64 – 4,16	0,895
NMR ₀	1	7,80	5,56 – 11,00	9,33	6,67 – 13,50	0,001
NMR ₁	1	9,14	7,00 – 12,21	9,40	7,31 – 12,93	0,308
NMR _{Diff}	1	1,13	-1,46 – 4,30	0,29	-3,33 – 3,55	0,074
LMR ₀	1	3,00	2,20 – 4,40	2,80	2,00 – 3,60	0,609
LMR ₁	1	2,00	1,53 – 2,75	1,75	1,21 – 2,60	0,008
LMR _{Diff}	1	-0,80	-1,79 – -0,13	-0,79	-1,62 – -0,09	0,003

Tabelle 6: Univariate Analyse von möglichen Prädiktoren guten funktionellen Outcomes – ordinale Variablen

Kategorie	Gutes Outcome (n=181)		Schlechtes Outcome (n=247)		p
	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	
TICI 2b–3	175	96,69	200	80,97	<0,001
aHT	103	56,91	193	78,14	<0,001
VHFA	59	32,60	118	47,77	0,002
Dyslipidämie	38	20,99	57	23,08	0,609
Kard.-vask. VE	27	14,92	63	25,51	0,008
Diabetes mellitus	20	11,05	55	22,27	0,003

Tabelle 7: Univariate Analyse von möglichen Prädiktoren guten funktionellen Outcomes – dichotome Variablen

Der Anteil vollständiger Rekanalisationen, die Altersverteilung und der NIHSS_A unterschieden sich hochsignifikant zwischen beiden Gruppen (alle $p < 0,001$). Ebenso waren manche Risikofaktoren (aHT, VHFA, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, DM) bei Personen mit schlechtem Outcome signifikant häufiger (alle $p \leq 0,01$).

Der CRP-Wert sowie die Zahl der Leukozyten und neutrophiler Granulozyten war bei Patient*innen mit schlechtem Outcome signifikant höher, letztere insbesondere an Tag 0. Die Lymphozytenzahl hingegen war bei Patient*innen mit schlechtem Outcome signifikant niedriger. Ein hochsignifikanter Unterschied ergab sich auch beim Blutzuckerspiegel von Tag 0 und Tag 1, wobei die Gruppe mit guten Outcomes niedrigere Werte als die mit schlechten Outcomes aufwies.

11.2.2 Multivariable Analyse

Zur Abschätzung eines möglichen prädiktiven Zusammenhangs wurden für die jeweiligen Hypothesen binäre logistische Regressionsmodelle errechnet. Als Ko-Variablen wurden aHT, VHFA, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Diabetes mellitus, der Rekanalisierungserfolg (TICI 2b – 3), das Alter, NIHSS_A und der Blutzuckerspiegel an Tag 0 und Tag 1 in allen Modellen berücksichtigt. Als Cutoff für die Aufnahme in das allgemeine Regressionsmodell mit allen Variablen wurde $p = 0,1$ in der unvariablen Analyse festgelegt.

11.2.2.1 Tag-0-Regressionsmodell

Das Tag-0-Regressionsmodell enthielt die Ko-Variablen und die Laborwerte vom Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme. Neben den Ko-Variablen ausschließlich die Zahl der neutrophilen Granulozyten signifikant mit schlechten Outcomes nach drei Monaten assoziiert ($p = 0,003$).

Das Modell war statistisch signifikant ($p < 0,001$), mit einer Varianzaufklärung von Nagelkerkes $R^2 = 0,378$. Der Gesamtprozentsatz korrekter Klassifikation war 74,1 %, mit einer Sensitivität von 81,0 % und einer Spezifität von 64,7 %.

	OR	95%-KI	<i>p</i>
VHFA	0,650	0,395 – 1,068	0,089
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	0,583	0,316 – 1,078	0,085
TICI 2b – 3	6,335	2,365 – 16,971	<0,001
Alter	1,048	1,026 – 1,069	<0,001
NIHSS _A	1,153	1,094 – 1,215	<0,001
Glucose ₀	1,012	1,004 – 1,019	0,004
Neutro ₀	1,163	1,054 – 1,283	0,003

Tabelle 8: Multivariate Analyse von möglichen Prädiktoren guten funktionellen Outcomes – Tag-0-Regressionsmodell

11.2.2.2 Tag-1-Regressionsmodell

Das Tag-1-Regressionsmodell enthielt die Ko-Variablen und die Laborwerte von Aufnahme und Folgetag sowie deren Differenzen. Wie im Tag-0-Regressionsmodell leisteten die Ko-Variablen und Neutro₀ ($p = 0,007$) einen signifikanten Anteil an der Klassifikationsleistung des Modells, zudem zeigte sich die CRP-Dynamik hochsignifikant ($p = 0,002$).

Das Modell war statistisch signifikant ($p < 0,001$), mit einer Varianzaufklärung von Nagelkerkes $R^2 = 0,408$. Der Gesamtprozentsatz korrekter Klassifikation war 73,5 %, mit einer Sensitivität von 77,9 % und einer Spezifität von 67,6 %.

	OR	95%-KI	<i>p</i>
VHFA	0,574	0,345 – 0,956	0,033
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	0,581	0,309 – 1,092	0,092
TICI 2b – 3	6,611	2,444 – 17,881	<0,001
Alter	1,048	1,026 – 1,070	<0,001
NIHSS _A	1,152	1,092 – 1,215	<0,001
Glucose ₀	1,010	1,003 – 1,018	0,008
Neutro ₀	1,151	1,039 – 1,275	0,007
CRP _{Diff}	1,032	1,011 – 10,53	0,002

Tabelle 9: Multivariate Analyse von möglichen Prädiktoren guten funktionellen Outcomes – Tag-0-Regressionsmodell

12 Diskussion

In dieser retrospektiven Studie von Schlaganfallpatient*innen, welche mit mechanischer Thrombektomie behandelt wurden, konnten wir in einer ausführlichen Analyse zeigen, welche Labor- und Entzündungsparameter den besten Nutzen für die Einschätzung des Outcomes von Patient*innen darstellen.

In der univariaten Analyse korrelieren viele Entzündungsparameter, einige hochsignifikant, mit dem Outcome. In der multivariaten Analyse zeigt sich jedoch, dass vor allem die CRP-Dynamik und die Zahl neutrophiler Granulozyten eigenständigen prognostischen Wert haben. Daneben werden die Regressionsmodelle vor allem von anderen Faktoren dominiert: Neben manchen Risikofaktoren und der initialen Schlaganfallschwere ist der Rekanalisationserfolg entscheidend für das Outcome.

12.1 Entzündungsparameter

Hohe CRP₀-, CRP₁- und CRP_{Diff}-Werte sind hochsignifikant mit schlechten Outcomes assoziiert. Die höhere Signifikanz von CRP₁ ($p < 0,001$) und CRP_{Diff} ($p = 0,001$) gegenüber CRP₀ ($p = 0,004$) ergibt sich möglicherweise aus der bekannten Latenz des C-reaktiven Proteins. Auch im Tag-1-Regressionsmodell war ein stärkerer CRP-Anstieg signifikant mit schlechten Outcomes assoziiert (CRP_{Diff}: OR 1,032; 95%-KI 1,011 – 1,053; $p = 0,002$). CRP ist, bei heterogener Datenlage, als unabhängiger Prädiktor schlechter Outcomes bekannt. (133) Die Assoziation lässt sich vermutlich teilweise durch im Rahmen von Schlaganfällen gehäuft auftretenden Infektionen, insbesondere Pneumonien und Harnwegsinfekte, erklären, die ein unabhängiger Risikofaktor sind und mit CRP-Anstiegen einhergehen. Dennoch werden die Outcomes durch eine präventive Antibiotikagabe trotz Senkung der HWI-Inzidenz nicht verbessert, (134) auch ältere und gemäß NIHSS schwerer betroffene Menschen als besonders gefährdete Untergruppe profitieren nicht von einer präventiven antiinfektiven Therapie. (135) Infekte allein scheinen die Assoziation höherer CRP-Werte mit schlechteren Outcomes also nicht vollständig zu erklären. Dass die Dynamik von CRP-Werten zwischen Tag 0 und Tag 1 abseits anderer Entzündungsparametern einen unabhängigen prädiktiven Wert darstellt, unterstreicht den Einfluss entzündlicher Prozesse zum Zeitpunkt der Rekanalisonstherapie auf den Outcome von Schlaganfallpatient*innen.

Die Zahl neutrophiler Granulozyten korreliert in der univariaten Analyse an beiden Tagen signifikant mit schlechten Outcomes (Neutro₀ $p < 0,001$; Neutro₁ $p = 0,014$), die Dynamik (Neutro_{Diff} $p = 0,241$) jedoch nicht. Die absolute Zahl neutrophiler Granulozyten ist als unabhängiger Prädiktor etabliert. (122) Als Teil des angeborenen Immunsystems ist der stärkere Einfluss von Neutro₀ im Vergleich zu Neutro₁ naheliegend. Da der mediane Unterschied bei Patient*innen mit gutem Outcome größer ist als bei denen mit schlechtem Outcome scheint es plausibel, dass bei schweren Schlaganfällen oder langer Dauer bis zur Rekanalisation ein erheblicher Teil der nGZ-Rekrutierung bereits vor der ersten Blutabnahme stattgefunden hat und somit nicht als Differenz aufscheint. Ein verzögerter Anstieg würde einen größeren Unterschied zwischen Tag 0 und Tag 1 bedingen, jedoch auch eine weniger aggressive Immunantwort anzeigen. Eine Erhebung zu relativ zum Symptombeginn standardisierten Zeitpunkten könnte gegen diesen Effekt korrigieren.

Niedrige Lymphozytenzahlen an Tag 0 und Tag 1 korrelieren jeweils hochsignifikant mit schlechten Outcomes (Lympho₀: $p = 0,008$, Lympho₁: $p = 0,001$), die Differenz jedoch nicht. Die durch die Migration von Lymphozyten in das Gehirn und lymphatische Gewebe induzierte Lymphopenie (56) ist als Prädiktor schlechter Outcomes etabliert. (121) Das komplexe Zusammenspiel und die gegensätzlichen Effekte unterschiedlicher Subtypen stellen bei der Interpretation der Lymphozytenzahlen eine besondere Herausforderung dar. Der vermutlich treibende Zusammenhang ist die schlaganfallinduzierte Immunsuppression, welche für die häufigen Infekte mitverantwortlich ist. Der Verlust regulatorischer T- und B-Zellen kann zudem inflammatorische Schädigungen des Gewebes verstärken und die mittel- und langfristigen Reparaturprozesse abschwächen. In den Regressionsmodellen erbringen die Lymphozytenzahlen jedoch keine relevante prädiktive Leistung nach Korrektur für die anderen Inflammationsparametern mehr.

Da sich die Leukozytenzahl zu etwa 50 bis 75 % aus neutrophilen Granulozyten und zu etwa 25 bis 45 % aus Lymphozyten zusammensetzt ist das den nGZ ähnliche Assoziationsmuster bei niedrigerer Signifikanz naheliegend.

Die Monozytenzahl zeigte sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant. Während die Eigenschaften der Monozyten einen Einfluss auf das Infektionsrisiko und Outcomes haben, (136) wurde ein Zusammenhang zwischen der Anzahl und dem Outcome nur in einzelnen Studien berichtet. (137) Forschungsinteresse wird der Monozytenzahl vor allem

als Teil verschiedener Verhältnisse, unter anderem der LMR und NMR, zuteil. Eine Schwäche der Analyse kann auch die geringe Auflösung der Messungen sein: Die Messgenauigkeit von $0,1 \cdot 10^9/L$ kann möglicherweise feinere Unterschiede der geringeren Schwankungsbreite (gutes Outcome: Mdn 0,00; IQR -0,10 – 0,22; schlechtes Outcome: Mdn 0,10; IQR -0,10 – 0,26; alle $10^9/L$) nicht abbilden oder verzerren. Auch ist die Aktivität und Anzahl der im betroffenen Gewebe vorhandenen Monozyten nicht durch die Monozytenzahl im Blut abgebildet. Eine Bestimmung der unterschiedlichen Monozytentypen oder der ausgeschütteten Zytokine, beispielsweise IL-10 oder TNF- α , könnte eine Verbesserung der prognostischen Aussage ermöglichen.

In Zusammenfassung zeigt sich in den multivariablen Modellen, dass eine Entzündung zum Zeitpunkt der Rekanalisationstherapie (abgebildet durch bereits in der Notaufnahme erhöhte neutrophile Granulozyten und „nachhängende“ CRP-Anstiege zwischen Tag 0 und 1) mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist – dies unterstreicht eine mögliche Relevanz von inflammatorischen Prozessen unmittelbar vor, während und nach Rekanalisation.

12.2 Verhältnisse

Die NLR war an Tag 0 und Tag 1 jeweils hochsignifikant mit schlechten Outcomes assoziiert (jeweils $p \leq 0,001$), nicht jedoch die Dynamik ($p = 0,895$). Der Marker, der das Verhältnis zwischen der Aktivität des angeborenen und des adaptiven Immunsystems repräsentiert, (124) ist nicht zuletzt aufgrund seiner günstigen und breiten Verfügbarkeit Gegenstand intensiver Forschung. Dabei zeigen sich Korrelationen hoher NLR-Werte mit einer großen Bandbreite vaskulärer und nichtvaskulärer Erkrankungen und der Gesamtmortalität. (138, 139) Bei Schlaganfällen sind sie mit einer Immunsuppression und bakteriellen Infekten assoziiert, insbesondere Pneumonien, (140) was die schlechteren Outcomes teilweise erklären kann. Die Einschränkungen und Potentiale des Markers in Bezug auf antiinfektive Therapien gestalten sich analog zum CRP.

Eine hohe NMR war nur an Tag 0 ($NMR_0 p < 0,001$), eine niedrige LMR an beiden Tagen signifikant mit schlechteren Outcomes assoziiert ($LMR_0 p = 0,015$; $LMR_1 p = 0,001$). Die Korrelationsrichtungen verhalten sich damit analog zu denen der jeweiligen Zähler. Die Dynamiken beider Werte waren an beiden Tagen nicht signifikant, wobei die NMR das Signifikanzniveau nur knapp verfehlte ($NMR_{Diff} p = 0,074$). Auffällig ist, dass dieser Wert wesentlich enger mit dem Outcome korreliert als seine Einzelkomponenten. Dies zeigt das

grundsätzliche prognostische Potential von Verhältnissen auf, die mehrere Komponenten des Immunsystems und ihre Interaktionen möglicherweise besser abbilden als die Betrachtung der Einzelteile. Im Vergleich zur NLR haben beide Werte weniger Aufmerksamkeit in der Schlaganfallforschung erfahren, Einzelstudien zeigen jedoch Assoziationen mit schlechten Outcomes. (4, 125, 141)

In den Regressionsmodellen leistet jedoch kein Verhältnis einen signifikanten prädiktiven Anteil. Möglicherweise liegt dies daran, dass die absolute Stärke der Immunreaktion prognostisch relevanter ist als die Verhältnisse der verschiedenen Anteile. Protektive Effekte durch das Immunsystem treten zudem im späteren Verlauf stärker in Erscheinung, welche in dieser Untersuchung nicht abgebildet wurde.

12.3 Kontrollgrößen

Bezüglich des Rekanalisationserfolgs zeigten sich in der Analyse die eindeutigsten Gruppenunterschiede. Von 53 Patient*innen mit TIBI $\leq 2a$ hatten 47 ein schlechtes Outcome nach drei Monaten (88,7 %), während dies bei 200 von 375 Personen (53,3 %) mit TIBI 2b – 3 der Fall war (OR 6,85; 95%-KI 2,86 – 16,41; $p < 0,001$). Dies deckt sich mit der in der Literatur beschriebenen Effektivität und unterstreicht die zentrale Rolle der mechanischen Thrombektomie in der Therapie von Großgefäßverschlüssen. Durch großangelegte Studien der letzten Jahre konnte der Benefit der MT auch für Patient*innen über 80 Jahre, bei längerer Symptombdauer und WUS und bei größeren Infarkten etabliert werden. (48, 142)

Der Blutzuckerwert lag an Tag 0 und Tag 1 bei Personen mit schlechtem Outcome im Median um 11 bzw. 15 mg/dL höher als bei Personen mit gutem Outcome. Dieser Effekt war bei hohen Werten besonders deutlich: 79 von 98 Personen (80,6 %) mit $Glucose_0 \geq 140$ mg/dl hatten einen schlechten Outcome. Die bei Schlaganfallpatient*innen häufigen Hyperglykämien sind als unabhängiger Prädiktor für schlechte Outcomes seit Jahrzehnten etabliert, wobei Uneinigkeit über die Pathophysiologie besteht. (143) Interventionelle Blutzuckersenkungen sind gemäß aktueller Leitlinie jedoch nur bei schweren Hyperglykämien ($BZ \geq 180$ mg/dL) indiziert, bei niedrigeren Werten konnte in mehreren Studien kein klinischer Benefit demonstriert werden, während sich die Komplikationsraten, insbesondere (schwere) Hypoglykämien, erhöhten. (43) Da in der gesamten Kohorte nur eine einzige Hypoglykämie mit einem Glucosewert unter 60 mg/dL auftrat, können über den Einfluss pathologisch niedriger Blutzuckerwerte keine Aussagen getroffen werden.

Hohe Punktzahlen in der NIHSS bei Aufnahme und damit schwerere Schlaganfallsyndrome sind wenig überraschend im Einklang mit der bekannten Literatur hochsignifikant mit schlechten Outcomes assoziiert ($p < 0,001$). Bekannte Schwächen des NIHSS, wie die große Diskrepanz des Punktwerts mit der resultierenden Behinderung bei Hirnstamminfarkten, (144) kommen aufgrund der in dieser Untersuchung betrachteten Großgefäßverschlüssen der vorderen Zirkulation weniger zum Tragen.

Ein höheres Alter korreliert in der univariaten Analyse ebenfalls hochsignifikant mit dem Outcome ($p < 0,001$). In beiden Regressionsmodellen beträgt die Odds-Ratio 1,048 (Tag-0-Modell: 95%-KI 1,026 – 1,069; Tag-1-Modell: 95%-KI 1,026 – 1,070; beide $p < 0,001$), ein Altersunterschied von 10 Jahren führt also zu einer um etwa 60 % höheren Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcomes. Als wichtigster nicht-modifizierbarer Risikofaktor (145) gilt die Alterung der Gesellschaften als einer der Haupttreiber steigender Schlaganfallinzidenzen in westlichen Ländern. (8) Das Alter ist zudem unabhängiger Prädiktor schlechter Outcomes und hoher Letalität etabliert. (146) Ursachen der schlechteren Outcomes werden neben der höheren Prävalenz von Komorbiditäten, Frailty und hormonellen Veränderungen bei postmenopausalen Frauen auch in altersassoziierten Veränderungen des Immunsystems vermutet. (147-149)

12.4 Einschränkungen

Ein mögliches Defizit der Analyse stellt die Dichotomisierung der Outcomes dar. Während die Einteilung in gute Outcomes ($mRS \leq 2$) und schlechte Outcomes ($mRS \geq 3$) üblich ist und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verbessert, sinkt dadurch die statistische Power im Vergleich zu einer Verwendung der vollständigen Skala. (150) Die monozentrische Datenerhebung schränkt ebenfalls die Repräsentativität der Ergebnisse ein.

Ebenso ist Entscheidung, welche Ko-Variablen in multivariable Modelle mitbezogen werden, stets eine Abwägung: Während die Berücksichtigung zu vieler Variablen die Gefahr einer Alphafehlerkumulation bzw. einer Modellüberanpassung erhöht, können ausgelassene Störgrößen Korrelationen verstärken oder verschleiern. Aufgrund teilweise fehlender Daten konnten beispielsweise die Rekanalisationszeiten (TTG und TTR) nicht in die Analyse eingeschlossen werden, wobei bekannt ist, dass spätere Rekanalisationszeitpunkte mit schlechteren Outcomes verbunden sind.

Das monozentrische Setting führt zu einer eingeschränkten Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse. Der lange Studienzeitraum kann ebenfalls Unsicherheiten mit sich bringen. Durch die Weiterentwicklung von Verfahren und Geräten und der zunehmenden Erfahrung mit der mechanischen Thrombektomie ist mit einer im zeitlichen Verlauf steigenden Behandlungsqualität zu rechnen, während die Ausweitung der Indikationsstellung auf schwerer betroffene und ältere Patient*innen sowie solche mit länger zurückliegenden Schlaganfällen zu statistisch schlechteren Outcomes führen kann.

12.5 Ausblick und Fazit

Die Etablierung der Thrombolyse und der mechanischen Thrombektomie stellen Meilensteine in der Therapie des ischämischen Schlaganfalls dar. Trotz deutlicher Verbesserungen der Überlebensrate und der Outcomes bleibt die Letalität und die Rate an schweren Behinderungen hoch.

Die neuroimmunologischen Komponenten der Schädigungs- und Reparaturprozesse werden in den aktuellen Behandlungsleitlinien nur wenig berücksichtigt, auch da derzeit noch therapeutische Optionen zur Beeinflussung fehlen. Für das Outcome prognostische Biomarker haben das Potential, neue Möglichkeiten in der Behandlung und Prophylaxe von ischämischen Schlaganfällen aufzuzeigen, beispielsweise durch immunmodulatorische Therapien oder die Identifikation von Gruppen, die von einer antiinfektiven Prophylaxe profitieren könnten. In dieser Analyse zeigte sich, dass klassische Biomarker wie die Zahl neutrophiler Granulozyten und die CRP-Dynamik in der Gesamtbetrachtung den stärksten Einfluss auf die Outcomes aufwiesen. Andere Entzündungsparameter und deren Verhältnisse ermöglichten keine bessere Vorhersage der Outcomes.

Auch unter Berücksichtigung vieler Parameter konnten die Regressionsmodelle jedoch nur bei etwa drei Vierteln der Patient*innen das Outcome korrekt vorhersagen. Künftige Untersuchungen sind notwendig, um die Rolle des Immunsystems, seine prognostische Vorhersagekraft und den Nutzen in der therapeutischen Konsequenz besser zu verstehen, um Outcomes für Betroffene zu verbessern.

13 Literaturverzeichnis

1. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20.
2. Ringleb P. KM, Jansen O., et al. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2021.
3. Huber T, Kleine JF, Kaesmacher J, Bette S, Poppert H, Zimmer C, et al. Blood Leukocytes as Prognostic Parameter in Stroke Thrombectomy. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(1-2):32-40.
4. Lux D, Alakbarzade V, Bridge L, Clark CN, Clarke B, Zhang L, et al. The association of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio with 3-month clinical outcome after mechanical thrombectomy following stroke. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):60.
5. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
6. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Wu O, Schwamm LH, et al. Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome? *Ann Neurol*. 2005;57(5):679-86.
7. Greisenegger S. KM, et al. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft - Positionspapier – Update 2019
neurologisch. 2019.
8. Collaborators GBDS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurology*. 2021;20(10):795-820.
9. Griebler RW, Petra; Delcour, Jennifer; Eisenmann, Alexander. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich. Update 2020. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz, Wien. 2021.
10. Collaborators GBDS. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology*. 2019;18(5):439-58.
11. Pschyrembel W, Arnold U. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 266., aktualisierte Aufl. ed. Berlin u.a.: de Gruyter; 2014. XXIX, 2348 S. p.
12. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
13. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(6):452-6.
14. Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, Edwards LJ, Hoff J, Chilukuri V, et al. Improving the Reliability of Stroke Subgroup Classification Using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Criteria. *Stroke*. 2001;32(5):1091-8.

15. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(5):502-8.
16. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(1):1-5.
17. Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I, Rudd A, Di Carlo A, Bejot Y, et al. Three-month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *Neurology.* 2011;76(2):159-65.
18. Collaborators GBDLRoS, Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2429-37.
19. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 2017;120(3):472-95.
20. Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, Malik R, Paul NL, Jackson C, et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations. *Stroke.* 2012;43(12):3161-7.
21. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke.* 2004;35(1):212-27.
22. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet.* 2016;388(10046):761-75.
23. Pandian JD, Gall SL, Kate MP, Silva GS, Akinyemi RO, Ovbiagele BI, et al. Prevention of stroke: a global perspective. *The Lancet.* 2018;392(10154):1269-78.
24. Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, Nederkoorn PJ, de Haan R, Roos YB, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7:CD007858.
25. Yaghi S, Elkind MS. Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice. *Stroke.* 2015;46(11):3322-8.
26. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355(6):549-59.
27. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Bejot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2020;382(1):9.
28. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet.* 2014;383(9933):1973-80.
29. Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-22.
30. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2012;11(3):261-71.

31. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States. *Survey of Anesthesiology*. 2013;57(4).
32. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. *Stroke*. 2013;44(10):2821-8.
33. Wolf PA. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Stroke. The Framingham Study. *Jama*. 1988;259(7).
34. Zhelev Z, Walker G, Henschke N, Fridhandler J, Yip S. Prehospital stroke scales as screening tools for early identification of stroke and transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD011427.
35. Thomalla G, Gerloff C. Acute imaging for evidence-based treatment of ischemic stroke. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(4):521-9.
36. An SA, Kim J, Kim OJ, Kim JK, Kim NK, Song J, et al. Limited clinical value of multiple blood markers in the diagnosis of ischemic stroke. *Clin Biochem*. 2013;46(9):710-5.
37. Bustamante A, Lopez-Cancio E, Pich S, Penalba A, Giralt D, Garcia-Berrocso T, et al. Blood Biomarkers for the Early Diagnosis of Stroke: The Stroke-Chip Study. *Stroke*. 2017;48(9):2419-25.
38. Montellano FA, Ungethum K, Ramiro L, Nacu A, Hellwig S, Fluri F, et al. Role of Blood-Based Biomarkers in Ischemic Stroke Prognosis: A Systematic Review. *Stroke*. 2021;52(2):543-51.
39. Collen D, Lijnen HR. The tissue-type plasminogen activator story. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(8):1151-5.
40. National Institute of Neurological D, Stroke rt PASSG. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-7.
41. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, et al. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke*. 2016;47(9):2373-9.
42. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha JH, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet*. 2018;392(10154):1247-56.
43. Ringleb P. KM, Jansen O., et al. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2022.
44. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929-35.
45. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A

Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.

46. Correction to: Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e440-e1.

47. Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, Jahan R, Jovin TG, Majoie CB, et al. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(5):433-8.

48. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31.

49. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306.

50. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009-18.

51. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-95.

52. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019-30.

53. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21.

54. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-18.

55. Sturm D, Biesalski A-S, Höffken O. *Neurologische Pathophysiologie*. 1. Auflage ed. Berlin, Deutschland: Springer 2019. 274 p.

56. Iadecola C, Buckwalter MS, Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential. *J Clin Invest*. 2020;130(6):2777-88.

57. Iadecola C, Anrather J. Stroke research at a crossroad: asking the brain for directions. *Nature Neuroscience*. 2011;14(11):1363-8.

58. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med*. 2011;17(7):796-808.

59. Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2012;7(5):378-85.

60. del Zoppo GJ, Schmid-Schonbein GW, Mori E, Copeland BR, Chang CM. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke*. 1991;22(10):1276-83.

61. Nieswandt B, Kleinschnitz C, Stoll G. Ischaemic stroke: a thrombo-inflammatory disease? *J Physiol*. 2011;589(17):4115-23.
62. Bai J, Lyden PD. Revisiting cerebral postischemic reperfusion injury: new insights in understanding reperfusion failure, hemorrhage, and edema. *Int J Stroke*. 2015;10(2):143-52.
63. Soares BP, Tong E, Hom J, Cheng SC, Bredno J, Boussel L, et al. Reperfusion is a more accurate predictor of follow-up infarct volume than recanalization: a proof of concept using CT in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2010;41(1):e34-40.
64. Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nat Med*. 2011;17(11):1391-401.
65. Chen H, Yoshioka H, Kim GS, Jung JE, Okami N, Sakata H, et al. Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(8):1505-17.
66. McDonald JW, Bhattacharyya T, Sensi SL, Lobner D, Ying HS, Canzoniero LM, et al. Extracellular acidity potentiates AMPA receptor-mediated cortical neuronal death. *J Neurosci*. 1998;18(16):6290-9.
67. Vidale S, Consoli A, Arnaboldi M, Consoli D. Postischemic Inflammation in Acute Stroke. *J Clin Neurol*. 2017;13(1):1-9.
68. Shen Z, Xiang M, Chen C, Ding F, Wang Y, Shang C, et al. Glutamate excitotoxicity: Potential therapeutic target for ischemic stroke. *Biomed Pharmacother*. 2022;151:113125.
69. van Putten M, Fahlke C, Kafitz KW, Hofmeijer J, Rose CR. Dysregulation of Astrocyte Ion Homeostasis and Its Relevance for Stroke-Induced Brain Damage. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11).
70. Love S. Oxidative stress in brain ischemia. *Brain Pathol*. 1999;9(1):119-31.
71. Bolanos JP, Almeida A. Roles of nitric oxide in brain hypoxia-ischemia. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1411(2-3):415-36.
72. Yang Y, Rosenberg GA. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke*. 2011;42(11):3323-8.
73. Marsh BJ, Williams-Karnesky RL, Stenzel-Poore MP. Toll-like receptor signaling in endogenous neuroprotection and stroke. *Neuroscience*. 2009;158(3):1007-20.
74. Fann DY, Lee SY, Manzanero S, Chunduri P, Sobey CG, Arumugam TV. Pathogenesis of acute stroke and the role of inflammasomes. *Ageing Res Rev*. 2013;12(4):941-66.
75. Chen GY, Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(12):826-37.
76. Gulke E, Gelderblom M, Magnus T. Danger signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418774254.
77. Faura J, Bustamante A, Miro-Mur F, Montaner J. Stroke-induced immunosuppression: implications for the prevention and prediction of post-stroke infections. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):127.

78. Liesz A, Dalpke A, Mracsko E, Antoine DJ, Roth S, Zhou W, et al. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury. *J Neurosci*. 2015;35(2):583-98.
79. Chen R, Kang R, Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release. *Experimental & Molecular Medicine*. 2022;54(2):91-102.
80. Chamorro A, Meisel A, Planas AM, Urra X, van de Beek D, Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(7):401-10.
81. Kronenberg G, Uhlemann R, Richter N, Klempin F, Wegner S, Staerck L, et al. Distinguishing features of microglia- and monocyte-derived macrophages after stroke. *Acta Neuropathol*. 2018;135(4):551-68.
82. Kim E, Cho S. Microglia and Monocyte-Derived Macrophages in Stroke. *Neurotherapeutics*. 2016;13(4):702-18.
83. Gan Y, Liu Q, Wu W, Yin JX, Bai XF, Shen R, et al. Ischemic neurons recruit natural killer cells that accelerate brain infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(7):2704-9.
84. Poli A, Kmiecik J, Domingues O, Hentges F, Blery M, Chekenya M, et al. NK cells in central nervous system disorders. *J Immunol*. 2013;190(11):5355-62.
85. Selders GS, Fetz AE, Radic MZ, Bowlin GL. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regen Biomater*. 2017;4(1):55-68.
86. De Meyer SF, Langhauser F, Haupeltshofer S, Kleinschnitz C, Casas AI. Thromboinflammation in Brain Ischemia: Recent Updates and Future Perspectives. *Stroke*. 2022;53(5):1487-99.
87. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):159-75.
88. Jickling GC, Liu D, Ander BP, Stamova B, Zhan X, Sharp FR. Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(6):888-901.
89. Cuartero MI, Ballesteros I, Moraga A, Nombela F, Vivancos J, Hamilton JA, et al. N2 neutrophils, novel players in brain inflammation after stroke: modulation by the PPARgamma agonist rosiglitazone. *Stroke*. 2013;44(12):3498-508.
90. Wang ZK, Xue L, Wang T, Wang XJ, Su ZQ. Infiltration of invariant natural killer T cells occur and accelerate brain infarction in permanent ischemic stroke in mice. *Neurosci Lett*. 2016;633:62-8.
91. Simats A, Liesz A. Systemic inflammation after stroke: implications for post-stroke comorbidities. *EMBO Mol Med*. 2022;14(9):e16269.
92. Brea D, Poon C, Benakis C, Lubitz G, Murphy M, Iadecola C, et al. Stroke affects intestinal immune cell trafficking to the central nervous system. *Brain Behav Immun*. 2021;96:295-302.
93. Courties G, Herisson F, Sager HB, Heidt T, Ye Y, Wei Y, et al. Ischemic stroke activates hematopoietic bone marrow stem cells. *Circ Res*. 2015;116(3):407-17.

94. Melzer N, Meuth SG, Wiendl H. CD8⁺ T cells and neuronal damage: direct and collateral mechanisms of cytotoxicity and impaired electrical excitability. *FASEB J*. 2009;23(11):3659-73.
95. Yilmaz G, Arumugam TV, Stokes KY, Granger DN. Role of T lymphocytes and interferon-gamma in ischemic stroke. *Circulation*. 2006;113(17):2105-12.
96. Fan L, Zhang CJ, Zhu L, Chen J, Zhang Z, Liu P, et al. FasL-PDPK1 Pathway Promotes the Cytotoxicity of CD8(+) T Cells During Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res*. 2020;11(4):747-61.
97. Arumugam TV, Granger DN, Mattson MP. Stroke and T-cells. *Neuromolecular Med*. 2005;7(3):229-42.
98. Li GZ, Zhong D, Yang LM, Sun B, Zhong ZH, Yin YH, et al. Expression of interleukin-17 in ischemic brain tissue. *Scand J Immunol*. 2005;62(5):481-6.
99. Bedke T, Muscate F, Soukou S, Gagliani N, Huber S. Title: IL-10-producing T cells and their dual functions. *Semin Immunol*. 2019;44:101335.
100. Luo Y, Zhou Y, Xiao W, Liang Z, Dai J, Weng X, et al. Interleukin-33 ameliorates ischemic brain injury in experimental stroke through promoting Th2 response and suppressing Th17 response. *Brain Res*. 2015;1597:86-94.
101. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:485-517.
102. Liesz A, Hu X, Kleinschnitz C, Offner H. Functional role of regulatory lymphocytes in stroke: facts and controversies. *Stroke*. 2015;46(5):1422-30.
103. Workman CJ, Szymczak-Workman AL, Collison LW, Pillai MR, Vignali DA. The development and function of regulatory T cells. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(16):2603-22.
104. Chen S, Wu H, Klebe D, Hong Y, Zhang J, Tang J. Regulatory T cell in stroke: a new paradigm for immune regulation. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:689827.
105. Tang Q, Bluestone JA. The Foxp3⁺ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation. *Nat Immunol*. 2008;9(3):239-44.
106. Siniscalchi A, Gallelli L, Malferrari G, Pirritano D, Serra R, Santangelo E, et al. Cerebral stroke injury: the role of cytokines and brain inflammation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2014;25(2):131-7.
107. Selvaraj UM, Poinatte K, Torres V, Ortega SB, Stowe AM. Heterogeneity of B Cell Functions in Stroke-Related Risk, Prevention, Injury, and Repair. *Neurotherapeutics*. 2016;13(4):729-47.
108. Engler-Chiurazzi EB, Monaghan KL, Wan ECK, Ren X. Role of B cells and the aging brain in stroke recovery and treatment. *Geroscience*. 2020;42(5):1199-216.
109. Rosser EC, Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. *Immunity*. 2015;42(4):607-12.
110. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):959-71.
111. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2012;79(13 Suppl 1):S52-7.

112. Nour M, Scalzo F, Liebeskind DS. Ischemia-reperfusion injury in stroke. *Interv Neurol*. 2013;1(3-4):185-99.
113. Kahles T, Brandes RP. NADPH oxidases as therapeutic targets in ischemic stroke. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(14):2345-63.
114. Carroll MC, Holers VM. Innate autoimmunity. *Adv Immunol*. 2005;86:137-57.
115. McCulloch L, Smith CJ, McColl BW. Adrenergic-mediated loss of splenic marginal zone B cells contributes to infection susceptibility after stroke. *Nat Commun*. 2017;8:15051.
116. Yong HYF, Rawji KS, Ghorbani S, Xue M, Yong VW. The benefits of neuroinflammation for the repair of the injured central nervous system. *Cell Mol Immunol*. 2019;16(6):540-6.
117. Simpkins AN, Janowski M, Oz HS, Roberts J, Bix G, Dore S, et al. Biomarker Application for Precision Medicine in Stroke. *Transl Stroke Res*. 2020;11(4):615-27.
118. 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;6(9):e1000145.
119. VanGilder RL, Davidov DM, Stinehart KR, Huber JD, Turner RC, Wilson KS, et al. C-reactive protein and long-term ischemic stroke prognosis. *J Clin Neurosci*. 2014;21(4):547-53.
120. Furlan JC, Vergouwen MD, Fang J, Silver FL. White blood cell count is an independent predictor of outcomes after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2014;21(2):215-22.
121. Kim J, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM, Nam HS, et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):464-7.
122. Maestrini I, Strbian D, Gautier S, Haapaniemi E, Moulin S, Sairanen T, et al. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes. *Neurology*. 2015;85(16):1408-16.
123. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017;10(1):12.
124. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7).
125. Fernandez-Garza LE, Gonzalez-Aquines A, Botello-Hernandez E, Perez-Vazquez G, Cristobal-Nino M, Gongora-Rivera F. Segmented neutrophil-to-monocyte ratio and systemic immune-inflammation index associated with the severity and functional prognosis of acute ischemic stroke. *Int J Neurosci*. 2023:1-9.
126. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-70.
127. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017;48(7):2007-12.

128. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(8):e109-37.
129. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352(9136):1245-51.
130. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*. 1965;52(3-4):591-611.
131. Pearson K. X. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *Philosophical Magazine Series 5*. 1900;50(302):157-75.
132. Mann HB, Whitney DR. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*. 1947;18(1):50-60.
133. Parikh NS, Merkler AE, Iadecola C. Inflammation, Autoimmunity, Infection, and Stroke: Epidemiology and Lessons From Therapeutic Intervention. *Stroke*. 2020;51(3):711-8.
134. Vermeij JD, Westendorp WF, Dippel DW, van de Beek D, Nederkoorn PJ. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD008530.
135. de Jonge JC, Sluis WM, Reinink H, Bath PM, Woodhouse LJ, Zweedijk B, et al. Prevention of infections and fever to improve outcome in older patients with acute stroke (PRECIOUS): a randomised, open, phase III, multifactorial, clinical trial with blinded outcome assessment. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;36:100782.
136. Urra X, Cervera A, Obach V, Climent N, Planas AM, Chamorro A. Monocytes are major players in the prognosis and risk of infection after acute stroke. *Stroke*. 2009;40(4):1262-8.
137. Liberale L, Montecucco F, Bonaventura A, Casetta I, Seraceni S, Trentini A, et al. Monocyte count at onset predicts poststroke outcomes during a 90-day follow-up. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(10):702-10.
138. Bi Y, Shen J, Chen SC, Chen JX, Xia YP. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in acute ischemic stroke after reperfusion therapy. *Sci Rep*. 2021;11(1):6177.
139. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep*. 2021;11(1):464.
140. Westendorp WF, Dames C, Nederkoorn PJ, Meisel A. Immunodepression, Infections, and Functional Outcome in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2022;53(5):1438-48.
141. Ren H, Liu X, Wang L, Gao Y. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio: A Novel Predictor of the Prognosis of Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(11):2595-602.

142. Jadhav AP, Desai SM, Jovin TG. Indications for Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Current Guidelines and Beyond. *Neurology*. 2021;97(20 Suppl 2):S126-S36.
143. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD005346.
144. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):603-12.
145. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-e621.
146. Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. The influence of age on stroke outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994;25(4):808-13.
147. Banerjee A, McCullough LD. Sex-Specific Immune Responses in Stroke. *Stroke*. 2022;53(5):1449-59.
148. Roy-O'Reilly M, McCullough LD. Age and Sex Are Critical Factors in Ischemic Stroke Pathology. *Endocrinology*. 2018;159(8):3120-31.
149. Finger CE, Moreno-Gonzalez I, Gutierrez A, Moruno-Manchon JF, McCullough LD. Age-related immune alterations and cerebrovascular inflammation. *Mol Psychiatry*. 2022;27(2):803-18.
150. Mistry EA, Yeatts S, de Havenon A, Mehta T, Arora N, De Los Rios La Rosa F, et al. Predicting 90-Day Outcome After Thrombectomy: Baseline-Adjusted 24-Hour NIHSS Is More Powerful Than NIHSS Score Change. *Stroke*. 2021;52(8):2547-53.