

1 Zusammenfassung

Das Antiphospholipid-Syndrom ist eine erworbene Autoimmunerkrankung, die mit einem erhöhten Risiko für venöse und arterielle Thrombosen einhergeht. Die Diagnose stützt sich im Wesentlichen auf Laboruntersuchungen, die bislang nicht ausreichend standardisiert sind. Dieser Umstand und die Heterogenität der Ätiologie des akuten Stroke dürften dafür verantwortlich sein, dass der Stellenwert des Antiphospholipid-Syndroms als Risikofaktor für den akuten Stroke nach wie vor kontrovers diskutiert wird. Die Bedeutung der Thrombophilie-Faktoren mit der höchsten Prävalenz in der europäischen Bevölkerung, der heterozygoten Faktor V-Leiden-Mutation und der heterozygoten Prothrombinmutation G20210A für die Entstehung akuter Schlaganfälle ist ebenfalls unklar.

Ziel dieser Arbeit war die Ermittlung der Prävalenzen des Antiphospholipid-Syndroms, der heterozygoten Faktor V-Leiden-Mutation und der heterozygoten Prothrombinmutation G20210A bei Schlaganfallpatienten in einer Fallkontrollstudie. Ein weiterer Schwerpunkt war die Beantwortung der Frage, ob diese Störungen beim juvenilen Stroke (Patienten jünger als 46 Jahre) unterschiedlich häufig vorkommen im Vergleich zu älteren Patienten.

Auf die Rekrutierung einer nach Geschlecht und Alter vergleichbaren, klinisch gut charakterisierten Kontrollgruppe wurde besonderer Wert gelegt. Im hiesigen Kollektiv wurden konsekutiv 229 Patienten (155 Männer, 74 Frauen) bis zu einem Alter von 65 Jahren erfasst, die wegen eines Schlaganfalls stationär aufgenommen wurden. 37 Patienten waren jünger als 46 Jahre und wurden somit der Gruppe mit juvenilem Stroke zugeordnet. Bei Patienten und Kontrollpersonen wurden folgende Parameter untersucht: Lupusantikoagulanz mit der dilute Russell's Viper Venom Time, Anticardiolipin-Antikörper, anti-Beta-2-Glycoprotein-I-Antikörper vom Immunglobulin-Typ G, A und M, heterozygote Faktor V-Leiden-Mutation und heterozygote Prothrombinmutation G20210A. Zusätzlich wurde ein komplettes Profil gesicherter Risikofaktoren erstellt.

Patienten hatten signifikant häufiger Anticardiolipin-Antikörper als Kontrollen ($p = 0,009$). Kein Patient und keine Kontrollperson erfüllten jedoch die Kriterien für ein Antiphospholipid-Syndrom. Anticardiolipin-Antikörper traten bei über 45 Jahre alten Patienten häufiger auf als bei Patienten mit juvenilem Stroke. Die kleine Patientenzahl lässt eine zuverlässige Aussage zur Signifikanz nicht zu. Die Prävalenz der heterozygoten Faktor V-Leiden-Mutation und heterozygoten Prothrombinmutation G20210A war im Patienten- und Kontrollkollektiv nicht signifikant unterschiedlich (Faktor V-Leiden-Mutation: 6 % gegenüber 5 % entsprechend $p=0,686$; Prothrombinmutation G20210A: 4 % entsprechend $p=1,00$ in beiden Kollektiven).

Patienten mit Anticardiolipin-Antikörpern, heterozygoter Faktor V-Leiden-Mutation oder heterozygoter Prothrombinmutation G20210A hatten auch nicht signifikant häufiger einen Major Stroke ($p = 0,364$). Patienten im Alter von über 45 Jahre hatten jedoch noch zusätzlich mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Wie bereits von anderen Arbeitsgruppen beobachtet, waren seltene und ungeklärte Strokeursachen bei Patienten mit juvenilem Stroke häufiger. Überraschend entwickelte kein männlicher Patient, aber 16 % ($n=6$) der Patientinnen einen juvenilen Stroke auf Basis einer kardialen Embolie.

Die Ergebnisse zeigen, dass erhöhte Anticardiolipin-Antikörper-Plasmaspiegel mit Schlaganfällen im höheren Lebensalter assoziiert sind, ohne dass die Befundkonstellation eines Antiphospholipid-Syndroms vorliegt. Ob die Anticardiolipin-Antikörper an der Pathogenese bestimmter Formen des Stroke beteiligt sind oder nur ein Epiphänomen darstellen, muss offen bleiben. Die Fallzahlen waren zu klein, um geringe Unterschiede in der Prävalenz der heterozygoten Faktor V-Leiden-Mutation und der heterozygoten Prothrombinmutation G20210A zwischen Patienten und Kontrollen erkennen zu können. Die Beobachtung einer deutlich höheren Rate an kardialen Embolien als Ursache für den juvenilen Stroke bei Frauen verdient weitere Klärung.

Abstract

The Antiphospholipid Syndrome is an acquired autoimmune disease associated with a higher risk of arterial or venous thrombotic events. The clinical diagnosis of Antiphospholipid Syndrome is mainly based on laboratory tests which have not yet been sufficiently standardised. Insufficient standardisation as well as the heterogeneity of the etiology of an acute stroke strongly contribute to the current situation where the important role of Antiphospholipid Syndrome as a risk factor for acute stroke remains controversial. The importance of thrombophilic factors with the highest prevalence in the European population, the heterozygous factor V Leiden mutation and the heterozygous prothrombin gene mutation G20210A with regard to stroke is still unclear.

The present study aimed at determining the prevalence of Antiphospholipid Syndrome, heterozygous factor V Leiden mutation and heterozygous prothrombin gene mutation G20210A in a case-control study on stroke patients. It also focused on providing an answer to the question as to whether these markers are more observed in juvenile stroke patients (under the age of 46) than in older patients. Great importance was attached to the recruitment of a well-characterised age and sex matched control group.

The patient group consisted of 229 patients (155 men, 74 women) below the age of 65 who were admitted to the hospital because of a stroke. 37 patients were younger than 46 and comprised the group of juvenile stroke patients. The following parameters were investigated in patients and controls: lupus anticoagulant determined by dilute Russell's Viper Venom Time, anticardiolipin antibodies, anti-Beta-2 glycoprotein I antibodies of the Immunoglobulin classes G, A and M, heterozygous factor V Leiden mutation and heterozygous prothrombin gene mutation G20210A. Furthermore, a comprehensive profile of the determined risk factors was established.

Anticardiolipin antibodies were significantly more frequent in patients than in controls ($p = 0.009$). Neither patients nor controls met the criteria of an Antiphospholipid Syndrome. The incidence of anticardiolipin antibodies was higher in patients over the age of 45 than in patients who suffered a juvenile stroke. However, due to the small number of patients included in this study, the difference was not statistically significant. The prevalence of heterozygous factor V Leiden mutation and heterozygous prothrombin gene mutation G20210A in patients and controls was not significantly different (heterozygous factor V Leiden mutation: 6% compared to 5%; $p=0,686$; heterozygous prothrombin gene mutation G20210A: 4% in both groups; $p=1,00$). Major strokes were not significantly more common in

patients with anticardiolipin antibodies, heterozygous factor V Leiden mutation or heterozygous prothrombin gene mutation G20210A ($p = 0.364$). Patients older than 45 had more additional risk factors for cardiovascular diseases which may have increased the risk of stroke.

Strokes in juvenile patients were more frequently associated with uncommon or unknown causes, which agrees with previous observations. Surprisingly, not a single male but 16% ($n=6$) of the female patients showed a cardiac source of embolism when suffering a juvenile stroke.

These results indicate that higher anticardiolipin antibodies plasma levels are associated with older age without a diagnosis of Antiphospholipid Syndrome. Higher anticardiolipin antibodies as well as heterozygous factor V Leiden mutation and heterozygous prothrombin gene mutation G20210A obviously aggravate an acute stroke but are not associated directly with a stroke. Whether anticardiolipin antibodies are related to particular stroke subclasses or simply an epiphenomenon remains to be determined. The number of cases was too small to identify minor differences in the prevalence of heterozygous factor V Leiden mutation and heterozygous prothrombin gene mutation G20210A in the patient and control group. The significantly increased percentage of juvenile strokes in women caused by cardiac embolism as observed in this study needs further investigation.

2 Einleitung und Fragestellung

2.1 Geschichtliche Hintergründe

Serologische und klinische Beschreibungen des Antiphospholipid-Syndroms (APS) reichen bis in die frühen 60er Jahre zurück. Die Wassermann-Reaktion, eine 1906 erstmals beschriebene Komplementbindungsreaktion, wurde ursprünglich als Methodik zum Nachweis von Syphilis verwendet. Sie fällt allerdings auch häufig bei Patienten mit APS als Folge einer Kreuzreaktivität von deren Antikörpern positiv aus (falsch positive Syphilisreaktion, VDRL). Erst seit den 40er Jahren konnte mit Hilfe spezifischerer Syphilistests (FTAabs = Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper-Absorptionstest) auch eine valide laboranalytische Unterscheidung getroffen werden.

Bei Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern (APA) muss zwischen passageren, d.h. im Rahmen eines Parainfektionsphänomens vorübergehend auftretenden, und persistierenden, d.h. stetig vorhandenen Antikörpern unterschieden werden. Letztere charakterisieren zusammen mit dem Lupusantikoagulant (LA) das APS. Diese Unterscheidung ist daher für den klinischen Stellenwert von Bedeutung.

Conley und Hartmann beschrieben 1952 ein zirkulierendes Antikoagulant bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) [CONLEY et al., 1952]. Fünf Jahre später wurde dieses Antikoagulant von Laurell und Nilsson als Antikörper beschrieben, der mit Lipid-Antigen reagiert [LAURELL et al., 1957]. 1972 prägten Feinstein und Rapaport den Begriff "Lupusantikoagulant". Der Begriff war insofern irreführend, weil die Mehrzahl der Patienten mit LA weder einen SLE noch eine Blutungsneigung hatten. Vielmehr ist mit einem LA eine erhöhte Thromboseneigung verbunden. Mary Pangborn, die als Erste ein Antigen aus Rinderherzextrakten als saures Phospholipid beschrieb [PANGBORN et al., 1941], schuf mit die Grundlage für das später als "Cardiolipin" bezeichnete Antigen.

Als 1983 zerebrale Ereignisse in Zusammenhang mit Aborten und dem Nachweis des LA gesehen wurden, resultierte daraus die Schlussfolgerung, dass es sich um ein "Syndrom" handeln könnte [BOEY et al., 1983 zitiert aus RICHARD, 1994]. Im gleichen Jahr wurde ein Assay, ein ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) entwickelt, mit dem der Cardiolipin-Antikörper qualitativ sowie dessen Isotypen nachgewiesen werden können. Beim VDRL-Test ebenso wie bei der Cardiolipin-Komplementbindungsreaktion wird als Antigen ein Cardiolipin-Lezithin-Cholesterin-Gemisch benutzt. Durch die Entwicklung von Cardiolipin-ELISA's wurde gezeigt, dass ein Großteil der LA-Aktivität durch Antikörper gegen anionische Phospholipide induziert wird.

1985 wurde der Begriff „Anticardiolipin-Syndrom“ festgelegt. Das „Anticardiolipin-Syndrom“ wird seit 1987 als „Antiphospholipid-Syndrom“ bezeichnet.

2.2 Definition des APS

Das APS ist charakterisiert durch venöse und/oder arterielle Thrombosen, die nicht zwingend in Zusammenhang mit wiederholten Aborten stehen müssen, aber können.

Jedoch ist der gleichzeitige Nachweis eines LA, erhöhter Anticardiolipin-Antikörper (ACLA) oder von beidem definitionsgemäß erforderlich [ASHERSON et al., S.6, 1996]. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns wurde das APS im Ergebnis der Konsensuskonferenz vom Oktober 1998 in Sapporo (Japan) und in Anlehnung an die Richtlinien des 8. Internationalen Symposiums [WILSON et al., 1999] wie folgt im Detail definiert:

2.2.1 Klinische Kriterien

Die Thrombosen treten als eine oder mehrere klinische Episoden einer arteriellen oder venösen Thrombose auf. Die Thrombose sollte mit Ausnahme der oberflächlichen venösen Thrombose durch ein bildgebendes Verfahren oder histopathologisch nachgewiesen sein.

Die Schwangerschaftsmorbidität tritt in Form eines oder mehrerer Aborte ungeklärter Genese zur Zeit der 10. Schwangerschaftswoche oder später bei normaler Morphologie des Fötus oder bei mehreren Frühgeburten vor bzw. bis zur 34. Schwangerschaftswoche bei normaler Morphologie des Fötus aufgrund einer Praeeklampsie, Eklampsie oder Plazenta-insuffizienz auf. Sie liegt ebenfalls vor bei drei oder mehr aufeinander folgenden unerklärlichen Spontanaborten vor der 10. Schwangerschaftswoche nach Ausschluss mütterlicher anatomischer oder hormoneller Abnormitäten und nach Ausschluss eines mütterlichen oder väterlichen chromosomalen Defektes.

2.2.2 Laborkriterien

ACLA vom IgG- und/oder IgM Typ mit mittlerem oder hohem Titer müssen mindestens 2-mal im Abstand von 6 Wochen oder mehr mit einem standardisierten ELISA für anti-Beta-2-GlycoproteinI-abhängige ACLA nachgewiesen werden.

Das LA muss mindestens 2-mal im Mindestabstand von 6 Wochen nach den Richtlinien der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (ISTH) im Plasma nachgewiesen werden [Thrombosis and Haemostasis, 1997].

Zum Nachweis eines LA gehören folgende Parameter:

- verlängerte Phospholipid-abhängige Gerinnungszeit in einem Screening-Test, wie z.B. APTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit), KCT (Kaolin clotting time), dilute Russell's Viper Venom Time (dRVVT), verdünnte Thromboplastinzeit oder Textarin-Zeit,
- fehlende Korrektur der verlängerten Gerinnungszeit im Screening-Test durch Zugabe von normalem plättchenarmen Plasma (Tauschtest),
- Kürzung oder Korrektur der verlängerten Gerinnungszeit im Screening-Test durch Überschuss von Phospholipiden,
- Ausschluss anderer Koagulopathien, wie z.B. Faktor VIII-Inhibitor oder Heparineffekt.

Ein APS liegt vor, wenn mindestens ein klinisches und ein Laborkriterium erfüllt sind.

Während des Zeitraums der Durchführung der Studie fanden in der Definition des APS der Nachweis von reinen Beta-2-Glycoprotein-I-Antikörpern (β 2GPI-AK), niedrigtitrigen ACLA vom IgG- und/oder IgM-Typ oder anderen ACLA vom IgA-Typ und anderen Phospholipid-Antikörpern (z.B. Anti-Phosphatidylinositol-Antikörper) noch keine Berücksichtigung mit der daraus resultierenden Erfordernis der Durchführung weiterer Studien und Standardisierungen [LOKSHIN et al., 2000].

In den derzeit aktuellsten Klassifikationskriterien für die Definition eines APS nach den Richtlinien des 11. Internationalen Kongresses der Antiphospholipid-Antikörper in Sydney gibt es 2 wesentliche Veränderungen:

- Die Kontrolluntersuchungen nach erstmaligem Nachweis der ACLA sollten im Mindestabstand von 12 (anstatt bisher 6) Wochen erfolgen, wobei ein mindestens 2. Nachweis mittlerer oder hoher Titer der ACLA (>40 GPL oder MPL entsprechend oberhalb der 99. Percentile) als laboranalytisches Kriterium für ein APS zu werten ist.
- Der positive mindestens 2malige Nachweis von β 2GPI-AK vom IgG- und/oder IgM-Typ im Serum oder Plasma mit einer Titerhöhe oberhalb der 99. Percentile ist unter Verwendung standardisierter ELISA's als laboranalytisches Kriterium für ein APS einzustufen [MIYAKIS et al., 2006].

Liegen zwischen dem Nachweis der APA und dem Auftreten eines definitionsgemäßen klinischen Ereignisses längstens 5 Jahre, so sollte ein APS angenommen werden [MIYAKIS et al., 2006].

2.2.3 Einteilung des APS

Das primäre APS

Patienten mit einem primären APS zeigen alle klinischen Manifestationen eines APS wie z.B. arterielle und/oder venöse Thrombosen, wiederholte Aborte und/oder Thrombozytopenien. Die Symptome treten unabhängig von Autoimmunerkrankungen wie z.B. SLE und ähnlichen Erkrankungen auf [ASHERSON, The Antiphospholipid Syndrome, CRC Press, 1996, New York, London, Tokyo, S. 251].

Die antinukleären Antikörper können negativ oder geringfügig positiv sein. Per Definitionem sind die Antikörper gegen Doppelstrang-DNS (anti-ds-DNS-AK) negativ. Bei einer Reihe von Patienten wurden erniedrigte Komplement C4-Spiegel, Einzelstrang-DNS-Antikörper (anti-ss-DNS-AK), Rheumafaktoren, Kryoglobuline oder zirkulierende Immunkomplexe nachgewiesen.

Zu den Ausschlusskriterien eines primären APS gehören Exantheme, orale oder pharyngeale Ulceration, Frank Arthritis, Pleuritis in Abwesenheit einer Lungenembolie oder eines Linksherzversagens, Pericarditis in Abwesenheit eines Myocardinfarktes oder einer Urämie, persistierende Proteinurie von mehr als 0,5 g/Tag, Lymphozytopenie < 1.000/μl, anti-DNS-Antikörper, ENA-Antikörper (anti-extractable nuclear antigen antibodies), ANA (antinuclear antibodies) mit Titern höher als 1:320 oder medikamenteninduzierte Antikörper [ASHERSON, The Antiphospholipid Syndrome, CRC Press, 1996, New York, London, Tokyo, S. 251].

Das sekundäre APS

Bei Patienten mit sekundärem APS sind die klinischen Manifestationen des APS mit einem SLE oder einer anderen Autoimmunerkrankung, wie z.B. discoider Lupus, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, systemische Sklerose, ankylosierende Spondylitis, Vaskulitis, Polyarthritus nodosa, Polymyalgia rheumatica, Riesenzell-Arteritis, Takayasu-Arteriitis, Behcet Erkrankung oder Erkrankungen des Bindegewebes vergesellschaftet.

Darüber hinaus kann ein sekundäres APS in engem Zusammenhang mit einem Dm, Morbus Crohn oder malignen Erkrankungen wie Thymom, Karzinomen der Lunge und der Niere, des Ovars, der Prostata und der Cervix sowie einem Lymphom, einer Leukämie und Makroglobulinämie Waldenström oder auch einem myeloproliferativen Syndrom stehen.

Als weiterer wesentlicher Aspekt ist die Möglichkeit eines drogen- bzw. medikamenteninduzierten APS zu nennen, herbeigeführt durch Substanzen wie z.B. Phenothiazin, Procainamid, Chlorothiazid, Ethosuximid, orale Kontrazeptiva, Alpha-Interferon, Phenytoin, Quinin, Quinidin oder Hydralazin.

Nicht zuletzt kann ein sekundäres APS auch bei Infektionskrankheiten wie z.B. Syphilis, HIV oder Malaria sowie im Endstadium einer Niereninsuffizienz auftreten.

Aus einem primären APS kann sich möglicherweise über einen Zeitraum von Monaten oder Jahren ein sekundäres APS entwickeln.

Auf dem 11. Internationalen Kongress der Antiphospholipid-Antikörper in Sydney hat man sich gegen die Bezeichnung „Sekundäres APS“ ausgesprochen, denn es ist derzeit unklar, ob der SLE und das APS zwei Erkrankungen in einem Individuum sind. Möglich ist auch, dass sich infolge des Vorliegens eines SLE ein APS entwickeln könnte. SLE und APS könnten aber auch zwei Elemente eines Prozesses sein. Für die Unterscheidung zwischen SLE, Lupus Like Disease (LLD) und APS bedarf es weiterer Untersuchungen. Im Vordergrund steht bei Diagnosestellung eines APS derzeit vielmehr, ob ein SLE vorliegt oder nicht [MIYAKIS et al., 2006].

2.3 Pathogenese des APS

Der genaue Pathomechanismus thrombotischer Ereignisse ist bisher nicht bekannt. Als Paradoxon kann in jedem Fall die Verlängerung der Gerinnungszeit der phospholipid-abhängigen Gerinnungstests in vitro und das Auftreten von Thrombosen in vivo bezeichnet werden. ACLA interferieren möglicherweise aufgrund ihrer Heterogenität mit unterschiedlichen Gerinnungsfaktoren oder Inhibitoren. Es wurde gezeigt, dass die Bindung von ACLA an die Thrombozytenzellmembran die Plättchenaggregation fördert.

Der Mechanismus der Thrombusbildung in Assoziation mit APA kann außerdem mit der Abhängigkeit von Phospholipiden bei einigen natürlichen Gerinnungssystemen oder mit der Kreuzreaktivität von APA mit einigen dieser Proteine in Verbindung gebracht werden. So besteht z.B. eine Interferenz zwischen LA mit Antiphospholipid-Aktivität und der Protein-C-Aktivierung [LEVINE et al., 2002].

2.4 Der Schlaganfall (Stroke)

Unter dem Terminus Stroke sind die zerebralen morphologischen Befunde Infarkt, Hämorrhagie und Sinusvenenthrombose zusammengefasst. Durch den Einsatz bildgebender Verfahren wie z.B. der Magnetresonanztomographie (MRT) und zerebralen Computertomographie (CCT) konnten in den letzten Jahrzehnten die genannten morphologischen Befunde besser voneinander unterschieden werden.

Heute kann mit Hilfe bildgebender Verfahren eine zerebrale Blutung von einer Ischämie und Sinusvenenthrombose eindeutig abgegrenzt werden.

Der Terminus Stroke ist durch diese Entwicklung erweitert worden und beinhaltet zum Zeitpunkt dieser Studie auch den Hirninfarkt und dessen sekundäre hämorrhagische Transformation.

Aktuell (nach WHO) wird der Stroke als ein Krankheitsbild definiert, bei dem sich die klinischen Zeichen einer fokalen oder globalen zerebralen Funktionsstörung rasch bemerkbar machen, mindestens 24 Stunden anhalten oder zum Tode führen und offensichtlich nicht auf andere vaskuläre Ursachen zurückgeführt werden können.

Einteilung des Stroke

Zeitliche Einteilung des Stroke

Nach der Dauer des neurologischen Defizits wurde unterschieden zwischen

TIA (transitorische ischämische Attacke) mit fokal neurologischem Defizit, das sich innerhalb von 24 Stunden oder häufig schon innerhalb von Minuten zurückbildet.

PRIND (prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit) mit fokal neurologischem Defizit, das frühestens nach 24 Stunden zurückgebildet ist.

Hirninfarkt, d.h. ein länger anhaltendes neurologisches Defizit, das sich zurückbilden oder auch lebenslang bestehen bleiben kann - mit bildmorphologischem Korrelat in der CCT und/oder MRT.

Bei TIA und PRIND ließ sich zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie kein morphologisches Korrelat in der CCT oder MRT finden.

Seit Einführung noch sensitiverer bildgebender Verfahren wie der diffusionsgewichteten MRT-Aufnahmen (DWI), Perfusionsmessung (PWI) in den 90er Jahren sind nun auch morphologische Korrelate bei TIA und PRIND nachweisbar. Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie standen solche Untersuchungsmethoden noch nicht allen Patienten zur Verfügung. Daher konnte bei TIA und PRIND durch die bei dieser Studie verfügbaren Untersuchungsmethoden CCT und MRT kein morphologisches Korrelat nachgewiesen werden. Im Weiteren bringt auch die derzeit aktuelle Definition eines Stroke nach WHO zum Ausdruck, dass die Einteilung des Minor-Stroke in TIA und PRIND wie noch zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie nicht mehr üblich ist.

Einteilung nach der TOAST-Klassifikation

Die Einteilung der Genese des Stroke erfolgte nach den derzeitigen international angewendeten TOAST-Kriterien (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [HAROLD et al., 1993].

Die TOAST-Klassifikation umfasst folgende fünf Kategorien:

- kardial embolisch,
- mikroangiopathisch (lakunär),
- arteriosklerotisch (arterio-arteriell, embolisch/thrombotisch),
- selten,
- ungeklärt (bei Vorliegen von zwei oder mehr nicht eindeutigen Ursachen und/oder inkompletter Evaluation und/oder fehlendem Nachweis einer Ursache).

Die Diagnose basiert auf:

- der neurologischen Symptomatik,
- bildgebenden Verfahren (CCT/MRT),
- kardialen Untersuchungen (transthorakale Echokardiographie, transösophageale Echokardiographie),
- Doppler-/Duplexuntersuchungen der extrakraniellen Arterien,
- Arteriographie,
- Gerinnungsanalysen [HAROLD et al., 1993].

2.5 Fragestellung

Bei der Durchführung der hiesigen Studie standen folgende Fragestellungen und Ziele im Vordergrund:

- Prävalenz von ACLA bei Schlaganfallpatienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung,
 - Prävalenz der heterozygoten Faktor V-Leiden-Mutation (FVL) sowie heterozygoten Prothrombinmutation G20210A (PT20210) bei Schlaganfallpatienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung,
 - Prävalenz anderer Ursachen eines Schlaganfalles, wie z.B. arterielle Hypertonie (art. Hypertonie), Dm, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Vorhofflimmern (VHF), Adipositas, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Hyperhomocysteinämie, Hyperurikämie, etc..
-

3 Material und Methoden

3.1 Beschreibung der Studie und des Patientenkollektivs

Über einen Zeitraum von 13 Monaten (Mai 1998 bis Juni 1999) wurden Untersuchungen bei 229 Patienten durchgeführt, die in der Neurologischen Klinik des Klinikums der Stadt Ludwigshafen am Rhein gGmbH mit TIA, PRIND oder Hirninfarkt stationär aufgenommen wurden. Das Kollektiv umfasste 155 männliche (68 %) und 74 weibliche (32 %) Patienten, wobei das Durchschnittsalter 55 Jahre betrug (14-66 Jahre).

Die folgenden Ausschlusskriterien wurden angewendet:

- Alter über 66 Jahre,
- Aufnahme wegen eines Stroke, der länger als 3 Wochen zurück lag,
- Einnahme von oralen Antikoagulanzen bis weniger als 21 Tage vor Auftreten des akuten Ereignisses.

An der Studie nahmen zunächst 234 Patienten teil, von denen 5 Patienten aufgrund folgender Ausschlusskriterien nachträglich ausgeschlossen wurden:

- 1 Patient im Alter von über 66 Jahre,
- 1 Patientin mit Sinusvenenthrombose,
- 3 Patienten mit transienter globaler Amnesie (TGA), deren Ätiologie bis heute nicht eindeutig geklärt ist.

Mittels CCT wurde bei stationärer Aufnahme eine zerebrale Blutung als Ursache der neurologischen Symptomatik ausgeschlossen. Patienten mit zerebral ischämischem Ereignis mit sekundärer Hämorrhagie wurden in die Studie aufgenommen. Der Zeitpunkt der Blutentnahme lag zwischen einem Tag und 14 Tagen nach Auftreten des Akutereignisses, wobei die Blutentnahme zwischen dem 2. und 5. Tag nach der stationären Aufnahme morgens zwischen 8 und 10 Uhr an nüchternen Patienten durchgeführt wurde.

Die Blutentnahme beinhaltete:

- Nativblut (9 ml): 1 Sarstedt-Monovette® zur Gewinnung von Serum für die Analyse von Kreatinin, Serumglucose, Triglyceriden, Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Lipoprotein (a) (Lp (a)) und Harnsäure.
 - EDTA-Blut (9 und 3 ml): 2 Sarstedt-Monovetten® zur Gewinnung von Untersuchungsmaterial für die Blutbild-Analyse, Homocysteinbestimmung und DNA-Extraktion (PCR-Diagnostik).
-

- Citratblut (3 x 4,5 ml): 3 Sarstedt-Monovetten® zur Gewinnung von Untersuchungsmaterial für die Analyse von Quickwert, APTT, Fibrinogen, Antithrombin (AT), ACLA, β 2GPI-AK und LA.

Zur Blutentnahme wurden ausschließlich Butterfly-Kanülen (Valu-Set®, 21 GA 0,75 IN) sowie Monovetten® der Firma Sarstedt (Nümbrecht) verwendet.

Bei Patienten mit nachgewiesenen APA und/oder β 2GPI-AK wurde frühestens nach 12 Wochen eine erneute Blutentnahme zur Untersuchung dieser Antikörper durchgeführt. Bei wiederholter Nachweisbarkeit von APA und/oder β 2GPI-AK wurde das Blut dieser Patienten ein zweites Mal innerhalb von 3 bis 10 Monaten untersucht.

3.1.1 Erhebung der Daten der Patienten mit akutem Stroke

Jeder Patient bis zum Alter von 66 Jahren wurde mit der Symptomatik einer zerebralen Ischämie in Form einer TIA, eines PRIND oder eines Hirninfarktes in die Studie aufgenommen. Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte die Einteilung der Patienten in zwei Gruppen: Patienten bis zum Alter von 45 Jahren bildeten als juvenil die erste Gruppe, Patienten älter als 45 Jahre bildeten die zweite Gruppe. Die einheitliche schematische Anamneseerhebung wurde mit Hilfe eines Fragebogens durchgeführt. In den Fällen, in denen die Anamneseerhebung aufgrund einer Aphasie (n = 43) nicht möglich war, wurde eine Fremdanamnese erhoben.

Der Fragebogen enthielt drei Rubriken: Eigenanamnese, gynäkologische Anamnese und Familienanamnese.

Rubrik 1: Eigenanamnese

In der ersten Rubrik wurden folgende Parameter abgefragt:

- frühere thromboembolische Ereignisse,
 - zurückliegende Gefäßoperationen,
 - vorangegangene zerebrale, kardiale und/oder periphere Ischämien,
 - Expositionsfaktoren (Bewegungsmangel, Salzkonsum, Migräne, Nikotin- und Alkoholkonsum, Krebserkrankungen),
 - Medikamentenanamnese.
-

Ein Bewegungsmangel lag vor, wenn keine der folgenden angegebenen körperlichen Aktivitäten ausgeübt wurde:

- mindestens 2-mal wöchentlich Spaziergänge von 30 Min.,
- einmal wöchentlich 30 Min. Fahrradfahren,
- einmal wöchentliche Gartenarbeit,
- Ausüben eines Hobbys mit körperlichen Aktivitäten.

Rubrik 2: Gynäkologische Anamnese

In der zweiten Rubrik wurden Angaben zu folgenden gynäkologischen Fragen erfasst:

- Fehlgeburt/en,
- hormonelle Kontrazeption,
- Klimakterium,
- postmenopausale Hormonsubstitution.

Rubrik 3: Familienanamnese

Die dritte Rubrik umfasste die Familien-, Nikotin- und Alkoholanamnese. Bei der Familienanamnese wurden Ereignisse bei Verwandten ersten und zweiten Grades erfasst, wie z.B.

- frühere thromboembolische Ereignisse,
- Gefäßoperationen,
- Schlaganfälle in der Familie.

Bei der Nikotinanamnese wurde festgehalten, ob es sich bei den Patienten um Zigaretten-, Zigarren- oder Pfeifenraucher handelte. Jeder Patient, der zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie mehr als eine Zigarette, Zigarre oder Pfeife pro Tag rauchte oder als ehemaliger Raucher einzustufen war, wurde der Gruppe der Raucher zugeordnet. Außerdem wurden die Sachverhalte wie folgt erfasst:

- a) gelegentlicher, d.h. nicht täglicher Konsum von Nikotin,
- b) regelmäßiger, d.h. täglicher Konsum von Nikotin,
- c) missbräuchlicher, d.h.
 - >20 Zigaretten täglicher Konsum von Nikotin und/oder
 - eindeutige körperliche Begleiterkrankungen, z.B. pAVK, COPD infolge des Konsums.

Bei der Alkoholanamnese wurde folgende Kategorisierung bezüglich Menge und Konsumart vorgenommen:

- kein Alkoholkonsum,
-

- gelegentlich, d.h. bis 3-mal wöchentlich weniger als 20 g (Frauen) bzw. 60 g (Männer) reiner Alkohol,
- regelmäßig, d.h. mehr als 3-mal wöchentlich, meistens weniger als 20 g (Frauen) bzw. 60 g (Männer) reiner Alkohol,
- Missbrauch, d.h. Alkoholkonsum, der bereits zu nachweislichen und eindeutig auf Alkohol zurückzuführenden körperlichen (z.B. Hepathopathie) und/oder psychischen Schädigungen geführt hat.

Jeder Alkoholkonsum >3-mal/Woche wurde als positive Alkoholanamnese gewertet.

3.1.2 Erfassung und Klassifikation der bei Patienten mit akutem Stroke erhobenen Risikofaktoren

Klassische Risikofaktoren

Es wurden die folgenden Risikofaktoren erhoben und nach der WHO-Klassifikation eingestuft:

- art. Hypertonie (Die Klassifikation erfolgte auf Basis der WHO-Kriterien nach 24-Stunden-Blutdruckmessung bei den Patienten bzw. einmaliger Blutdruckmessung bei den Kontrollen unter Berücksichtigung einer vorherigen Hypertonieanamnese (Medikation). Dabei wurden ausschließlich erhöhte diastolische Werte über 95 mmHg als art. Hypertonie eingestuft.),
- Dm (Bei Patienten mit bislang nicht bestätigtem Dm wurde bei Nüchtern-Blutzuckerwerten >120 mg/dl und Bestätigung durch eine zweite Analyse ein oraler Glucosetoleranztest (OGTT) durchgeführt. Kontrollpersonen mit manifestem Dm wurden aus der Studie ausgeschlossen.),
- Hypercholesterinämie,
- Hypertriglyceridämie,
- Hyperlipoproteinämie (HLP),
- Hyperurikämie,
- Adipositas nach Body Mass Index (BMI > 27,2 bei Frauen bzw. > 26,9 bei Männern) [GOEBELL, WAGNER, Innere Medizin, Verlag Walter de Gruyter @ Co., 1991, Berlin, S. 793],
- Alkoholkonsum,
- Nikotinkonsum.

Vaskuläre Risikofaktoren

Es wurden folgende kardiale, zerebrale und periphere vaskuläre Risikofaktoren erhoben und unter Einbeziehung der TOAST-Kriterien (siehe Abschnitt 2.4, S. 9 ff.) untersucht:

- Koronare Herzkrankheit (KHK), d.h. akuter Myokardinfarkt, Angina pectoris in der Anamnese,
- Herzrhythmusstörungen (VHF),
- Herzinsuffizienz,
- persistierendes offenes Foramen ovale (PFO),
- Stenosen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien.

Metabolische und seltene Risikofaktoren

Darunter wurden folgende Risikofaktoren zusammengefasst und entsprechend der WHO-Klassifikation eingeordnet:

- Homocystein,
- Polyglobulie,
- Vaskulitis/Kollagenose,
- Entzündung/Infekt bei Auftreten des akuten Stroke,
- Schlaf-Apnoe-Syndrom (SAS),
- Migräne,
- zurückliegende Lungenembolie,
- zurückliegende tiefe Beinvenenthrombose.

3.1.3 Klassifikation des akuten Stroke

Die Klassifikation des Stroke ergab sich aus folgenden Parametern:

- neurologische Symptomatik,
- Lokalisation des Stroke,
- Seite der neurologischen Symptomatik
- Genese (anhand des Risikoprofils und der TOAST-Klassifikation).

Einteilung nach der neurologischen Symptomatik

Die Einteilung des akuten Stroke in TIA, PRIND und Hirninfarkt erfolgte zunächst nach der Dauer des neurologischen Defizits, wie bereits in Abschnitt 2.4, S. 9 ff. beschrieben.

Ereignis	TIA	PRIND	Hirninfarkt
Dauer des neurologischen Defizits	≤ 24h	> 24h	> 24h
Bildmorphologisches Korrelat in der CCT und/oder MRT	nein		ja

Tabelle 1: Zusammenhang von Ereignis und Dauer des neurologischen Defizits bei der Einteilung des Stroke nach der Symptomatik, h = Stunden

TIA und PRIND wurden nach den Kriterien der Sekundärprävention als Minor Stroke zusammengefasst und der Hirninfarkt als Major Stroke benannt, wie in Tabelle 2 dargestellt.

Klassifikation	Minor Stroke		Major Stroke
Ereignis	TIA	PRIND	Hirninfarkt
Dauer des neurologischen Defizits	≤ 24h	> 24h	> 24h
Bildmorphologisches Korrelat in der CCT und/oder MRT	nein		ja

Tabelle 2: Zusammenhang von Klassifikation, Ereignis und Dauer des neurologischen Defizits bei der Einteilung des Stroke nach der Symptomatik

TIA (transitorische ischämische Attacke), PRIND (prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit)

Einteilung nach der Lokalisation der neurologischen Symptomatik

Die Einordnung der Lokalisation des akuten Stroke erfolgte anhand der klinischen Symptomatik sowie der Bildgebung (mittels CCT und/oder MRT) zunächst nach Stromgebiet in Carotisstromgebiet oder vertebrobasiläres Stromgebiet.

Klassifikation	Minor Stroke		Major Stroke
Ereignis	TIA	PRIND	Hirninfarkt
Dauer des neurologischen Defizits	≤ 24h	> 24h	> 24h
Bildmorphologisches Korrelat in der CCT und/oder MRT	nein		ja
Stromgebiet	Carotisstromgebiet		
	Vertebrobasiläres Stromgebiet		

Tabelle 3: Zusammenhang von Klassifikation, Ereignis und Dauer des neurologischen Defizits und Stromgebiet bei der Einteilung des Stroke nach der Symptomatik und Lokalisation

TIA (transitorische ischämische Attacke), PRIND (prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit)

Ein akuter Stroke im Carotisstromgebiet zeigt folgende Symptomatik:

- Mediainfarkt (Stromgebiet der Arteria cerebri media (ACM))
 - kontralaterale Parese und/oder Hypästhesie,
 - zusätzlich je nach Seite der betroffenen Hemisphäre unterschiedliche Symptome
 - wie z.B. Aphasie bei dominanter Linkshirrigkeit,
 - Neglekt,
 - visuell-räumliche Wahrnehmungsstörung bei nicht dominanter Rechtshirrigkeit.

- Anteriorinfarkt (Stromgebiet der Arteria cerebri anterior (ACA))
 - kontralaterale meist beinbetonte Parese,
 - Hypästhesie.

Ein akuter Stroke im vertebrobasilären Stromgebiet zeigt folgende Symptomatik:

- Infarkt im hinteren Stromgebiet (Stromgebiet der Arteria vertebralis (AV) und/oder Arteria basilaris (AB))
 - ipsilaterale Hirnnervenbeteiligung,
 - kontralaterale Hemiparese,
 - Doppelbilder,
 - Gangunsicherheit,
 - Falltendenz nach einer Seite,
 - Drehschwindel.

 - PICA-Infarkt (Stromgebiet der Arteria cerebelli inferior posterior (PICA)):
 - occipitale Kopfschmerzen,
 - ipsilaterale Augenmotilitätsstörungen, wie z.B. ipsilaterale konjugierte Blickparese,
 - Ataxie.

 - Basilaristhrombose (Stromgebiet der AB)
 - Tetraparese,
 - bulbäre Symptome,
 - rascher Vigilanzverfall bis zum Koma.

 - Posteriorinfarkt (Stromgebiet der Arteria cerebri posterior (ACP))
 - kontralaterale homonyme Hemianopsie,
 - eventuell zusätzliche Alexie,
 - visuelle Agnosie,
 - Rechenstörung bei Läsion der dominanten Hemisphäre,
 - Orientierungsstörungen im Raum bei Läsion der nicht dominanten Hemisphäre.
-

Klassifikation	Minor Stroke		Major Stroke
Ereignis	TIA	PRIND	Hirnfarkt
Dauer des neurologischen Defizits	≤ 24h	> 24h	> 24h
Bildmorphologisches Korrelat in der CCT und/oder MRT	nein		ja
Stromgebiet	Carotisstromgebiet: ACM, ACA		
	Vertebrobasiläres Stromgebiet: AV, AB, ACP, PICA		

Tabelle 4: Zusammenhang von Klassifikation, Ereignis und Dauer des neurologischen Defizits und Stromgebiet bei der Einteilung des Stroke nach der Symptomatik und Lokalisation

TIA (transitorische ischämische Attacke), PRIND (prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit), ACM = Arteria cerebri media, ACA = Arteria cerebri anterior, AV = Arteria vertebralis, AB = Arteria basilaris, ACP = Arteria cerebri posterior, PICA = Arteria cerebelli posterior inferior

Wenn keine eindeutige Zuordnung der neurologischen Symptomatik zur Bildmorphologie möglich war, erfolgte die Einteilung in

- Infarkte in mehreren Stromgebieten (zeitgleiches Auftreten von zwei oder mehreren Hirninfarkten),
- subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE), wobei es sich um eine radiologische Diagnose handelte, (wenn konfluierende subcorticale Veränderungen in der CCT oder MRT nachgewiesen wurden ohne eindeutige Zuordnung zur klinischen Symptomatik),
- unbekannt (wenn weder eine klinische noch bildmorphologische Zuordnung der Symptome möglich war und keine SAE vorlag oder aufgrund des Risikoprofils nicht in Frage kam).

Klassifikation	Minor Stroke		Major Stroke
Ereignis	TIA	PRIND	Hirnfarkt
Dauer des neurologischen Defizits	≤ 24h	> 24h	> 24h
Bildmorphologisches Korrelat in der CCT und/oder MRT	nein		ja
Stromgebiet bekannt	Carotisstromgebiet: ACM, ACA		
	Vertebrobasiläres Stromgebiet: AV, AB, ACP, PICA		
Stromgebiet nicht bekannt	Infarkte in mehreren Stromgebieten, SAE, unbekannt		

Tabelle 5: Zusammenhang von Klassifikation, Ereignis und Dauer des neurologischen Defizits und Stromgebiet bei der Einteilung des Stroke nach der Symptomatik und Lokalisation

TIA (transitorische ischämische Attacke), PRIND (prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit), ACM = Arteria cerebri media, ACA = Arteria cerebri anterior, AV = Arteria vertebralis, AB = Arteria basilaris, ACP = Arteria cerebri posterior, PICA = Arteria cerebelli posterior inferior, SAE = subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie

Einteilung nach der Seite der neurologischen Symptomatik

Zusätzlich zur Einteilung der Lokalisation nach dem Stromgebiet wurde auch die Seite des akuten Stroke anhand klinischer und bildmorphologischer Kriterien berücksichtigt. Mit Ausnahme der Basilaristhrombose konnte bei der Seitenlokalisierung des akuten Stroke unterschieden werden in rechts, links oder beidseits.

Wenn eine eindeutige Seitenzuordnung des akuten Stroke nicht möglich war, erfolgte die Einteilung in

- hinteres Stromgebiet (klinische Symptomatik wurde eindeutig dem hinteren Stromgebiet, z.B. AV, AB, PICA, ACP zugeordnet),
- multiple Infarkte (radiologischer Nachweis eindeutig neuerer Hirninfarkte beidseits in verschiedenen Stromgebieten oder einseitig in mehreren Stromgebieten),
- unbekannt (klinische oder bildmorphologische Zuordnung nicht möglich).

Klassifikation	Minor Stroke		Major Stroke
Ereignis	TIA	PRIND	Hirninfarkt
Dauer des neurologischen Defizits	≤ 24h	> 24h	> 24h
Bildmorphologisches Korrelat in der CCT und/oder MRT	nein		ja
Stromgebiet bekannt	Carotisstromgebiet: ACM, ACA		
	Vertebrobasiläres Stromgebiet: AV, AB, ACP, PICA		
Stromgebiet nicht bekannt	Infarkte in mehreren Stromgebieten, SAE, unbekannt		
Seite bekannt	rechts, links, beidseits		
Seite unbekannt	hinteres Stromgebiet, multiple Infarkte, unbekannt		

Tabelle 6: Zusammenhang von Klassifikation, Ereignis und Dauer des neurologischen Defizits und Stromgebiet sowie Seite bei der Einteilung des Stroke nach der Symptomatik und Lokalisation

TIA (transitorische ischämische Attacke), PRIND (prolongiertes ischämisches reversibles neurologisches Defizit), ACM = Arteria cerebri media, ACA = Arteria cerebri anterior, AV = Arteria vertebralis, AB = Arteria basilaris, ACP = Arteria cerebri posterior, PICA = Arteria cerebelli posterior inferior, SAE = subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie

Einteilung nach der Genese des akuten Stroke

Zunächst erfolgte die Einteilung der Genese des akuten Stroke in

- kardial embolisch
 - VHF,
 - andere relevante nachgewiesene Herzrhythmusstörungen,
 - echokardiographischer Nachweis eines Thrombus,
 - PFO.

- arterio-arteriell
 - akuter Stroke einer Gefäßstenose oder einem frischen Gefäßverschluss eindeutig zuzuordnen,
 - Nachweis von relevanten Plaques im dazugehörigen Stromgebiet, z. B. im Rahmen einer generalisierten Arteriosklerose.
 - mikroangiopathisch
 - Kombination mehrerer Risikofaktoren (wie z.B. art. Hypertonie, Dm, Hypercholesterinämie, ect.).
 - makroangiopathisch
 - generalisierte Arteriosklerose mit multiplen Gefäßplaques, bei der eine arterio-arterielle Embolie zugrunde lag, jedoch aufgrund der multiplen Plaques keine eindeutige Zuordnung zur Hirninfarktlokalisierung gelang,
 - die Arteriosklerose betraf häufig noch andere Organsysteme [periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), KHK, etc.].
 - mikro- und makroangiopathisch
 - ungeklärt
 - Vorliegen von zwei oder mehr Ursachen,
 - inkomplette Evaluation,
 - fehlender Nachweis einer Ursache.
 - paraneoplastisch
 - Vorliegen einer malignen Tumorerkrankung.
 - entzündlich
 - z.B. Vorliegen einer Vaskulitis oder anderen entzündlichen Gefäßkrankheit.
 - Dissekat
 - angiographische Sicherung und Übereinstimmung mit der akuten Hirninfarktlokalisierung.
 - hämodynamisch
 - Nachweis von zwei oder mehreren Gefäßstenosen und Auftreten einer Symptomatik, die dem Versorgungsgebiet einer oder auch mehrerer der nachgewiesenen Stenosen zugeordnet werden konnte,
 - Nachweis eines rezidivierenden Blutdruckabfalls,
 - eindeutige bildmorphologische Zuordnung.
 - Migräne
 - komplizierte Migräne mit nachfolgendem Hirninfarkt.
-

Klassifikation	Minor Stroke		Major Stroke
Ereignis	TIA	PRIND	Hirninfarkt
Dauer des neurologischen Defizits	≤ 24h	> 24h	> 24h
Bildmorphologisches Korrelat in der CCT und/oder MRT	nein		ja
Stromgebiet bekannt	Carotisstromgebiet: ACM, ACA		
	Vertebrobasiläres Stromgebiet: AV, AB, ACP, PICA		
Stromgebiet nicht bekannt	Infarkte in mehreren Stromgebieten, SAE, unbekannt		
Seite bekannt	rechts, links, beidseits		
Seite unbekannt	hinteres Stromgebiet, multiple Infarkte, unbekannt		
Genese	kardial embolisch, arterio-arteriell, mikroangiopathisch, makroangiopathisch, ungeklärt, paraneoplastisch, entzündlich, Dissekat, hämodynamisch, Migräne		

Tabelle 7: Zusammenhang von Klassifikation, Ereignis und Dauer des neurologischen Defizits, Stromgebiet sowie Seite und Genese bei der Einteilung des Stroke nach der Symptomatik, Lokalisation und Risikoprofil

TIA (transitorische ischämische Attacke), PRIND (prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit), ACM = Arteria cerebri media, ACA = Arteria cerebri anterior, AV = Arteria vertebralis, AB = Arteria basilaris, ACP = Arteria cerebri posterior, PICA = Arteria cerebelli posterior inferior, SAE = subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie

Die Genesen wurden in folgende Klassen eingeteilt:

- kardial embolisch,
- arteriosklerotisch, zusammengefasst aus
 - arterio-arteriell,
 - makroangiopathisch,
 - hämodynamisch,
 - Dissekat.
- mikroangiopathisch, zusammengefasst aus
 - mikroangiopathisch,
 - mikro- und makroangiopathisch.
- ungeklärt und
- selten, zusammengefasst aus
 - paraneoplastisch,
 - entzündlich,
 - Migräne.

Klassifikation	Minor Stroke		Major Stroke
Ereignis	TIA	PRIND	Hirnfarkt
Dauer des neurologischen Defizits	≤ 24h	> 24h	> 24h
Bildmorphologisches Korrelat in der CCT und/oder MRT	nein		ja
Stromgebiet bekannt	Carotisstromgebiet: ACM, ACA		
	Vertebrobasiläres Stromgebiet: AV, AB, ACP, PICA		
Stromgebiet nicht bekannt	Infarkte in mehreren Stromgebieten, SAE, unbekannt		
Seite bekannt	rechts, links, beidseits		
Seite unbekannt	hinteres Stromgebiet, multiple Infarkte, unbekannt		
Genese	kardial embolisch, arteriosklerotisch, mikroangiopathisch, ungeklärt, selten		

Tabelle 8: Zusammenhang von Klassifikation, Ereignis und Dauer des neurologischen Defizits, Stromgebiet sowie Seite und Genese bei der Einteilung des Stroke nach der Symptomatik, Lokalisation und Risikoprofil

TIA (transitorische ischämische Attacke), PRIND (prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit), ACM = Arteria cerebri media, ACA = Arteria cerebri anterior, AV = Arteria vertebralis, AB = Arteria basilaris, ACP = Arteria cerebri posterior, PICA = Arteria cerebelli posterior inferior, SAE = subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie.

Medikamentenanamnese

Bei jedem Patienten wurde, wenn möglich, eine Medikamentenanamnese erhoben, um ein medikamenteninduziertes APS auszuschließen.

3.2 Das Kontrollkollektiv

Jedem Patienten wurde eine gesunde gleichaltrige (± 1 Jahr) Kontrollperson gleichen Geschlechts zugeordnet. Die Kontrollpersonen rekrutierten sich aus einer zeitgleich laufenden prospektiven Studie, die am Blutspendezentrum durchgeführt wurde. Erfasst wurden nur offensichtlich gesunde Personen ohne körperliche Beschwerden und ohne anamnestische Hinweise auf psychische oder organische Erkrankungen.

Bei 72 % der Probanden handelte es sich um Blut- oder Plasmaspender, die nicht miteinander verwandt waren. Zur Verhinderung von Interferenzen zwischen Blut- oder Plasmaspende und Plasmaproteinspiegeln wurden diejenigen Teilnehmer aus der Studie ausgeschlossen, deren Spende nicht mindestens vier Wochen zurück lag. Bei der beruflichen und sozialen Schichtung des Kontrollkollektivs wurde ein möglichst repräsentativer Querschnitt durch die Bevölkerung angestrebt.

Personen mit folgenden Erkrankungen oder Hinweisen auf eine der folgenden Erkrankungen wurden nicht in das Kontrollkollektiv aufgenommen:

- angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen,
- akute oder frühere thrombembolische Ereignisse,
- akute, chronische oder frühere kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. art. Hypertonie, pAVK, KHK),
- angeborene oder erworbene Herzklappenfehler oder bekannte Herzrhythmusstörungen,
- Dm,
- maligne Neoplasie (auch anamnestisch ausgeheilte Tumore),
- akute oder chronische Infektion,
- Einnahme von Antikoagulanzen oder Secale-Alkaloiden,
- Eltern oder Großeltern stammten nicht aus Mitteleuropa,
- Schwangere und Probandinnen in der Stillzeit,
- Blut- oder Plasmaspender, deren letzte Blut- bzw. Plasmaspende nicht mindestens 4 Wochen zurück lag ,
- Einnahme von Vitamin B- oder Folsäurepräparaten innerhalb von 24 h vor der Blutentnahme (Ausnahme bei regelmäßiger Einnahme der genannten Präparate über einen längeren Zeitraum),
- Nahrungsaufnahme vor weniger als 6 h vor der Blutentnahme.

Bei allen Kontrollpersonen wurde eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese erhoben. Neben den oben genannten Ausschlusskriterien wurden frühere Erkrankungen, aktuelle Medikation, Körpergröße, Gewicht, Alkohol- und Nikotinkonsum erfasst.

Zusätzlich wurde bei den weiblichen Kontrollpersonen die Anamnese bezüglich der Menopause, der Einnahme von Kontrazeptiva und postmenopausaler Hormonsubstitution erhoben. Frauen über 40 Jahre, bei denen keine Menstruation mehr auftrat oder deren letzte Menstruation mindestens 3 Monate zurücklag, wurden als postmenopausal eingestuft. Die Definition von Rauchern bezog sich ausschließlich auf Zigarettenraucher, für die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beschrieben ist. Zigarren- und Pfeifenraucher wurden getrennt erfasst.

Alle Personen, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie mehr als eine Zigarette pro Tag rauchten oder als ehemalige Raucher einzustufen waren, wurden in der Gruppe der Raucher zusammengefasst.

Bei der Familienanamnese wurde gezielt nach kardiovaskulären Erkrankungen (KHK, TIA, PRIND, Hirninfarkt, Thrombose, Thrombophlebitis, Lungenembolie, pAVK oder anderen Durchblutungsstörungen) sowie nach deren Risikofaktoren (z.B. Dm, art. Hypertonie) bei Verwandten ersten und zweiten Grades gefragt.

Im Anschluss an die Anamnese erfolgte die Untersuchung von Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur. Den Kontrollpersonen wurde ca. 44,5 ml Blut entnommen, den Patienten hingegen 34,5 ml Blut (siehe Abschnitt 3.1, S. 12 ff.).

Das Patienten- und Kontrollkollektiv setzte sich im Ergebnis wie folgt zusammen:

	Kontrollkollektiv	Patientenkollektiv	p-Wert
Alter [Jahre] MW \pm SD	54,8 \pm 9,4	55,1 \pm 9,4	1,00
männlich n/(%)	155/(68)	155/(68)	
weiblich n/(%)	74/(32)	74/(32)	

Tabelle 9: Alter der Patienten und Kontrollpersonen (angegeben in Lebensjahren zum Zeitpunkt des Stroke) insgesamt sowie bezogen auf das Geschlecht und Alter

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl, p-Wert nach dem Chi-Quadrat-Test berechnet

Es ergab sich kein statistisch relevanter Altersunterschied zwischen Männern und Frauen.

3.3 Labormethoden

3.3.1 Verarbeitung der Blutproben

Citratblut, Serum, EDTA-Plasma

Nach der Blutentnahme wurde das Blut innerhalb von 2 Stunden ins Labor gebracht. Das Citratblut wurde bei Raumtemperatur 2-mal bei 4542×g für 10 Min. zentrifugiert (Hettich Zentrifuge, Rotixa R, Tuttlingen). Anschließend wurden 7 Aliquots à 0,5 ml Plasma bei -70 °C eingefroren. Der Gerinnungsstatus (Quickwert, APTT, Fibrinogen einschließlich AT) wurde innerhalb von 3 Stunden bestimmt.

EDTA-Blut für die Plasmagewinnung zur Homocysteinbestimmung wurde unmittelbar nach der Blutabnahme auf Eis gelagert und innerhalb von 30 Min. ins Labor gebracht. Dort wurde es für 30 Min. bei 4 °C mit 2000×g zentrifugiert (Hettich Zentrifuge, Universal 16R, Tuttlingen).

Das EDTA-Röhrchen für die Bestimmung des Blutbilds wurde bei Raumtemperatur gelagert und innerhalb von 2 Stunden zusammen mit dem Citratblut ins Labor gebracht.

Darüber hinaus wurden aus Nativblut die klinisch-chemischen Parameter Kreatinin, Glucose, Lp(a), Triglyceride, Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin bestimmt.

Die Berechnung des LDL-Spiegels (Low Density Lipoprotein) erfolgte auf der Grundlage der Friedewald-Formel, die folgendermaßen lautet:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamt-Cholesterin} - \text{Triglyceride}/5 - \text{HDL-Cholesterin}.$$

Die Konzentrationen wurden in mg/dl angegeben. Die Bestimmung von Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen, Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (Hk) erfolgte innerhalb von 4 Stunden.

3.3.2 Bestimmung der APA

3.3.2.1 Bestimmung des LA

Das gefrorene Plasma wurde vor der Analyse bei 37 °C aufgetaut und innerhalb von 2 Stunden untersucht. Je eine normale und eine pathologische Kontrolle (American Diagnostics inc., Greenwich) wurden in jeder Assay-Serie mitgemessen. Zur Ermittlung des Referenzbereiches wurden zuvor Plasmen von 30 offensichtlich gesunden Blutspendern untersucht.

Als erster Suchtest wurde die APTT als LA-sensitiver (APTT-STA) Test bestimmt und als zweiter Suchtest der dRVVT-Screening-Test durchgeführt.

Der in vitro Nachweis der dRVVT beruht auf dem Prinzip, dass Russel`s Viper Venom Faktor X direkt zu Faktor Xa in Gegenwart von Phospholipid und Calcium aktiviert. Hierbei wird Fibrinogen zu Fibrin umgewandelt, was als Mess-Signal genutzt wird. Es ergab sich kein Anhalt für das Vorhandensein von LA, wenn die DVVTest-Gerinnungszeit innerhalb des Referenzbereiches lag. War die Abweichung vom Mittelwert größer als 2 SD kamen als Ursache der dRVVT-Verlängerung ein LA oder ein Mangel an Faktor II, Faktor V oder Faktor X in Frage. Im nächsten Schritt wurde nun derselbe Test mittels Mischung von Testplasma und normalem Plasma im Verhältnis 1:1 wiederholt. Überschritt das Ergebnis, ermittelt aus der DVVTest-Gerinnungszeit der 1:1 Mischung dividiert durch die DVVTest-Gerinnungszeit des gepoolten (normalen) Plasmas wiederum 2 SD, so war der Test als LA positiv zu werten.

Lag das Ergebnis des dRVVT-Screening-Tests (American Diagnostics inc., Greenwich) innerhalb des erstellten Referenzbereiches (34 ± 4 Sek.), wurde das Ergebnis als LA negativ eingestuft. Bei > 38 Sek. wurde ein Bestätigungstest (dRVVT-confirm-Test) durchgeführt (American Diagnostics inc., Greenwich).

War der dRWT-confirm-Test negativ und ergab sich aus der verlängerten APTT der Hinweis auf eine Gerinnungsstörung, wurde als weiterer Suchtest der STACLOT-LA durchgeführt (Diagnostica STAGO, Asnieres, Frankreich). Dessen Testprinzip beruht darauf, die APTT durch den Zusatz von Phosphatidylethanolaminen bei Vorhandensein von LA zu verkürzen. Überschritt die Verkürzung der Gerinnungszeit den angegebenen Referenzbereich (≥ 8 Sek.), wurde das Ergebnis als LA positiv bewertet.

3.3.2.2 Prinzip der Bestimmung der ACLA

Spezifische Antikörper in der Patientenprobe wurden mit einem kommerziellen ELISA (Pharmacia & Upjohn Diagnostics GmbH & Co. KG, Freiburg) nachgewiesen. Dieses Prinzip basiert auf folgendem Verfahren: An eine feste Phase ist ein homologes Antigen des nachzuweisenden Antikörpers immobilisiert.

Bei Zugabe der Probe wird der Antikörper vom Festphase-fixierten Antigen gebunden. Nach dem Auswaschvorgang wird der Ligand hinzugegeben, ein markiertes enzymgekoppeltes Antihumanimmunglobulin, das an den Antigen-gebundenen Antikörper unter Bildung eines „Sandwich“ bindet. Die Menge gebundener Liganden verhält sich proportional zu der Antikörperkonzentration der Probe.

Die folgende Abbildung verdeutlicht das Testprinzip:

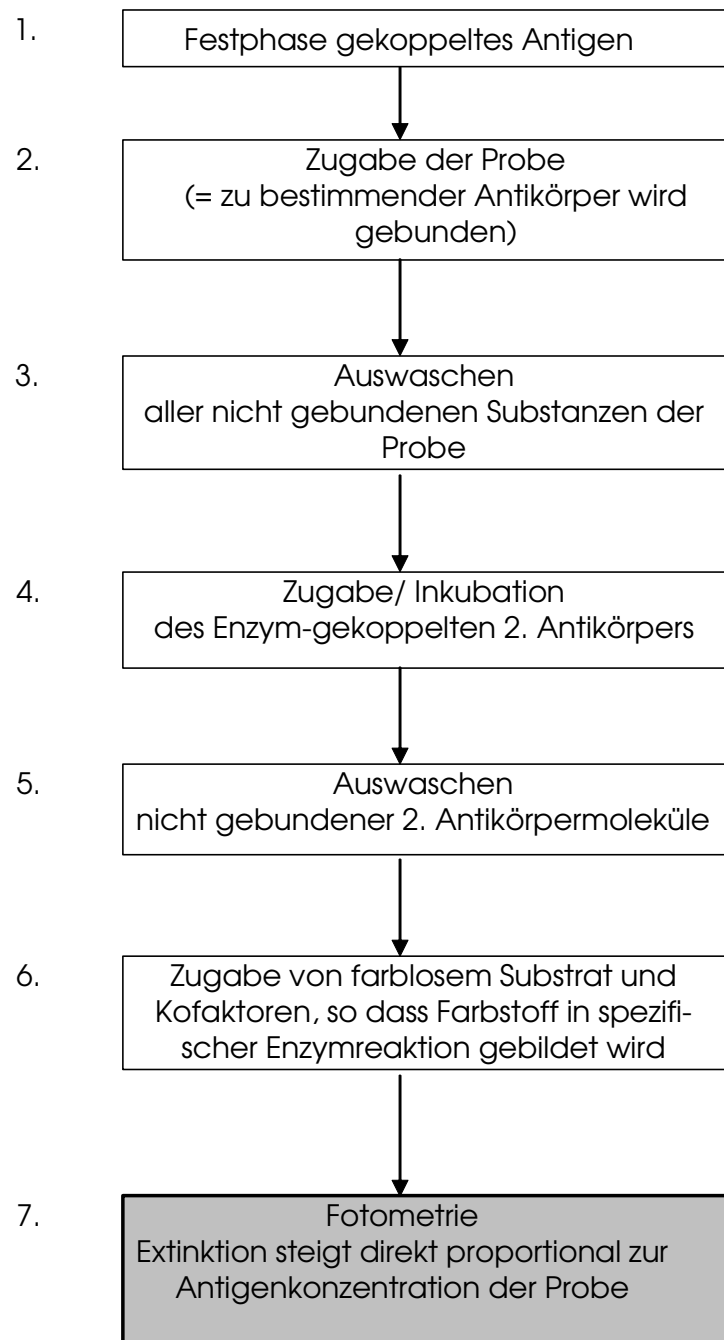


Abbildung 1: Prinzip eines ELISA

3.3.2.3 Bestimmung der β 2GPI-AK

Die β 2GPI-AK wurden mittels des indirekten, nicht kompetitiven Enzym-Immunoassays Varelisa β 2-glycoprotein1 Antibodies Screen (Pharmacia & Upjohn Diagnostics GmbH & Co. KG, Freiburg) bestimmt. Hierbei wird β 2GPI als Festphase verwendet.

Es handelt sich um eine Antigen-Antikörper-Reaktion mit den im Patientenserum vorhandenen spezifischen β 2GPI-AK. In einem zweiten Schritt reagiert der Antigen-Antikörper-Komplex mit enzymmarkierten antihumanen IgG/IgM/IgA-Antikörpern zu einem enzymmarkierten Antigen-Antikörper-Komplex. Diese enzymmarkierten Komplexe wandeln ein zugegebenes Substrat in eine gefärbte Lösung um. Entsprechend der im Komplex gebundenen Enzymkonjugatmenge ist die Farbentwicklung proportional zur gesuchten Antikörperkonzentration.

3.3.3 DNA-Extraktion

Die DNA-Extraktion wurde innerhalb von 36 Stunden nach der Blutentnahme mit dem QIAamp Blood Kit unter Beachtung der Herstellerangaben durchgeführt (Firma Qiagen, Hilden). Die extrahierte DNA wurde standardmäßig in einem Volumen von 200 μ l eluiert (DNA-Konzentration im Eluat ca. 50 ng/ μ l). Bis zur Durchführung der verschiedenen PCR-Analysen wurde die eluierte DNA in 1,5 ml Eppendorf Tubes bei -20 °C aufbewahrt.

3.3.4 Analyse mittels PCR

3.3.4.1 Grundprinzip der PCR-Analyse

Die Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) ist eine Methode zur Amplifizierung definierter DNA-Abschnitte. Ein einzelner DNA-Abschnitt (Matrize) wird künstlich vervielfältigt, damit er auf Veränderungen untersucht werden kann. Dies setzt voraus, dass die Sequenz des zu amplifizierenden Abschnitts bekannt ist. Das Verfahren benötigt dafür zwei spezifische Primer, die zu den Endstrecken des DNA-Abschnittes komplementär sind. Je höher die Spezifität der Primer ist, umso höher ist auch die Qualität des gewünschten Ergebnisses. Dem Reaktionsansatz müssen eine hitzestabile DNA-Polymerase und in ausreichender Menge Desoxyribonukleosid-Triphosphate (dNTPs) zugegeben werden [SAIKI et al., 1985; MULLIS, 1990].

Das Prinzip der PCR beruht auf der zyklischen Abfolge von drei Teilschritten:

1. Denaturierung, d.h. die Ziel-DNA der Probe wird durch Hitze-Denaturierung von doppelsträngiger nativer DNA bei 94 °C in ihre zwei zueinander komplementären Einzelstränge gespalten.
-

2. Hybridisierung, es handelt sich um ein Verfahren, welches bei einer Temperatur von 37 - 65 °C mit zwei Primern durchgeführt wird und zur Reassoziaton komplementärer Einzelstrangsequenzen zum Doppelstrang führt.
3. Annealing und Elongation, d.h. die zuvor gebildeten Hybride dienen als Synthesestart für ein DNA-bildendes Enzym, eine Taq-Polymerase. Bei 72 °C verlängert dieses Enzym in Anwesenheit der überschüssigen Desoxyribonukleosid-Triphosphate die angelagerten Primer. Jeder angelagerte Primer ergibt einen neuen DNA-Einzelstrang.

Die drei Teilschritte werden in der Regel zwischen 25- und 35-mal wiederholt. Im optimalen Fall wird nach jedem Zyklus die Menge des hergestellten DNA-Abschnitts verdoppelt.

Zur Darstellung und Analyse der PCR-Produkte stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Bei der hiesigen Studie wurde das Prinzip einer elektrophoretischen Trennung nach vorheriger Spaltung des amplifizierten Abschnittes durch spezifische Restriktionsendonukleasen (Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus (RFLP)-Analyse) angewendet.

3.3.4.2 PCR-Nachweis in der APS-Studie

Bei allen PCR-Analysen wurde nach dem gleichen Schema verfahren, wobei die Bestimmung in Serien von etwa 20 Proben erfolgte. Die folgenden Materialien wurden zur Analyse eingesetzt:

dNTPs, Taq-Polymerase, Puffer (RTG Bead®, Firma Amersham Pharmacia Biotech, Freiburg), steriles, RNase- und DNase-freies Wasser (Ampuwa®), spezifische Primer (Hersteller: Roth®, Karlsruhe).

Zur Herstellung der Primer-Arbeitslösung wurde zunächst eine Primer-Stammlösung (100µM) in H₂O angesetzt. Dann wurden nach dem Lösen des Lyophilisats (100µM) jeweils 12,5 µl der beiden Primer 1 und 2 mit 175 µl sterilem Wasser verdünnt, so dass die Konzentration der Arbeitslösung 6,25 µM betrug. Zum Ansatz der PCR wurden in einem nächsten Arbeitsschritt jeweils 18 µl Wasser und 2 µl Primer-Arbeitslösung zu einem PCR-Bead gegeben und 5 µl der Probanden-DNA zugesetzt (Gesamtvolumen: 25 µl).

In jedem Reaktionsansatz lagen neben den für das Transkript spezifischen Primern folgende Konzentrationen vor:

- 1,5 Units Taq-Polymerase,
 - 12,5 pmol Kontroll-Primer 1,
 - 12,5 pmol Kontroll-Primer 2,
 - 10 mM Tris-HCl (pH 9,0),
 - 50 mM KCl,
 - 1,5 mM MgCl₂,
-

- jeweils 200 mM dATP, dCTP, dGTP und dTTP,
- Stabilisatoren.

Jeder Reaktionsansatz wurde durch mehrmaliges Auf- und Abpipettieren gut durchmischt.

3.3.5 Genpolymorphismen

In der hiesigen Studie wurden folgende Polymorphismen untersucht:

- PT20210,
- FVL.

Bei der Beschreibung der Polymorphismen ist das mutierte Allel "**Fett**" markiert. Zur Bestimmung der Polymorphismen wurde ein Touchdown®-Thermocycler (Firma Hybaid, Heidelberg) verwendet.

Bestimmung der PT20210

Der Nachweis dieses Polymorphismus durch spezifische PCR mit anschließendem Restriktionsendonukleasenverdau und Gelelektrophorese wurde erstmals 1996 von Poort und Mitarbeitern beschrieben [POORT et al., 1996]. Bei der Bestimmung des PT20210-RFLP kann im normalen, nicht mutierten Allel im Bereich der 3'UT Region ein 345 bp-Fragment nachgewiesen werden. Durch die beschriebene Substitution von Guanin zu Adenin entsteht eine neue Schnittstelle für das Restriktionsenzym Hind III, die im gesunden Allel nicht vorhanden ist. Dabei wird das 345 bp-Fragment in zwei kleinere Bruchstücke mit einer Größe von 322 bp und 23 bp zerlegt. Im Gegensatz dazu bleibt das 345 bp-Fragment bei der nicht mutierten Form komplett erhalten.

PCR-Nachweis

Zur Amplifizierung des gewünschten DNA-Abschnittes der PT20210 wurden die folgenden beiden Primer verwendet:

- nicht mutierter Primer von Nucleotid 19.889 bis 19.908:5' TCTAGAAACAGTTGCCTGGC 3',
- mutierter Primer von Nucleotid 20.233 bis 20.212:5' ATAGCACTGGGAGCATTGAAGC 3'.

G: Basenaustausch gegenüber Originalsequenz zur Generierung einer Hind III-Schnittstelle bei Mutation an Position 20210.

Außerdem wurden folgende PCR-Bedingungen gewählt:

Anzahl der Durchläufe	Zeit [Minuten]	Temperatur [°C]
1	3	94
30	1	94
	1	57
	1,5	72
1	5	72

Tabelle 10: PCR-Bedingungen für die PT20210

Restriktionsendonukleasenverdau

Im Anschluss an die beschriebene PCR wurde ein Restriktionsendonukleasenverdau mit Hind III durchgeführt. Dazu wurden außer dem gewonnenen PCR-Produkt noch steriles Wasser, Puffer 2 (Firma NEB, Frankfurt) und 10 Units des Enzyms Hind III ebenfalls von der Firma NEB verwendet. Jeder Probenansatz (Σ 20 μ l) enthielt ein Gemisch von 10 μ l PCR-Produkt, 7,5 μ l steriles Wasser, 2 μ l Puffer und 0,5 μ l Hind III (5–10 Units). Nach guter Durchmischung durch mehrmaliges vorsichtiges Auf- und Abpipettieren wurden die Ansätze für mindestens eine Stunde bei 37 °C inkubiert. Danach wurden 5 μ l Gelladepuffer Typ III nach Maniatis zugegeben [SAMBROOK et al., 1989].

Gelelektrophorese der Bruchstücke

Zur Gelelektrophorese wurde ein 6 % Polyacrylamid-Gel eingesetzt. Nach Auftragen der Proben in die Geltaschen liefen diese bei einer Spannung von anfangs 60 V und später 110 V für ca. 2 Stunden. Als Kontrollen liefen neben einer heterozygoten und einer homozygoten Kontrolle eine unverdaute Probe und H₂O mit. Der 50bp-Marker-DNA (Firma Amersham Pharmacia Biotech) wurde als Marker verwendet. Nach Beendigung der Gelelektrophorese wurden die Gele in Ethidiumbromid gefärbt, unter kurzzeitigem UV-Licht fotografiert und ausgewertet.

Bestimmung der FVL

FVL und PT20210 wurden in einem PCR-Ansatz bestimmt, einer so genannten Multiplex-PCR. Im ersten Schritt erfolgte die bereits in Abschnitt 3.3.3 beschriebene DNA-Extraktion.

PCR-Nachweis

Neben den allgemeinen Materialien und Vorbereitungen wurden für die Bestimmung der FVL die beiden nachfolgenden spezifischen Primer verwendet:

- Primer 1: 5´ ACCCACAGAAAATGATGCCAG 3´,
- Primer 2: 5´ TGCCCCATTATTTAGCCAGGAG 3´.

Außerdem wurden folgende PCR-Bedingungen gewählt:

Anzahl der Durchläufe	Zeit [Minuten]	Temperatur [°C]
1	3	94
30	1	94
	1	60
	1,5	72
1	5	72

Tabelle 11: PCR-Bedingungen für die FVL

Der Restriktionsendonukleasenverdau der FVL wurde ähnlich wie im Fall der PT20210 beschrieben durchgeführt. Als Enzym wurden 0,5 µl MnlI (5-10 Units) der Firma NEB zugegeben. Für die Elektrophorese wurden 2,5 % Agarosegele verwendet. Nach Erhöhung der Anfangsspannung von 100 V auf 120 V liefen die Proben sowie die Kontrollen und 50bp-Marker (Firma Amersham Pharmacia Biotech) bis zum letzten Drittel der Laufstrecke.

3.3.6 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der hiesigen Daten erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware „Statistical Analysis System“, Version „Release 6.12, TS level 0020“. Die Datenbank wurde mit Microsoft Access 97 erstellt. Für die grafische Darstellung wurden das Statistical Analysis System, Microsoft 97 und WinStat für Excel verwendet. Quantitative Variablen wurden durch den MW und die SD beschrieben.

Als statistischer Test, der die Abhängigkeit von 2 oder mehr Variablen untersucht, wurde der Chi-Quadrat-Test (Chi-Square-Test) verwendet. Dabei wurden Ergebnisse von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Bei kleinen Fallzahlen wurde der exakte Test von Fisher als Unabhängigkeitstest in einer Vierfeldertafel verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Kollektivbeschreibung

Es wurden 229 Patienten mit akutem Stroke (155 männliche, 74 weibliche) im mittleren Alter von 55 Jahren (14 bis 66 Jahre) in die Studie aufgenommen.

4.2 Beschreibung des Risikoprofils

Klassische Risikofaktoren

Vergleich der klassischen Risikofaktoren im Patienten- und Kontrollkollektiv

Risikofaktor	Grenzwert zum Pathologischen	Häufigkeit im Patientenkollektiv n = 229 (%)	Häufigkeit im Kontrollkollektiv n = 229 (%)	p-Wert
art. Hypertonie bzw. Einnahme von Antihypertensiva	RR \geq 160/95 mmHg	178 (78)	41 (18)	<0,001
Dm	Nüchtern-BZ >120 mg/dl u./o. 2h-Wert im OGTT > 140 mg/dl	87 (38)	Ausschlusskriterium	
Hypercholesterinämie und/oder Einnahme von Statinen	>180 mg/dl	199 (87)	197 (86)	0,810
Hypertriglyceridämie	>200 mg/dl	68 (30)	34 (15)	<0,001
Adipositas	BMI >25 bei Frauen, BMI >30 bei Männern	78 (34)	57 (25)	0,046
Alkohol	jeder Konsum von Alkohol \geq 3-mal/Woche	165 (72)	204 (89)	<0,001
Nikotin	Raucher ja/nein	108 (47)	117 (51)	0,412
Hyperhomocysteinämie	>13 μ mol/l	64 (28)	53 (23)	0,241

Tabelle 12: Häufigkeiten der klassischen Risikofaktoren im Patienten- und Kontrollkollektiv

art. Hypertonie = arterielle Hypertonie, Dm = Diabetes mellitus, n = Anzahl, RR = Blutdruck, OGTT = oraler Glukosetoleranztest, BZ = Blutzucker, BMI = Body Mass Index, p-Wert \leq 0,05 wurde als signifikant bewertet

Aus Tabelle 12 wird ersichtlich, dass die art. Hypertonie, Hypertriglyceridämie und Adipositas im Patientenkollektiv im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant häufiger zu finden waren. Die Kontrollpersonen tranken signifikant häufiger Alkohol.

Vergleich der klassischen Risikofaktoren bei Patientinnen und weiblichen Kontrollpersonen

Risikofaktor	Patientinnen n = 74 (%)	weibl. Kontrollen n = 73 (%)	p-Wert
art. Hypertonie und/oder Einnahme von Antihypertensiva	53 (72)	13 (18)	<0,001
Dm	25 (34)	Ausschlusskriterium	
Hypercholesterinämie und/oder Einnahme von Statinen	64 (86)	65 (88)	0,830
Hypertriglyceridämie	23 (31)	9 (12)	0,006
Adipositas	45 (61)	40 (55)	0,468
Alkohol	30 (46)	63 (86)	<0,001
Nikotin	31 (42)	31 (42)	0,974
Hyperhomocysteinämie	16 (21)	9 (12)	0,190

Tabelle 13: Häufigkeiten der klassischen Risikofaktoren im Patienten- und Kontrollkollektiv bei den Frauen

n = Anzahl, weibl. = weiblich, art. Hypertonie = arterielle Hypertonie, Dm = Diabetes mellitus, p-Wert $\leq 0,05$ wurde als signifikant bewertet

Tabelle 13 zeigt, dass bei den Patientinnen die Risikofaktoren art. Hypertonie und Hypertriglyceridämie signifikant häufiger festzustellen waren, wohingegen bei den weiblichen Kontrollpersonen ein signifikant häufigerer Alkoholkonsum zu verzeichnen war. Die Grenzwerte zum Pathologischen wurden gleich bewertet wie im interkollektiven Vergleich (siehe S. 34, Tabelle 12).

Altersvergleich der klassischen Risikofaktoren bei Patienten und Kontrollen

Risikofaktor	Pat. n = 37 (%)	Kontr. n = 37 (%)	p-Wert
	≤ 45 Jahre	≤ 45 Jahre	
art. Hypertonie und/oder Einnahme von Antihypertensiva	20 (54)	0 (0)	<0,001
Dm	3 (9)	Ausschlusskriterium	
Hypercholesterinämie und/oder Einnahme von Statinen	28 (76)	25 (68)	0,484
Hypertriglyceridämie	9 (24)	4 (11)	0,115
Adipositas	10 (28)	11 (29)	0,940
Alkohol	28 (77)	31 (84)	0,444
Nikotin	27 (74)	20 (55)	0,090
Hyperhomocysteinämie	7 (19)	7 (18)	0,921

Tabelle 14: Häufigkeiten der klassischen Risikofaktoren im Patienten- und Kontrollkollektiv im Altersvergleich

Dm = Diabetes mellitus, Pat. = Patienten, n = Anzahl, ≤45 J. = jünger/gleich 45 Jahre, p-Wert ≤0,05 wurde als signifikant bewertet.

Tabelle 14 stellt dar, dass bei den jüngeren Patienten die art. Hypertonie signifikant häufiger als bei den gleichaltrigen Kontrollpersonen zu verzeichnen war. Die Grenzwerte zum Pathologischen wurden gleich bewertet wie im interkollektiven Vergleich (siehe S. 34, Tabelle 12).

Altersvergleich der klassischen Risikofaktoren der juvenilen Patientinnen und weiblichen Kontrollpersonen

Risikofaktor	weibl. Pat. n = 18 (%) ≤ 45 Jahre	weibl. Kontrollen n = 18 (%) ≤ 45 Jahre	p-Wert
art. Hypertonie und/oder Einnahme von Antihypertensiva	9 (50)	0 (0)	<0,001
Dm	1 (6)	Ausschlusskriterium	
Hypercholesterinämie und/oder Einnahme von Statinen	13 (72)	11 (61)	0,480
Hypertriglyceridämie	4 (22)	2 (11)	0,371
Adipositas	8 (43)	9 (50)	0,688
Alkohol	12 (69)	15 (83)	0,317
Nikotin	15 (81)	11 (61)	0,198
Hyperhomocysteinämie	1 (6)	2 (11)	0,658

Tabelle 15: Häufigkeiten der klassischen Risikofaktoren im juvenilen weiblichen Patienten- und Kontrollkollektiv im Altersvergleich

Pat. = Patienten, n = Anzahl, ≤45 J. = jünger/gleich 45 Jahre, p-Wert ≤0,05 wurde als signifikant bewertet

Aus Tabelle 15 geht hervor, dass bei den juvenilen Patientinnen signifikant häufiger eine art. Hypertonie zu verzeichnen war als bei den juvenilen weiblichen Kontrollpersonen. Die Grenzwerte zum Pathologischen wurden gleich bewertet wie im interkollektiven Vergleich (siehe S. 34, Tabelle 12).

Interkollektiver Vergleich der Anzahl gleichzeitig vorhandener klassischer Risikofaktoren

Anzahl gleichzeitig vorhandener Risikofaktoren	Patienten n (%)	Kontrollen n (%)
0	0 (0)	0 (0)
1	15 (7)	19 (8)
2	16 (7)	52 (23)
3	52 (23)	75 (33)
4	66 (29)	56 (24)
5	40 (17)	21 (9)
6	29 (13)	5 (2)
7	9 (4)	0 (0)
8	2 (1)	0 (0)
≤ 2	31 (14)	73 (32)
> 2	198 (86)	156 (68)

Tabelle 16: Interkollektiver Vergleich der Anzahl gleichzeitig vorhandener klassischer Risikofaktoren

Tabelle 16 stellt dar, dass 86% der Patienten mehr als 2 klassische Risikofaktoren gegenüber 68% der Kontrollen hatten. Das ist signifikant ($p < 0,001$).

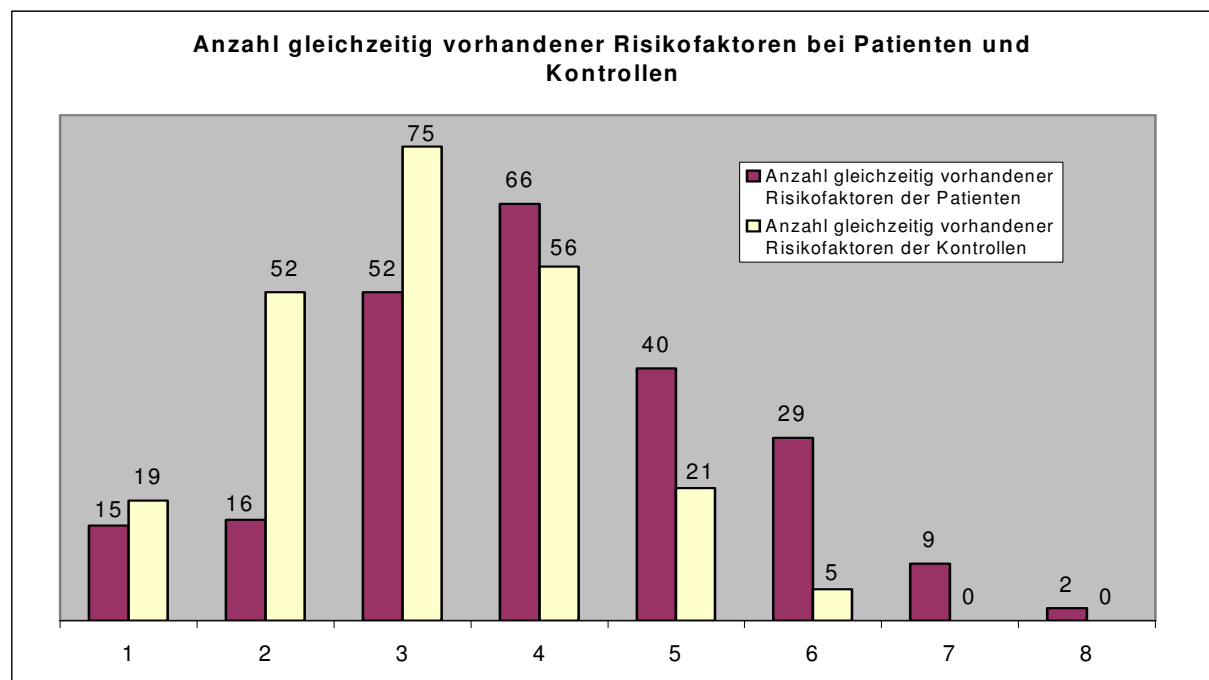


Abbildung 2: Anzahl gleichzeitig vorhandener Risikofaktoren bei Patienten und Kontrollen

Seltene Risikofaktoren

Risikofaktor	Klassifikationskriterium	Häufigkeit im Gesamtkollektiv n = 229 (%)	Häufigkeit im Kontrollkollektiv n = 229 (%)	p-Wert
Migräne	Kriterien der Kopfschmerzliga	20 (11)	wurde nicht erfragt	
ACLA erhöht und/oder LA positiv	Sapporo-Kriterien	ACLA:10 (4) LA:1 (<1) β2GPI-AK:8 (3) alle AK: 16 (7)	ACLA:2 (1) LA:0 (0) β2GPI-AK:4 (2) alle AK:5 (2)	0,019 0,499 0,242 0,009
genetische Thrombophiliefaktoren	FVL, PT20210	FVL: 14 (6) PT20210: 9 (4)	FVL: 12 (5) PT20210: 9 (4)	0,686 1,000

Tabelle 17: Häufigkeiten der seltenen Risikofaktoren im Patienten- und Kontrollkollektiv

n = Anzahl, ACLA= Anticardiolipin-Antikörper, LA = Lupusantikoagulanz, β2GPI-AK = β2-glycoproteinI-Antikörper, AK = Antikörper, FVL = Faktor-V-Leiden-Mutation, PT20210 = Prothrombin-Mutation, p-Wert ≤0,05 wurde als signifikant bewertet.

Tabelle 17 zeigt, dass bei den Patienten ACLA signifikant häufiger nachzuweisen waren als bei den Kontrollpersonen. Weder bei der FVL noch bei der PT20210 ließ sich ein signifikanter Häufigkeitsunterschied finden.

Interkollektiver Vergleich klassischer Risikofaktoren von Personen mit heterozygoter FVL

Beim interkollektiven Vergleich klassischer Risikofaktoren lag der Tabakkonsum der Patienten mit heterozygoter FVL unter dem der Kontrollen mit heterozygoter FVL. Eine Hyper-homocysteinämie ließ sich bei 5 Patienten mit heterozygoter FVL feststellen, dahingegen bei keiner Kontrollperson (p=0,0163). Andere klassische Risikofaktoren waren in beiden Kollektiven ähnlich verteilt.

Interkollektiver Vergleich klassischer Risikofaktoren von Personen mit heterozygoter PT20210

Auch im Kollektiv der Personen mit heterozygoter PT20210 waren die klassischen Risikofaktoren ähnlich verteilt wie im Gesamtkollektiv. Eine Hyperhomocysteinämie lag bei den Kontrollpersonen (n = 3) genauso häufig wie im Gesamtkollektiv vor. Nur 2 Patienten mit heterozygoter PT20210 wiesen eine Hyperhomocysteinämie auf.

Verteilung der APA mit Angabe der Antikörper-Titer und Ig-Klassen bei den Patienten mit einem Stroke

Alter/ Geschlecht	ACLA in U/ml	β 2GPI-AK in U/ml	LA pos./ neg.	Kontrolluntersuchung
65/w	IgA 2,9; IgM 16,5; IgG 7,6			ACLA: IgA 4,1 IgM 21,8 ; IgG 5,3
64/m		IgA 31,0 ; IgM 5,9; IgG 9,1		Ergebnis negativ
64/w		IGA 50,0; IgM 0,6; IgG 0,9		β 2GPI-AK: IgA 32,0 ; IgM 0,4; IgG 1,2
63/m	IgA 6,9; IgM 16,4; IgG 5,0			Ergebnis negativ
60/m	IgA 12,5; IgM 11,1; IgG 21,4	IgA 12,0; IgM 5,9; IgG 20,4		Bei 1. Kontrolluntersuchung: Ergebnis negativ Bei 2. Kontrolluntersuchung: ACLA : IgA 7,6; IgM 6,3; IgG 6,9 β 2GPI-AK: IgA 10,0; IgM 0,6; IgG 12,6
57/m		Ig A 11,0; IgM 5,2; IgG 1,5		β 2GPI-AK: IgA 6,3; IgM 0,6; IgG 2,6
57/w	IgA 11,0; IgM 5,2; IgG 1,5			Keine Untersuchung
55/m	IgA 7,2; IgM 2,1; IgG 7,9			Ergebnis negativ
54/m	IgA 10,0; IgM 0,9; IgG 21,0			ACLA: IgA 7,6; IgM 1,7; IgG 18,5
52/m	IgA 58,6; IgM 3,9; IgG 4,6	IgA 34,0 ; IgM 0,7; IgG 0,7		Bei 1. Kontrolluntersuchung: ACLA: IgA 14,7; IgM 3,3; IgG 3,8 β 2GPI-AK: IgA 26,0 ; IgM 0,9; IgG 0,8 Bei 2. Kontrolluntersuchung: ACLA: IgA 27,4 ; IgM 2,1; IgG 4,5 β 2GPI-AK: IgA 21,1 ; IgM 0,5; IgG 0,9
51/m		IgA 15,0; IgM 4,2; IgG 1,5		Keine Untersuchung
51/w		IgA 8,2; IgM 0,9; IgG 1,6		Keine Untersuchung
51/w			positiv	Bei 2 Nachuntersuchungen: Ergebnis negativ
45/m	IgA 5,7; IgM 10,8; IgG 6,9			β 2GPI-AK: IgA 0,8; IgM 7,6; IgG 3,7
42/w	IgA 5,2; IgM 8,0; IgG 16,6			Keine Untersuchung
63/m	IgA 6,9; IgM 16,4; IgG 5,0			Ergebnis negativ

Tabelle 18: Verteilung der APA mit Titerhöhen und Ig-Fraktion bei den Patienten mit einem Stroke
m = männlich, w = weiblich, für IgA/IgM/IgG : geringer Titer (<20 U/ml), mittlerer Titer (20-40 U/ml), hoher Titer (>40 U/ml)

Tabelle 18 auf Seite 40 zeigt, dass keiner der Patienten mit einem Stroke mindestens zweimal (bei Auftreten des cerebralen Ereignisses und bei der Kontrolluntersuchung) APA mit mittleren oder hohen Titern IgG und/oder IgM aufwies, die per definitionem für das Vorliegen eines APS gefordert sind.

Interkollektiver Vergleich klassischer Risikofaktoren von Personen mit ACLA/ β 2GPI-AK/LA

A) Personen mit ACLA

Bei 10 Patienten (7 Männer, 3 Frauen) und 2 Kontrollen (1 Mann, 1 Frau) wurden ACLA nachgewiesen. 2 der Patienten mit ACLA hatten zugleich β 2GPI-AK. Dem juvenilen Kollektiv waren nur 2 Patienten zuzuordnen. Bei 5 Patienten ließen sich bei der 1. Kontrolluntersuchung (nach frühestens 12 Wochen) keine ACLA und/oder β 2GPI-AK mehr nachweisen. Bei einem Patienten wurden bei der Kontrolle keine ACLA mehr festgestellt, jedoch ließen sich nun β 2GPI-AK nachweisen. Bei einem anderen Patient wurden auch bei der Kontrolle weiterhin ACLA und β 2GPI-AK nachgewiesen. Die Patienten mit ACLA, LA, β 2GPI-AK unterschieden sich in der Verteilung der klassischen Risikofaktoren nicht eindeutig vom Gesamtkollektiv und auch bei den Kontrollpersonen (n = 2) traten keine eindeutigen Unterschiede auf. Die Beurteilung wurde durch die geringe Anzahl von Patienten und Kontrollpersonen erschwert.

B) Personen mit β 2GPI-AK

Bei 8 Patienten (6 Männer, 2 Frauen) und 4 Kontrollen (4 Männer) ließen sich β 2GPI-AK nachweisen. Eine Kontrollperson war beim Nachweis der Antikörper 42 Jahre alt, während die anderen Patienten und Kontrollen älter als 45 Jahre waren. Bei einer Kontrolle der Antikörper, die frühestens nach 12 Wochen erfolgte, wiesen 4 Patienten weiterhin β 2GPI-AK auf. Im Fall eines Patienten, bei dem vorher ACLA festgestellt wurden, fanden sich nun β 2GPI-AK ohne weiterhin nachweisbare ACLA. Kein Patient und keine Kontrollperson wies mittlere oder hohe Titer vom IgM und/oder IgG-Typ auf.

Auch in diesem Kollektiv unterschied sich die Verteilung der klassischen Risikofaktoren nicht von der Verteilung im Gesamtkollektiv.

C) Personen mit LA

Bei einer Patientin, die zum Zeitpunkt des akuten Stroke älter als 45 Jahre war, ließ sich ein LA nachweisen. Die Patientin hatte eine art. Hypertonie, rauchte und wies eine Hypercholesterinämie auf. Bei 2 Kontrolluntersuchungen ließ sich das LA nicht mehr nachweisen.

4.3 Intrakollektive Beschreibung

Vaskuläre Risikofaktoren der Patienten

Risikofaktor	Klassifikationskriterien	Häufigkeit im Pat.kollektiv n = 229 (%)
KHK	anamnestisch Angina pectoris und/oder AMI, KHK-typische EKG-Veränderungen	53 (23)
VHF	Nachweis im Ruhe- und/oder 24-Stunden-EKG	21 (9)
Herzinsuffizienz	NYHA-Einteilung und Herzechokardiographie	16 (12)
PFO	Nachweis in TCD und/oder TEE	27 (24)
Stenosen extra- und/oder intrakraniell	Nachweis im ECD/TCD und/oder Duplex	73 (32)

Tabelle 19: Häufigkeiten der vaskulären Risikofaktoren bei den Patienten

n = Anzahl, KHK = Koronare Herzkrankheit, VHF = Vorhofflimmern, AMI = akuter Myokardinfarkt, TEE = Transösophageale Echokardiographie, ECD/TCD = Extrakranielle Dopplersonographie/ Transkraniale Dopplersonographie, PFO = persistierendes offenes Foramen ovale, Pat.kollektiv = Patientenkollektiv

Verteilung von Minor und Major Stroke

	Pat. ≤46 J. n (%)	Pat. >45 J. n (%)	gesamt n (%)	p-Wert
Major Stroke	20 (54)	130 (69)	150 (100)	0,110
Minor Stroke	17 (46)	62 (31)	75 (100)	

Tabelle 20: Beschreibung der Häufigkeiten des Auftretens von Major und Minor Stroke im Altersvergleich

Pat. = Patienten, <46 J. = jünger als 46 Jahre, ≥45 J. = älter oder gleich 45 Jahre

Aus Tabelle 20 geht hervor, dass annähernd gleich viele jüngere Patienten einen Minor und Major Stroke erlitten. Im Fall der älteren Patienten waren Major Strokes häufiger zu finden.

	männlich n(%)	weiblich n (%)	gesamt n (%)	p-Wert
Major Stroke	106 (68)	44 (59)	150 (100)	0,184
Minor Stroke	49 (32)	30 (41)	75 (100)	

Tabelle 21: Beschreibung der Häufigkeiten des Auftretens von Major und Minor Stroke im Geschlechtervergleich,

Pat. = Patienten.

Tabelle 21 zeigt im Geschlechtervergleich, dass Männer und Frauen annähernd gleich viele Minor und Major Strokes erlitten.

Häufigkeiten von Major und Minor Strokes der Patienten mit den untersuchten genetischen Thrombophiliefaktoren, ACLA und LA

	Major Stroke	Minor Stroke	gesamt n (%)	p-Wert
Pat. mit ACLA, β 2GPI-AK, LA, FVL, PT20210	28 (19 %)	11 (14 %)	39 (100 %)	0,364
Pat. ohne ACLA, β 2GPI-AK, LA, FVL, PT20210	122 (81 %)	68 (86 %)	190 (100 %)	0,364

Tabelle 22: Beschreibung der Häufigkeiten des Auftretens von Major und Minor Stroke im Vergleich der Pat. mit und ohne ACLA, β 2GPI-AK, LA, FVL, PT20210

Pat. = Patienten, ACLA = Anticardiolipin-Antikörper, β 2GPI-AK = β 2-glycoproteinI-Antikörper, LA = Lupusantikoagulanz, FVL = Faktor V-Leiden-Mutation, PT20210 = Prothrombin-Mutation

Tabelle 22 stellt dar, dass Patienten mit ACLA, β 2GPI-AK, LA, heterozygoter FVL und heterozygoter PT20210 tendenziell häufiger Major Strokes erlitten (p-Wert = 0,364).

Infarktgenesen im Patientengesamtkollektiv

INFARKTGENESE	kardial embolisch	arterio-sklerotisch	mikroangio-patisch	ungeklärt	selten
Gesamtkollektiv n/n ges. (%)	44/229 (19)	57/229 (25)	96/229 (42)	27/229 (12)	5/229 (2)
Gesamtkollektiv, m n/n ges. (%)	23/229 (10)	37/229 (16)	76/229 (33)	15/229 (6)	4/229 (2)
Gesamtkollektiv, w n/n ges. (%)	21/229 (9)	20/229 (8)	20/229 (9)	12/229 (0)	1/229 (0)
≤45 Jahre, alle n/n ges. (%)	6/37 (16)	8/37 (22)	11/37 (30)	9/37 (24)	3/37 (8)
≤45 Jahre, m n/n ges. (%)	0/37 (0)	4/37 (11)	9/37 (24)	3/37 (8)	3/37 (8)
≤45 Jahre, w n/n ges. (%)	6/37 (16)	4/37 (11)	2/37 (5)	6/37 (16)	0/37 (0)
>45 Jahre, alle n/n ges. (%)	38/192 (20)	49/192 (25)	85/192 (44)	18/192 (9)	2/192 (<2)
>45 Jahre, m n/n ges. (%)	23/192 (12)	33/192 (17)	67/192 (35)	12/192 (6)	1/192 (1)
>45 Jahre, w n/n ges. (%)	15/192 (8)	16/192 (8)	18/192 (9)	6/192 (3)	1/192 (1)

Tabelle 23: Alters- und Geschlechtsverteilung der Infarktgenesen unter Zugrundelegung der allgemein gültigen TOAST-Kriterien [HAROLD et al., 1993] im Gesamtpatientenkollektiv. Die Infarktgenesen wurden wie folgt eingeteilt: kardial embolisch, arteriosklerotisch, mikroangiopathisch, ungeklärt, selten. m = männlich, w = weiblich, n = Anzahl, n ges. = Anzahl gesamt, <46 = jünger 46 Jahre, ≥45 = älter und gleich 45 Jahre

Aus Tabelle 23 geht hervor, dass im Patientenkollektiv der überwiegende Teil (41,9 %) der Hirninfarkte mikroangiopathischer Genese war.

An zweiter Stelle stand die arteriosklerotische (24,8 %), gefolgt von der kardial embolischen Genese (19,2 %). Die ungeklärte Genese kam mit einer Häufigkeit von 11,7 % und die seltene Genese von 2,1 % im Patientenkollektiv vor.

Verteilung der Infarktgenesen aller Patienten

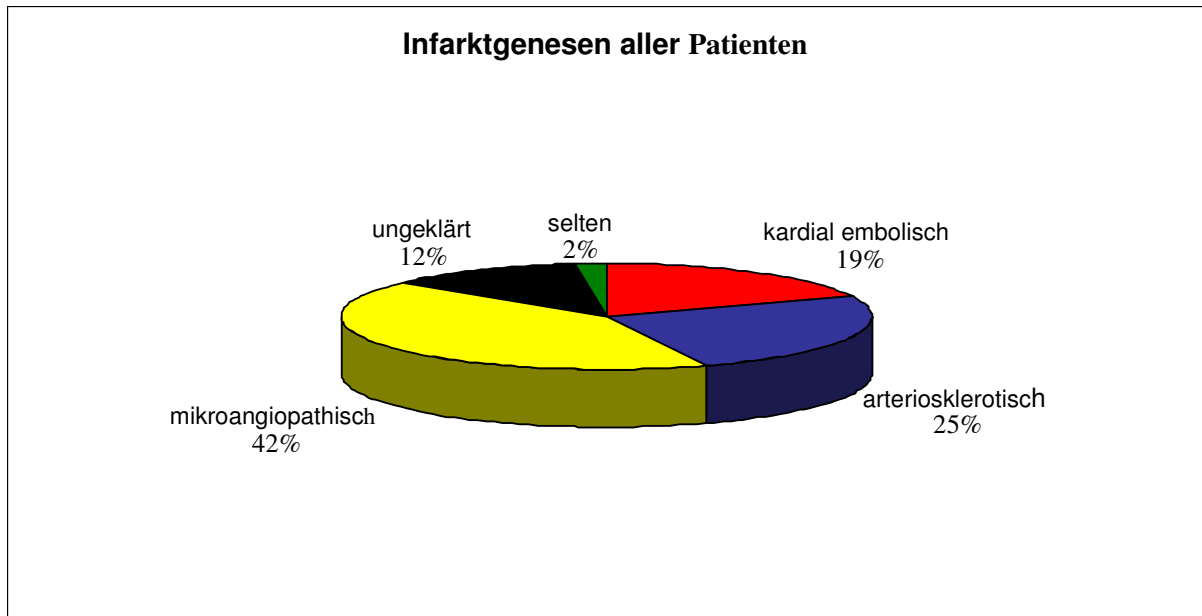


Abbildung 3: Verteilung der Infarktgenesen im Patientengesamtkollektiv nach TOAST-Kriterien

Verteilung der Infarktgenesen aller juvenilen Männer

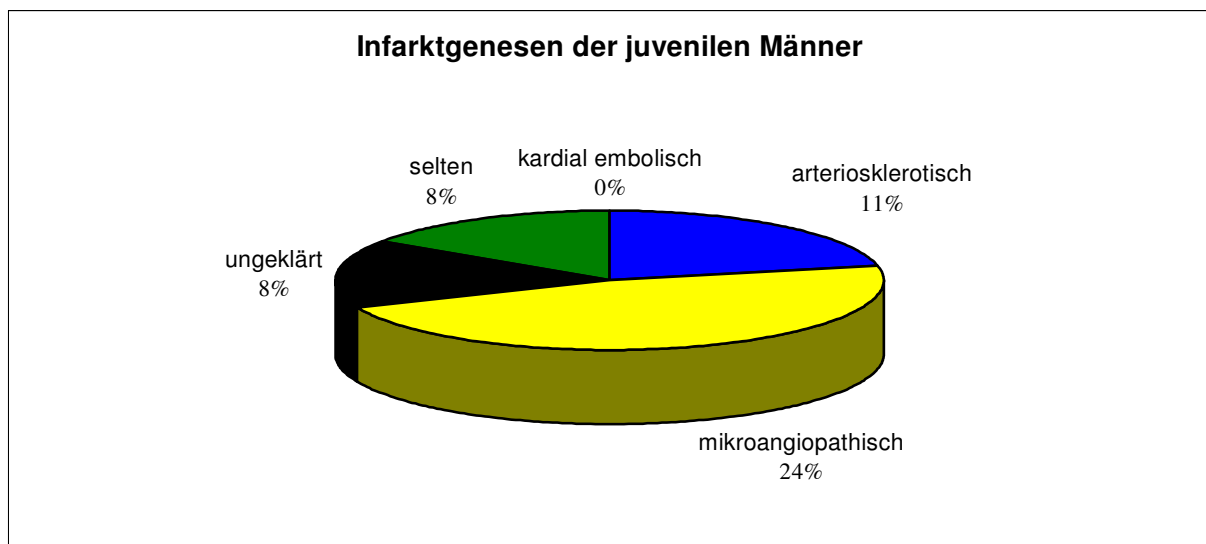


Abbildung 4: Verteilung der Infarktgenesen im männlichen juvenilen Kollektiv nach TOAST-Kriterien

Aus Abb. 3 und 4 geht hervor, dass bei juvenilen männlichen Patienten im Vergleich zum männlichen Patientengesamtkollektiv und zu den älteren männlichen Patienten am häufigsten mikroangiopathische und arteriosklerotische Infarktgenesen auftraten. Erwartungsgemäß waren seltene und ungeklärte Infarktgenesen im juvenilen Kollektiv häufiger zu finden. Im Vergleich zum Patientengesamtkollektiv war auffällig, dass kein juveniler männlicher Patient aufgrund einer kardial embolischen Genese einen Stroke erlitt.

Verteilung der Infarktgenesen aller juvenilen Frauen

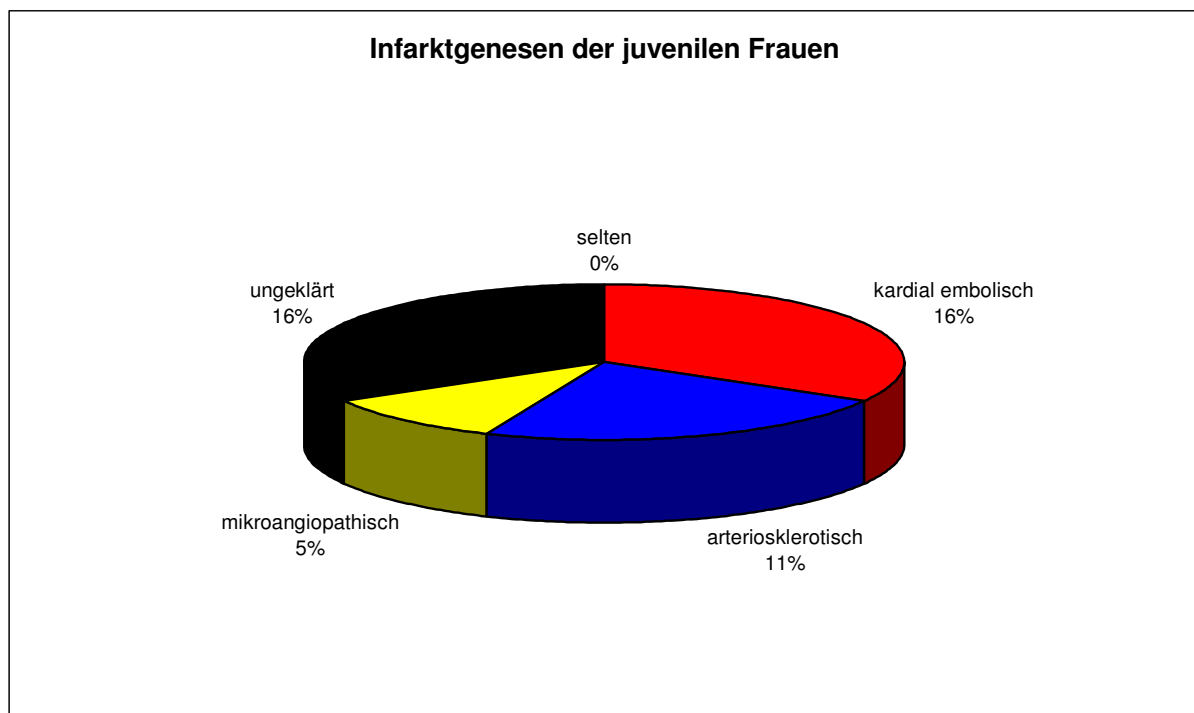


Abbildung 5: Verteilung der Infarktgenesen im weiblichen Patientenkollektiv jünger als 46 Jahre

Abb. 5 zeigt, dass juvenile Patientinnen im Vergleich zum Patientengesamtkollektiv häufiger kardial embolische und ungeklärte Genesen aufwiesen. Im Vergleich zu den älteren Patientinnen trat auch die ungeklärte Genese häufiger auf. Beim Vergleich mit den juvenilen Männern ist auffällig, dass eine vollkommen andere Verteilung der Genesen vorlag. Lediglich die arteriosklerotische Genese war in beiden juvenilen Kollektiven annähernd gleich häufig vertreten und als dritthäufigste Infarktgenese zu verzeichnen. Überraschend entwickelten kein männlicher juveniler Patient, jedoch 6 juvenile Patientinnen einen Stroke kardial embolischer Genese. Die Fallzahlen waren für eine Aussage zur Signifikanz zu klein, jedoch bedarf es bezüglich dieses auffälligen Ergebnisses weiterer Untersuchungen.

5 Diskussion

5.1 Definition des APS

In der hiesigen Arbeit fanden die bereits 1998 auf der Konsensuskonferenz in Sapporo festgelegten Kriterien zur Definition eines APS wie folgt Anwendung:

- venöse und/oder arterielle Thrombosen
in der Anwesenheit
- eines LA,
- von erhöhten ACLA (mittlere oder hohe Titer) oder
- von beidem.

Die Thrombosen können in Zusammenhang mit wiederholten Aborten auftreten.

Die Diagnose APS wird bei Erfüllung eines klinischen plus eines Laborkriteriums gestellt. Die Kontrolle der laborchemischen Parameter, die bisher mindestens einmal und frühestens im Abstand von 6 Wochen [WILSON et al., 1999] zu erfolgen hatte, wird in den aktuellsten Sydney-Kriterien, die auf dem 11. Internationalen Kongress der Antiphospholipid-Antikörper 2005 festgelegt wurden, frühestens im Abstand von nun 12 Wochen gefordert [MIYAKIS et al., 2006].

Der Publikation von Miyakis et al. von 2006 ist außerdem zu entnehmen, dass

- der unter Verwendung standardisierter ELISA`s erbrachte positive Nachweis mittlerer und/oder hoher Titer (oberhalb der 99. Percentile) von β 2GPI-AK vom IgG- und/oder IgM-Typ im Serumplasma als laboranalytisches Kriterium für ein APS zu werten ist.
- wenn zwischen dem Nachweis der APA und dem Auftreten eines definitionsgemäßen klinischen Ereignisses längstens 5 Jahre liegen, ein APS diagnostiziert werden sollte.

Geringe APA-Titer vom IgG- oder IgM-Typ, APA vom IgA-Typ oder andere Antikörper zu phospholipidbindenden Proteinen sind derzeit nicht als Kriterien für ein APS einzustufen [MIYAKIS et al., 2006].

Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, transiente zerebrale Ischämie, transverse Myelitis oder Myelitis, Livedo reticularis, Herzklappenerkrankung, MS-ähnliche Syndrome, Chorea und Migräne werden nicht als klinische Kriterien für ein APS gewertet [WILSON et al., 1999]. Seit Erstbeschreibung der ACLA, später verallgemeinert und erweitert zu APA, ist die Entwicklung der Kriterien für ein APS noch nicht abgeschlossen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt finden der Nachweis von niedrigtitrigen APA vom IgG- und/oder IgM-Typ, APA vom IgA-Typ und anderen Phospholipid-Antikörpern (z.B. Anti-Phosphatidylinositol-Antikörper) in den derzeit gültigen Sydney-Kriterien noch keine Berücksichtigung.

Aus diesem Grund wurde in den meisten Publikationen die Assoziation zwischen dem Vorhandensein der APA und klinischen Syndromen untersucht. Darüber hinaus ist die Klassifikation und Definition der Kriterien für das APS ebenfalls nicht abgeschlossen. Neue Erkenntnisse unterliegen einer stetigen Ergänzung und Verallgemeinerung.

Auch die vorliegenden Daten prüften neben dem zentralen Punkt der Häufigkeit eines APS bei Schlaganfallpatienten ebenfalls den klinischen Stellenwert bei Nachweis der APA.

Obwohl keiner der hier erfassten Patienten bei Anwendung der Sapporo- als auch aktuelleren Sydney-Kriterien ein APS hatte, ließen sich im Schlaganfallkollektiv im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv APA signifikant häufiger ($p=0,009$) nachweisen. Eine nähere Betrachtung des Alters, Geschlechts und Risikoprofils dieser Patienten ergab, dass die Antikörper als additiver Faktor eingestuft werden können. Die folgenden Abschnitte enthalten detaillierte Erläuterungen, die zu diesem Ergebnis führten.

Es wird kontrovers diskutiert, ob APA insbesondere bei juvenilen Schlaganfallpatienten häufiger als alleinige Schlaganfallursache auftreten. Bei den in dieser Studie aufgenommenen Schlaganfallpatienten wurden die Antikörper häufiger bei den älteren Patienten nachgewiesen und waren nie alleinige Schlaganfallursache.

Daif et al. untersuchten 1998 bei 63 juvenilen Schlaganfallpatienten die Häufigkeit des Auftretens von APA und kamen zu dem Ergebnis, dass im untersuchten Kollektiv die ACLA vom IgG-Isotyp ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer zerebralen Ischämie waren. Im Gegensatz dazu beobachtete sie in gleicher Häufigkeit ACLA der anderen Subtypen bei Patienten und Kontrollen. Die positiven ACLA wurden in der Studie nicht kontrolliert, so dass keine Aussagen dazu getroffen werden können, wie häufig es sich um passagere Antikörper handelte. Alle untersuchten Patienten waren jünger als 46 Jahre, so dass auch der Vergleich zu älteren Patienten mit einer zerebralen Ischämie fehlt [DAIF et al., 1998].

Analog zu der Studie von Daif et al. wurden auch andere Studien durchgeführt [METZ et al., 1998; DORDEVIC et al., 1998], bei denen bezüglich der verwendeten Labormethoden oder

Nachuntersuchungen nicht die Kriterien der Konsensuskonferenz von Sapporo zugrunde gelegt wurden.

In der vorliegenden Studie erfüllte bei den Kontrolluntersuchungen keiner der Patienten die Kriterien für ein APS, weil folgende Sachverhalte vorlagen:

- in der Erstuntersuchung waren die Titerhöhen zu gering (<20 U/ml),
- bei den Kontrolluntersuchungen war der Titer nicht mehr mittel- oder hochtitrig (≥ 20 U/ml),
- bei der Kontrolluntersuchung war eine andere Antikörper-Spezifität als bei der Erstuntersuchung nachweisbar (1 Patient),
- die Kontrolluntersuchungen wurden nicht wahrgenommen (4 Patienten).

5.2 Assoziation der APA mit klinischen Ereignissen

ACLA

Die Pathogenese des APS ist unklar, weil die Bandbreite von Zweifeln an der Pathogenität der Antikörper [LEVINE et al., 2002] und deren tatsächlichem Zusammenhang mit dem klinischen Ereignis bis zu der Annahme eines Multisystemgeschehens auf der Basis einer Autoimmunerkrankung reicht. Neben den derzeit anerkannten ACLA scheinen auch andere Antikörper, wie z.B. Prothrombin-Antikörper, Annexin-V-Antikörper, Protein-C- und -S-Antikörper, Thrombomodulin-Antikörper, etc. eine Rolle zu spielen. Die genannten Antikörper müssen jeweils in einem gesonderten Assay nachgewiesen werden.

Den oben genannten Antikörpern ist gemeinsam, dass sie, unabhängig gegen welches Antigen sie gerichtet sind, bei gleichzeitigem Vorliegen eines LA mit einem unzweifelhaft erhöhten Thromboserisiko korreliert sind. Daher werden zurzeit auf internationaler Ebene Anstrengungen unternommen, die Methodik zur Erfassung des LA zu verbessern, um mit einem einzigen LA-Test alle relevanten Antikörper erfassen zu können.

Welches der drei Prinzipien der LA-Bestimmung, zum einen das APTT-Prinzip und zum anderen die Schlangengiftzeit oder die verdünnte Thromboplastinzeit, am besten für den standardisierten LA-Test geeignet ist, wird in internationalen Gremien (SSC) noch diskutiert. Die APA wirken bzw. interferieren auf verschiedenen Ebenen, z.B. auf vaskulärer, zellulärer und humoraler Ebene [ARON et al., 1995].

Die APASS Group (Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group) belegte 1993 in einer an 248 Patienten durchgeführten Studie eine signifikante Häufung des Auftretens eines APS

von 4,3% in der Schlaganfallgruppe [APASS Group, 1993 zitiert nach ASHERSON et al., The Antiphospholipid Syndrome, CRC Press, 1996, New York, London, Tokyo, S.19].

In der hiesigen Studie wurden bei 10 Patienten (4%) ACLA bei Auftreten des Stroke festgestellt, wobei nur 2 Kontrollpersonen (1%) ACLA aufwiesen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant, wobei keiner der Patienten bei den Kontrolluntersuchungen tatsächlich die Kriterien für ein APS bei Anwendung der Sapporo- als auch Sydney-Kriterien erfüllte. Nur 2 dieser Patienten (jeden Geschlechts) waren dem juvenilen Schlaganfallkollektiv zuzuordnen.

Tanne et al. gaben eine bis zu 10%ige Häufung von ACLA bei Patienten mit erstem Stroke an, wobei auch ein Zusammenhang mit dem IgG-Subtyp und der Titerhöhe über 40 GPL hervorgehoben wurde [TANNE et al., 1998].

2 der in dieser Studie aufgenommenen Patienten wiesen mitteltitrige (≥ 20 und <40 U/ml) ACLA vom IgG-Typ auf, die bei der 1. Kontrolluntersuchung und bei der an einem der beiden Patienten ebenfalls durchgeführten 2. Kontrolluntersuchung nicht mehr nachweisbar waren oder unter einen Titer von 20 U/ml abfielen. Bei einem Patienten mit akutem Stroke ließen sich mitteltitrige IgM-Antikörper nachweisen.

LA

Es wurde in einigen Studien [ARNOUT et al., 2001; TOSCHI et al., 1998; BLANK et al., 1991] berichtet, dass andere Antikörper als die ACLA, die gegen negativ geladene Phospholipide gerichtet sind, auch mit dem APS assoziiert sind. Als Gerinnungstest, der auf unverdünntem Patientenplasma basiert, ist der LA-Test deutlich störanfälliger als die ELISA-Tests. Der Nachweis des LA korreliert eindeutig mit thrombotischen Ereignissen, was zweifelsfrei nachgewiesen ist [WAHL et al., 1998]. Andererseits ergibt sich aus einem positiven Nachweis des LA kein Hinweis auf spezifische Auto-Antikörper. Alle Antikörperspezifitäten, wie z.B. β 2GPI-AK, Annexin-V-Antikörper, etc. können mit dem LA assoziiert sein. Keiner der in dieser Arbeit erfassten Patienten hatte sowohl ein LA als auch ACLA zum Zeitpunkt des akuten Stroke oder bei den Kontrolluntersuchungen.

In einer 1998 veröffentlichten Metaanalyse von Wahl et al. wurde die Bedeutung von LA und ACLA hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse bei Patienten ohne einen SLE untersucht.

Patienten, bei denen das LA nachgewiesen wurde, hatten ein höheres Risiko für thromboembolische Ereignisse als diejenigen Patienten, bei denen allein ACLA selbst mit hohen Titern - nachweisbar waren. Bei Patienten mit Nachweis des LA bestand ein 10-fach höheres Risiko, eine tiefe Beinvenenthrombose zu erleiden, als bei Patienten ohne LA. Bei Patienten

mit hohen IgG-ACLA-Titern bestand ein 3-fach höheres Risiko für eine tiefe Beinvenenthrombose [WAHL et al., 1998].

In der vorliegenden Studie fand sich bei einer 51-jährigen Patientin mit Hirninfarkten in mehreren Stromgebieten einmalig das LA, in den zweitfolgenden Kontrolluntersuchungen war das LA nicht mehr nachweisbar. Bei dieser Patientin stellte sich laboranalytisch anfangs der Verdacht einer monoklonalen Gammopathie, welcher sich nicht bestätigte. Diese Patientin hatte weder anamnestisch noch in der zum Strokezeitpunkt durchgeführten Phlebographie eine tiefe Beinvenenthrombose.

β2GPI-AK

1990 wurde das β2GPI erstmals von zwei unabhängigen Arbeitsgruppen entdeckt und zunächst als Apolipoprotein H bezeichnet.

Blank et al. untersuchten das pathogenetische Potential des Cofaktors β2GPI [BLANK et al., 1991]. Sie hatten dazu Mäuse aktiv mit dem Cofaktor immunisiert. Aus den Versuchen resultierten Antikörper, die gegen negative Phospholipide wie z.B. Cardiolipin, Phosphatylserin und Phosphatidylinositol gerichtet waren.

Daraus ergab sich die Vermutung, dass β2-glycoproteinI sowohl als Antigen als auch als Trägerprotein der Phospholipide auftritt. Zur Klärung der Frage, ob der pathogenetische Effekt direkt durch β2GPI hervorgerufen wurde, wurde der Cofaktor schwangeren Mäusen intravenös infundiert. Bei den Mäusen zeigten sich keinerlei Hinweise für ein APS, wohingegen Mäuse, denen parallel APA infundiert wurden, APS-Symptome entwickelten [COHEN et al., 1993 zitiert nach ASHERSON et al., The Antiphospholipid Syndrome, CRC Press, 1996, New York, London, Tokyo, S. 64].

In den letzten Jahren wurde die Bedeutung von β2GPI-AK kontrovers diskutiert. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist das β2GPI positiv geladen und bildet mit den negativ geladenen Phospholipiden einen Komplex [HORBACH et al, 1996]. Möglicherweise hat das β2GPI antikoagulatorische Eigenschaften, die die prokoagulatorisch wirkenden Phospholipide antagonisieren. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob β2GPI selbst antigenetisch wirkt oder als Cofaktor der Phospholipide fungiert.

Beim APS können anti-β2GPI-AK und ACLA simultan auftreten. In der vorliegenden Studie hatte kein Patient ein APS, jedoch wiesen 2 Patienten zum Zeitpunkt des akuten Stroke gleichzeitig mitteltitrig ACLA vom IgG-Subtyp auf. Bei insgesamt 8 Patienten waren β2GPI-AK nachzuweisen. Hierunter waren 2 Patienten mit mittleren Titern vom IgA-Subtyp und 1

Patient mit hohem Titer vom IgA-Subtyp. Bei 1 Patienten war ein mittlerer Titer vom IgG-Subtyp nachweisbar. 2 Patienten erschienen nicht zu den Kontrolluntersuchungen. 1 Patient mit zuvor festgestellten ACLA hatte nun in der Kontrolluntersuchung β 2GPI-AK. Alle nachgewiesenen Antikörper waren bei den Kontrolluntersuchungen gering- oder mitteltitrig.

In einer Arbeit von Hisham et al. wurden 1995 die Zusammenhänge zwischen menschlichen IgG-Antikörpern, β 2GPI und ACLA untersucht. Dabei wurden die ACLA abhängig von ihrer Titerhöhe in Gruppen eingeteilt und man beobachtete, dass es möglicherweise eine Korrelation zwischen hohen ACLA-Titern und hoher β 2GPI-Aktivität gibt. Eine hohe β 2GPI-Aktivität war mit einem signifikant höheren Risiko thromboembolischer Ereignisse vergesellschaftet. Bei allen Patienten mit einem hohen β 2GPI-Titer wurden ein APS und mindestens zwei klinische Manifestationen nachgewiesen.

Im Ergebnis der Arbeit wurde festgestellt, dass nicht die ACLA, sondern die anti- β 2GPI-AK und deren Titerhöhe eine entscheidende Rolle bei der Ausprägung eines APS spielen [HISHAM et al., 1995].

Die Arbeit von Cabiedes et al. bestätigte 1995 die klinische Relevanz der β 2GPI-AK mit der Schlußfolgerung, dass Patienten mit einem SLE beide Antikörper-Spezifitäten oder anti- β 2GPI-AK benötigten, um ein APS zu entwickeln. Es wurde ebenfalls beobachtet, dass Patienten ohne β 2-glycoproteinI keine Gerinnungsstörung hatten. β 2GPI fungiert eventuell als natürliches Antikoagulant [CABIEDES et al., 1995].

5.3 Diskussion von Material und Methoden

5.3.1 Zusammensetzung und Auswahl von Patienten- und Kontrollkollektiv

Bisher sind bei Patienten mit einem SLE und APA am häufigsten laboranalytische Untersuchungen durchgeführt worden. Patienten mit einem aktiven SLE haben oftmals erhöhte Titer von LA und ACLA. Das Auftreten von APA bei Patienten mit einem SLE wurde mit einer Frequenz von 35 % angegeben [HUGHES et al., 1992 zitiert nach ASHERSON et al., The Antiphospholipid Syndrome, CRC Press, 1996, New York, London, S.19].

Es besteht Grund zu der Annahme, dass Patienten mit einem SLE eine höhere Prävalenz positiver Antikörper haben, die von Fluktuationen der Titer von negativ über gering positiv bis stark positiv begleitet sind [McCrae et al., 1998]. Die bisher vorliegenden Arbeiten wurden häufig als Fall-Kontroll-Studien angelegt [DAIF, 1998; METZ et al., 1998; MEHNDIRATTA et al., 1999], so dass nur retrospektive Aussagen vorliegen.

Im Vergleich zu anderen Studien [z.B. METZ et al., 1998] mit ähnlicher Fragestellung beruht die hiesige Studie ebenfalls auf Untersuchungen eines unselektionierten Patientenkollektivs bis zum Alter von 65 Jahren. Die Patienten mit akutem Stroke wurden konsekutiv in der Neurologischen Klinik aufgenommen. Das Patientenkollektiv wurde auf APA, FVL und PT20210 sowie hinsichtlich des Risikoprofils bei einem Stroke untersucht. Bei den Kontrollpersonen handelte es sich hauptsächlich um Blutspender (72 %).

5.3.2 Blutabnahme und Verarbeitung

Wie in den Abschnitten 3.3.1 ff. dargestellt, erfolgte die Blutabnahme bei Patienten und Kontrollpersonen unter standardisierten Bedingungen. Die Standardisierung ist ein wichtiger Schritt zur Minimierung artefizieller und individueller Schwankungen und bildet eine wichtige Grundlage für die Vergleichbarkeit von Studien. Werden keine standardisierten Bedingungen befolgt, ist der Vergleich unterschiedlicher Studienergebnisse oftmals nur eingeschränkt möglich [BALLEISEN et al., 1985; MENNEN et al., 1999].

5.3.3 Erfassung und Klassifikation der bei den Patienten erhobenen Risikofaktoren

Jedes Jahr erkranken in Deutschland ca. 150-200.000 Menschen neu an einem Schlaganfall. In den Industrieländern ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache und sogar die häufigste Ursache dauerhafter Behinderungen [HACKE, Neurologie, Springer-Verlag, 2001, Berlin, Heidelberg, New York, S.185].

Die differenzierte Erfassung aller Risikofaktoren ist eine wesentliche Voraussetzung für den Einsatz einer adäquaten Therapie. Deshalb war in der hiesigen Studie die detaillierte Erfassung von Risikofaktoren nicht nur die Grundlage der späteren statistischen Überprüfung von bekannten Zusammenhängen zwischen Risikofaktoren und Ereignissen, sondern auch der Ausgangspunkt für die Aufdeckung neuer Assoziationen zwischen APA und genetischen Thrombophiliefaktoren beim akuten Stroke. Gerade im Fall des juvenilen Stroke bleiben Risikofaktoren und Genese besonders häufig unklar.

Der Fokus dieser Studie lag somit auf einer breiten und sorgfältigen Erfassung aller Risikofaktoren, um auch bei der Untergruppe der juvenilen Schlaganfallpatienten durch eine möglichst genaue und detaillierte Erhebung aller Daten bislang nicht erkannte Risikofaktoren aufzudecken. Die Datenerfassung basierte konsequent auf dem neurologischen Basisrisikofaktoren-Screening [WHISNANT et al., 1990].

Die standardisierte und umfassende Dokumentation der Risikofaktoren beruhte auf der Einteilung in klassische, vaskuläre, metabolische und seltene Risikofaktoren. Diese Klassifikation erfolgte in Anlehnung an Arbeiten von Whisnant et al. und auch Bogousslavsky et al. [WHISNANT et al., 1990; BOGOUSLAVSKY et al., 1992]. In vielen Studien [z.B. MUIR et al., 1994; Tuhim et al., 1999] wurden hingegen nur klassische und vaskuläre Risikofaktoren erfasst, und einige Untersuchungen beschränkten sich sogar nur auf eine Auswahl, wie z.B. art. Hypertonie, Dm, KHK, Rauchen oder VHF. Diese Herangehensweise schränkt einerseits die Vergleichbarkeit der bisherigen Arbeiten mit der hiesigen Studie deutlich ein. Andererseits gewährleistet die Beschränkung der Klassifikation auf die klassischen und somit häufigen Risikofaktoren auch bei kleinen Studien eine ausreichende Gruppenstärke der einzelnen Subgruppen in Hinblick auf die statistische Analyse.

5.3.4 Klassifikation des akuten Stroke

Die Klassifikation erfolgte nach der neurologischen Symptomatik, Lokalisation und Genese.

Klassifikation der neurologischen Symptomatik eines akuten Stroke

Die Diagnose wurde entsprechend der Dauer der neurologischen Symptomatik gestellt, wobei berücksichtigt wurde, ob ein morphologisches Korrelat in der Bildgebung vorlag (siehe Abschnitt 3.1.3, S. 16 ff.).

Man hat inzwischen die Einteilung des Minor-Stroke in TIA und PRIND verlassen und findet in vergleichbaren klinischen Studien [z.B. TOSCHI et al., 1998] die Unterscheidung zwischen TIA (Minor-Stroke) und Hirninfarkt (Major-Stroke). Im europäischen Raum fand zum Zeitpunkt der Studie die Nomenklatur PRIND noch seine Anwendung, um eine genauere zeitliche Unterteilung des neurologischen Defizits ohne morphologisches Korrelat in der Bildgebung zu treffen.

Insbesondere mit der Einführung noch sensitiverer bildgebender Verfahren wie z.B. der DWI in den 90er Jahren lassen sich nun auch morphologische Korrelate bei TIA und PRIND nachweisen. Mit der DWI steht im Vergleich zur CCT eine neuroradiologische Methode zur Verfügung, mit der der frühe Stroke im therapierelevanten Zeitfenster (6 Stunden) für eine Fibrinolyse mit hoher Sensitivität nachweisbar ist.

Zum Zeitpunkt der Durchführung der hiesigen Studie stand diese Untersuchungsmethode einer breiten klinischen Anwendung noch nicht zur Verfügung.

Die Einteilung in Minor-Stroke und Major-Stroke ist im Weiteren insbesondere in Hinblick auf die Sekundärprävention üblich und wurde auch in Studien mit ähnlicher Fragestellung [z.B. HAROLD et al., 1993] angewendet.

Klassifikation der Seite einer akuten zerebralen Ischämie

Entsprechend der klinischen Symptomatik und deren Bestätigung in der Bildgebung erfolgte die in Abschnitt 3.1.3 beschriebene Klassifikation der Lokalisation des Hirninfarkts. Ergaben sich Unterschiede zwischen der neurologischen Symptomatik und Bildmorphologie, erfolgte die Einteilung wie auf S.16 ff. dargestellt in

- Infarkte in mehreren Stromgebieten,
- SAE,
- unbekannte Lokalisation.

In 78 % der Fälle stimmten bei den erfassten Patienten neurologische Symptomatik und Morphologie in der Bildgebung überein.

Die durch uns vorgenommene Einteilung der Lokalisation findet in vergleichbaren Arbeiten mit der Fragestellung nach genetischen und thrombophilen Risikofaktoren in weniger differenzierterer Form Anwendung. Dieser Sachverhalt kann darauf zurückgeführt werden, dass sich aus der Bestimmung der Lokalisation des Hirninfarktes nach derzeitigem Kenntnisstand weder diagnostische noch therapeutische Konsequenzen bezüglich genetischer oder thrombophiler Risikofaktoren ergeben. Neben der Frage nach der Häufigkeit des Auftretens eines APS bei Schlaganfallpatienten bildete die Erfassung der Risikofaktoren eines Schlaganfalls einen weiteren Schwerpunkt dieser Arbeit. Deshalb wurde die auf neurologischem Fachgebiet übliche Einteilung der Lokalisation in der hiesigen Studie übernommen [WHISNANT et al., 1990; AMFORD et al., 1991; HAROLD et al., 1992; Harold et al., 1995].

Die Berücksichtigung der Morphologie in der Bildgebung (100 % der in der Studie erfassten Patienten erhielten CCT und/oder MRT) ließ wiederum Rückschlüsse auf die Infarktgenese zu. Insbesondere in der 1990 veröffentlichten Arbeit von Whisnant et al. wurde sowohl die im Rahmen der hiesigen Studie durchgeführte differenzierte Erhebung der Risikofaktoren, als auch die bereits dargestellte Einteilung der zerebralen Ischämie unterlegt [WHISNANT et al., 1990].

Klassifikation der Genese eines akuten Stroke

Die Genese der akuten zerebralen Ischämie ergab sich aus der neurologischen Symptomatik, der Morphologie in der Bildgebung und dem Risikoprofil.

Zunächst erfolgte wiederum eine sehr differenzierte Einteilung wie auf S. 22 ff. beschrieben in

- kardial embolisch,
 - arteriosklerotisch,
 - mikroangiopathisch,
-

- ungeklärt,
- selten [HAROLD et al., 1993].

5.3.5 Labormethoden

5.3.5.1 LA

Bei dem LA-Test handelt es sich verglichen mit dem ELISA-Test um eine störanfällige Testmethode. Aus diesem Grund wurde entsprechend den internationalen Kriterien (Scientific Subcommittee for Lupus Anticoagulants/Phospholipid-Dependent Antibodies) verlangt, dass mehrere Tests durchgeführt werden [TRIPLETT et al., 2002].

Im ersten Suchtest wurde die APTT mittels des LA-sensitiven (APTT-STA) Testes bestimmt und als zweiter Suchtest wurde der dRVVT-Screening-Test durchgeführt. Ergab sich aus den Suchtests ein positives Ergebnis, so wurde der Bestätigungstest (dRVVT-confirm-Test) durchgeführt. War dieser Bestätigungstest negativ und ergab sich aus der verlängerten APTT weiterhin der Hinweis auf ein LA, wurde als 3. Suchtest der STACLOT-LA durchgeführt. Die hier aufgezählten Such- und Bestätigungstests wurden auch in anderen Arbeiten angewendet [KEITH et al., 1998; V. TOSCHI et al., 1998]. Die Durchführung mehrerer Suchtests entspricht außerdem den derzeit für die Definition eines APS festgelegten Sydney-Kriterien [MIYAKIS et al., 2006].

5.3.5.2 ACLA

Die Anzahl international standardisierter Tests zur Bestimmung von ACLA ist gering. Die Unterschiede in den Testverfahren liegen vor allem in der Auswahl der Mikrotiterplatten für die Assays, den technischen Laborausstattungen und Reagenzien begründet [KEITH et al., 1998]. Das ISTH-SSC gibt seit 2002 Empfehlungen zum laboranalytischen Nachweis von ACLA heraus, die auch in den Sydney-Kriterien Berücksichtigung fanden.

Die Bestimmung der spezifischen Antikörper erfolgt semiquantitativ mit Einteilung in

- negativ,
- positiv,
- hoch positiv.

1 Einheit/ml entspricht dabei je nach Antikörper-Spezifität (IgG, IgM, IgA) 1 GPL/MPL/APL.

5.3.5.3 β 2GPI-AK

Viele Labore verwendeten bisher keine kommerziellen Assays, was die Standardisierung erschwerte. Deshalb fand u.a. der Nachweis der β 2GPI-AK noch in den Sapporo-Richtlinien als Laborkriterium für ein APS keine Berücksichtigung.

Nach den derzeit gültigen Sydney-Kriterien sind nun standardisierte Testmethoden zum Nachweis der β 2GPI-AK gefordert, insbesondere auch deshalb, weil nach aktuellsten Sydney-Kriterien der Nachweis der β 2GPI-AK nun ein Laborkriterium für die Diagnose eines APS ist. Der in unserer Arbeit zur Bestimmung der β 2GPI-AK verwendete solid-phase-Immunoassay mit menschlichen β 2GPI-bestückten Platten entspricht diesen Anforderungen [LEVINE et al., 2002].

5.3.5.4 Genpolymorphismen

Für die Bestimmung der Genpolymorphismen FVL und PT20210 wurden international anerkannte Labormethoden verwendet (siehe Abschnitt 3.3.5).

Die gleiche Methodik fand auch bei Longstreth et al. [LONGSTRETH et al., 1998] Anwendung, wobei in deren Arbeit beide Mutationen hinsichtlich ihrer Bedeutung als Risikofaktor eines Stroke bei jungen Frauen untersucht wurden.

5.4 Diskussion der Ergebnisse

5.4.1 Kollektivbeschreibung

Die Geschlechterverteilung bei dem hier erfassten Patientenkollektiv stand im Verhältnis 2:1 (155 Männer, 74 Frauen). Im juvenilen Schlaganfallkollektiv betrug die Verteilung 1:1 (19 Männer, 18 Frauen) und die Verteilung im älteren Kollektiv sogar 3:1. Die Geschlechterverteilung im älteren Kollektiv liegt bekanntermaßen darin begründet, dass Frauen bis zur Menopause über einen hormonellen östrogenbedingten Schutz vor kardiovaskulären Ereignissen verfügen. Die zu erwartende Angleichung mit steigendem Lebensalter blieb im untersuchten Kollektiv aus, weil Patienten über 65 Jahre nicht in die Studie eingeschlossen wurden.

Die Geschlechterverteilung im juvenilen Schlaganfallkollektiv deckte sich mit den Ergebnissen der Arbeit von Harold et al. .

Diese untersuchten den Stroke bei juvenilen Patienten und belegten in ihrer Studie auch bei differenzierter Altersaufschlüsselung eine annähernd gleiche Geschlechterverteilung [HAROLD et al., 1995].

Die Geschlechterverteilung im juvenilen Kollektiv ist durch die andersartige Verteilung der Risikofaktoren für einen Stroke zu erklären. Hierzu wird in den folgenden Abschnitten, insbesondere in den Abschnitten „Vaskuläre Risikofaktoren“ auf S. 59 ff. und „Infarktgenesen“ auf S. 61 ff. Stellung genommen.

5.4.2 Beschreibung des Risikoprofils

Klassische Risikofaktoren

Im Schlaganfallkollektiv waren die klassischen Risikofaktoren art. Hypertonie, Adipositas und Hypertriglyceridämie signifikant häufiger ($p < 0,001$, $p = 0,046$, $p < 0,001$) anzutreffen.

Insbesondere der art. Hypertonie werden in der Literatur bis zu 40% der Schlaganfälle als ursächlich zugeschrieben [WEIH M et al., 2004]. Das deckt sich mit dem Ergebnis unserer Studie (43,8 %).

Übergewicht verdoppelte in Kohortenstudien das Schlaganfallrisiko [WEIH M et al., 2004]. In der hiesigen Studie hatten Patienten mit Übergewicht und Fettstoffwechselstörung ein bis zu 3-fach höheres Schlaganfallrisiko.

Unerwartet war im Kontrollkollektiv ein signifikant höherer Alkoholkonsum zu verzeichnen. Diese Ergebnisse stimmen zwar mit der Risikofaktorenstratifikation der zerebralen Ischämie überein, jedoch war ein diesbezüglich so eindeutig signifikantes Ergebnis nicht zu erwarten [BRANDT et al., 1998; HACKE et al., 2001].

Die Auswertungen der hiesigen Studie zeigen, dass der signifikante Unterschied beim Alkoholkonsum durch die älteren Patientinnen verursacht wurde. Die Hypertriglyceridämie ist nach Ansicht der Autoren in Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum zu sehen. Die Signifikanz der Adipositas ergab sich aus dem Kollektiv der Männer und der Fallzahl. Mehrere neuere Studien zeigten, dass erheblicher Alkoholkonsum die Mortalität durch Stroke und KHK erhöht. Chronischer Alkoholkonsum ist ein Risikofaktor für intrazerebrale Blutungen, die zusätzlich zu den venösen zerebralen Sinusthrombosen und Subarachnoidalblutungen unter dem Begriff Stroke zusammengefasst sind, jedoch in der vorliegenden Studie ausgeschlossen wurden. Kontroverse Ergebnisse gibt es für geringen bis mäßigen Alkoholkonsum, wobei der Trend bei über 40-jährigen zu einem protektiven Effekt des Alkoholkonsums zu gehen scheint [SCHWARZ et al., 2002].

Die juvenilen Frauen unterschieden sich in Hinblick auf die klassischen Risikofaktoren im interkollektiven Vergleich nicht von den älteren Frauen. Statistisch relevante Signifikanzen, die sich bei Adipositas, Hypertriglyceridämie und Alkoholkonsum herausstellten, lagen in den Kollektiven bei den Männern begründet.

Erwartungsgemäß zeigte sich auch im Ergebnis, dass signifikant häufiger Patienten als Kontrollpersonen (86% gegenüber 68%) mehr als zwei Risikofaktoren aufwiesen.

Dies ist als ein weiteres Indiz für die bekannte Potenzierung des Schlaganfallrisikos bei Vorhandensein mehrerer Risikofaktoren anzusehen.

Seltene Risikofaktoren

Wie bereits auf S. 39 beschrieben ergab sich nur bei den ACLA ein signifikanter Unterschied. Ein APS war nach derzeitig gültigen Sydney-Kriterien weder im Patienten- noch im Kontrollkollektiv nachweisbar. Bei Untersuchung der genetischen Thrombophiliefaktoren FVL und PT20210 ergab sich eine nahezu identische Häufigkeit im Patienten- und Kontrollkollektiv. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit denen anderer Arbeiten [LONGSTRETH et al., 1998; BIOSSE et al., 1998] und lässt angesichts der hiesigen Studie die Aussage zu, dass beide Thrombophiliefaktoren keinen Risikofaktor für einen akuten Stroke darstellen.

Jedoch geht aus neueren Metaanalysen hervor, dass es beim kryptogenen Stroke (d.h., Stroke ungeklärter Genese) sowie juvenilen Patientenuntergruppen (jünger als 50 Jahre) widersprüchliche Ergebnisse für die FVL als eigenständigen Risikofaktor gibt [WEBER et al., 2005]. Für die PT20210 wurden in aktuellen Metaanalysen beim ischämischen Stroke und juvenilen Patientenuntergruppen (jünger als 50 Jahre) zwar höhere, aber nicht signifikante Prävalenzen nachgewiesen [WEBER et al., 2005].

Es bedarf also noch weiterer prospektiver Untersuchungen, um den Stellenwert beider hereditärer Thrombophilien als Risikofaktor für einen Stroke zu bestimmen.

Bei keinem der Patienten mit ungeklärter Infarktgenese (kryptogener Stroke) waren APA oder eine der untersuchten Mutationen, FVL oder PT20210, nachweisbar.

Die klassischen Risikofaktoren der Patienten mit APA verteilten sich im Wesentlichen nicht anders als im Gesamtkollektiv. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die sehr geringen Fallzahlen nur eine eingeschränkte statistisch relevante Aussagekraft haben. Die Antikörper waren etwa gleich häufig bei kardial embolischer, arteriosklerotischer und mikroangiopathischer Genese nachweisbar. Die Verteilung der Infarktgenesen und Risikofaktoren für einen akuten Stroke bei den in der Studie erfassten Patienten mit positiven APA differierte also nicht von der Verteilung im gesamten Patientengesamtkollektiv.

Auch die Patienten mit genetischen Thrombophiliefaktoren unterschieden sich in Hinblick auf die klassischen Risikofaktoren nicht vom Gesamtkollektiv. Dieses Ergebnis bestätigt die in der hiesigen Studie erfolgte Beobachtung, dass sowohl APA als auch genetische Thrombophiliefaktoren zwar nicht als unabhängige, jedoch als potenzierende Risikofaktoren eines Stroke anzusehen sind. Diese Kernaussage deckt sich mit den Ergebnissen weiterer Publikationen [GINSBURG et al., 1992; KEITH et al., 1994; METZ et al., 1997].

In anderen Studien wurden APA als unabhängiger Risikofaktor eines Stroke bewertet [DORDEVIC et al., 1998; TUHRIM et al., 1999]. Es ist jedoch einschränkend darauf hinzuweisen, dass bei einer Reihe von Publikationen eine Vergleichbarkeit aufgrund unterschiedlicher Fallzahlen, Ausschlusskriterien und Erfassung der Risikofaktoren einer

zerebralen Ischämie erschwert bzw. nur zum Teil möglich ist. So wurden zum Beispiel in der Arbeit von Dordevic et al. nur Personen im Alter von unter 50 Jahren erfasst, und Autoimmunkrankheiten und Malignome galten als Ausschlusskriterium.

Die unterschiedliche Einordnung der Titerhöhen der APA in verschiedenen Studien spielt ebenfalls eine Rolle und schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ein. Thurim et al. stellten fest, dass auch die ethnische Herkunft eine Rolle spielt.

Aktuelle Metaanalysen zeigen, dass die Prävalenz der APA mit dem Lebensalter steigt [WEBER et al., 2005]. Im Weiteren gibt es neuere Studienergebnisse, die eine Signifikanz der APA beim ischämischen Stroke [BUSHNELL et al., 2000; GALLI et al., 2003] und weiblichen Patienten [BREY et al., 2002; JANARDHAN et al., 2004] nachwiesen.

Vaskuläre Risikofaktoren

Bei dem hiesigen Patientenkollektiv wurden bei etwas weniger als einem Drittel aller Patienten Stenosen und etwa einem Viertel ein PFO und/oder eine KHK nachgewiesen. Bei extra- oder intrakraniellen Stenosen und KHK handelt es sich bei dem überwiegend älteren Schlaganfallkollektiv um zu erwartende Risikofaktoren, die zum Teil durch die häufigen klassischen Risikofaktoren wie z.B. Hypercholesterinämie, Übergewicht und Hypertriglyceridämie bedingt sind.

Ein unerwartetes Ergebnis der vorliegenden Arbeit war der fast 25 %ige Anteil an Patienten mit PFO. Werden im Vergleich dazu die Daten der 1996 zum PFO durchgeführten Lausanne-Studie herangezogen, so war im Ergebnis der damaligen Studie die Prävalenz eines PFO bei Schlaganfall bei Patienten unter 60 Jahren sogar noch höher und lag bei 41 % [BOGOUSSLAVSKY et al., 1996]. Auch in der Übersichtsarbeit von Job et al. wurde mit steigendem Alter ein Abnehmen der Prävalenz beschrieben, prozentual ausgedrückt von 34 % bei unter 30-jährigen auf 20 % bei über 80-jährigen Schlaganfallpatienten [JOB et al., 1996].

Bei einer Gegenüberstellung der Ergebnisse der angeführten Arbeiten und der hiesigen Studie ist ein Anteil von 24 % an Patienten mit PFO nicht als unterschiedlicher oder sogar höherer Anteil zu werten.

Allerdings ist mit insgesamt 27 Patienten (14 Frauen, 13 Männer) die Fallzahl zu klein, um bei einer weiteren Differenzierung (z.B. wie viele der Patienten unter Migräne litten oder wie viele der Patienten einen Schlaganfall im hinteren Stromgebiet erlitten) eine statistisch relevante Aussage treffen zu können. Immerhin wurden bei 10 % mehr jüngeren Frauen als Männern ein PFO festgestellt. Das könnte eine mögliche Erklärung für den signifikanten Unterschied im Auftreten der kardial embolischen Infarktgenese ausschließlich bei den Frauen im juvenilen Kollektiv sein. Jedoch reicht dieser Aspekt allein als Erklärung dieses sehr wichtigen Ergebnisses dieser Arbeit nicht aus. Zu diskutieren ist in diesem

Zusammenhang außerdem die Einnahme von Kontrazeptiva. Für weitere Annahmen hinsichtlich des hormonellen Aspektes bzw. des damit verbundenen erhöhten Schlaganfallrisikos bei juvenilen Frauen war jedoch die Fallzahl in der vorliegenden Studie zu klein.

5.4.3 Verteilung von Minor- und Major-Stroke

Es erlitten mehr ältere Patienten einen Major-Stroke, wobei die Zahl nicht im statistisch relevanten Bereich lag. Diese Beobachtung basiert sowohl auf der Potenzierung als auch der Art der Risikofaktoren. Bei der Verteilung von Minor- und Major-Stroke ließ sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied feststellen.

Bei der Potenzierung von Risikofaktoren ist im Ergebnis festzuhalten, dass die Patienten mit APA oder thrombophilen Mutationen häufiger, wenn auch nicht signifikant, Major-Stroke erlitten.

Dieses Resultat wird ebenfalls durch die Aussage bekräftigt, dass APA im Ergebnis der hiesigen Studie und weiterer Arbeiten weniger als eigenständiger, sondern als additiver Risikofaktor betrachtet werden können.

Bei positivem Nachweis der Thrombophiliefaktoren FVL und PT20210 gibt es bisher keine Ergebnisse zur evidenzbasierten Sekundärprophylaxe nach Stroke.

Eine weitere Schlussfolgerung lautet, dass bei Vorhandensein der APA das Ausmaß eines akuten Stroke als schwerwiegender einzustufen ist, was eine aggressivere Therapie (Immunsuppression, hoch dosierte orale Antikoagulation) zur Konsequenz haben könnte. Trotzdem zeigte sich im Ergebnis mehrerer retrospektiver Studien zur oralen Antikoagulation bei Nachweis eines APS eine Einstellung auf einen INR-Bereich zwischen 2,0 und 3,0 als therapeutisch sinnvoll [GREAVES et al., 2000; LEVINE et al., 2002].

In einer aktuellen prospektiven Doppelblindstudie wurde bestätigt, dass sich kein signifikanter Unterschied zwischen hoch dosierter (INR 3,1-4,0) und moderater (INR 2,0-3,0) oraler Antikoagulation ergab [CROWTHER et al., 2003]. In Anbetracht dieser Ergebnisse ist der Nutzen einer aggressiveren Therapie wissenschaftlich nicht belegt.

Dordevic et al. stellten signifikant häufiger APA bei Patienten bis zum 50. Lebensjahr mit TIA's fest, die in der vorliegenden Studie als Minor-Stroke eingestuft wurden. Daher wurden APA als unabhängiger Risikofaktor für einen Stroke gewertet. In Übereinstimmung mit dieser Arbeit wiesen alle Patienten mit APA einen oder mehrere Risikofaktoren auf. Unter Berücksichtigung der Prävalenzen der auch in der Arbeit von Dordevic et al. untersuchten klassischen Risikofaktoren stellt sich die Frage, ob den APA als isolierter Risikofaktor nicht eine zu große Rolle bei deutlich geringerer Prävalenz zugeschrieben wird.

Dordevic et al. stellen im Ergebnis ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Art, Hochtitrigkeit der APA und Schwere des zerebralen Ereignisses fest. Insofern besteht eine Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie, da auch hier keine Signifikanz zugunsten des Major-Stroke nachgewiesen wurde [DORDEVIC et al., 1998].

5.4.4 Infarktgenesen

Nahezu die Hälfte der hier erfassten Patienten (n = 96) erlitt einen Hirninfarkt mikroangiopathischer Genese. Die Verteilung der Häufigkeiten der Genesen im Gesamtkollektiv ließ sich aus den Prävalenzen der Risikofaktoren herleiten.

Bogousslavsky konnte bereits in seinen Untersuchungen zu juvenilen Schlaganfallpatienten belegen, dass das Risiko einer Arteriosklerose mit zunehmendem Alter steigt [BOGOUSLAVSKY et al., 1992]. Werden bei der Auswertung der Ergebnisse der hiesigen Arbeit die arteriosklerotische und mikroangiopathische Genese aufgrund ähnlicher Risikofaktoren noch zusammengefasst, so waren bei weit über 60 % der Hirninfarkte der Patienten die arteriosklerotischen Risikofaktoren wie z.B. art. Hypertonie, HLP, Adipositas, Dm, KHK und VHF für den Stroke ursächlich.

Auch im Vergleich des juvenilen mit dem älteren Schlaganfallkollektiv war die Verteilung der Genesen in ihren Reihenfolgen erklärlich und entsprach den Erwartungen der Autoren. Insbesondere im juvenilen Kollektiv stieg der Anteil der ungeklärten Genesen und lag bei 24 % (n = 9) im Vergleich zu 12 % (n = 27) im älteren Kollektiv.

Erwähnenswert ist die unterschiedliche Verteilung der Infarktgenesen bei Männern und Frauen im juvenilen Kollektiv.

Juvenile Männer hatten häufiger eine mikroangiopathische und arteriosklerotische Infarktgenese, während juvenile Frauen am häufigsten einen Stroke infolge kardial embolischer und ungeklärter Genese erlitten. Bei den juvenilen Frauen fand sich doppelt so häufig eine ungeklärte Infarktgenese.

Nicht zu erwarten war, dass keiner der juvenilen Männer einen Hirninfarkt auf der Grundlage einer kardial embolischen Genese erlitt, wohingegen diese Genese - neben der ungeklärten - als häufigste Genese bei den juvenilen Frauen festzustellen war (n = 6).

Diese sehr wichtigen Ergebnisse dieser Arbeit zeigen den geschlechterspezifischen Unterschied insbesondere im juvenilen Kollektiv. Zwar hatten 10% mehr juvenile Frauen ein PFO als juvenile Männer, womit sich die Häufung der kardial embolischen Genese bei den Frauen als alleiniger Faktor jedoch nicht erklären lässt. Ganz wesentlich ist hier sicherlich der geschlechterspezifische Unterschied, der durch den hormonellen Aspekt bedingt ist.

Auch Bogousslavsky bezeichnete die kardiale Embolie bei juvenilen Patienten als eine der drei häufigsten Hirninfarkursachen [BOGOUSSLAVSKY et al., 1992]. Drei der sechs hier erfassten juvenilen Patientinnen nahmen zum Zeitpunkt der zerebralen Ischämie orale Kontrazeptiva ein.

Hierbei stellt sich wiederum die Frage, ob ein bereits häufiger diskutierter hormoneller Zusammenhang besteht. Für eine geschlechterspezifische statistisch relevante Einordnung dieses Ergebnisses war die Fallzahl zu gering. Aber auch in der Publikation von Bogousslavsky wurde dieser Trend bestätigt.

1992 veröffentlichte Bogousslavsky in seiner Studie zu Schlaganfallpatienten, die alle jünger als 46 Jahre waren, sehr aufschlußreiche Daten. Im Ergebnis erlitten zwei Drittel seiner Patienten Infarkte und ein Drittel TIA's, was mit den Ergebnissen übereinstimmt, die in der hiesigen Studie beim untersuchten Patientenkollektiv erzielt wurden. Bogousslavsky unterteilte die Patienten nochmals in zwei Altersgruppen, wobei die Patienten des einen Kollektivs jünger als 30 Jahre und die des anderen Kollektivs zwischen 30 und 45 Jahre alt waren. Es befanden sich signifikant mehr weibliche Patienten in der Altersgruppe jünger als 30 Jahre, wohingegen männliche Patienten stärker in der Altersgruppe von 30 bis 45 Jahren vertreten waren [BOGOUSSLAVSKY et al., 1992].

In der vorliegenden Studie war die Zahl der juvenilen Patienten zu klein, um einen entsprechenden Vergleich durchzuführen.

In der Arbeit von Bogousslavsky wurde jedoch festgestellt, dass in dem juvenilen Patientenkollektiv die orale Kontrazeption einen signifikanten Risikofaktor darstellte, gefolgt von Nikotinkonsum und Migräne [BOGOUSSLAVSKY et al., 1992].

5.5 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie werden wie folgt zusammengefasst:

- Die FVL und PT2010 sind keine markanten Risikofaktoren für einen Stroke.
- APA treten sehr selten auf und zeigen einen additiven Effekt bei der Entwicklung einer akuten zerebralen Ischämie.
- Auffällig war die Geschlechterverteilung des juvenilen Strokes kardial embolischer Genese. Die Fallzahlen waren für ein verlässliches Signifikanzniveau jedoch zu klein. Hierzu sollten weitere Untersuchungen folgen, um eine Klärung zu finden.

Angesichts fehlender Therapiestudien, die eine Überlegenheit der oralen Antikoagulation gegenüber der Thrombozytenaggregationshemmung belegen und hoher Testkosten der

Thrombophiliediagnostik ist deren Durchführung beim Stroke als sehr kritisch zu bewerten. Im Vorfeld der Thrombophiliediagnostik sollte deshalb geklärt sein, ob ein positives Testergebnis die orale Antikoagulation zur Folge hat.

Folgende Schlussfolgerungen leiten sich aus dieser Studie unter Berücksichtigung der hohen Kosten und vorliegender Therapiestudien ab:

- Patienten mit zurückliegendem Stroke sollten bei Nachweis von APA in einer neurologischen Spezialambulanz mindestens einmal und frühestens 12 Wochen nach dem klinischen Ereignis nochmals auf das Vorhandensein von APA kontrolliert werden, wenn die Diagnosestellung eines APS eine therapeutische Konsequenz hätte.
- Patienten mit Nachweis von APA und einer nachgewiesenen Autoimmunerkrankung sollten regelmäßig in einer interdisziplinären rheumatologisch-neurologischen Ambulanz betreut werden.
- Insbesondere juvenile Frauen mit zurückliegendem Stroke sollten aufgrund des deutlich höheren Anteils an ungeklärten Infarktgenesen und des höheren Anteiles an kardial embolischen Infarktgenesen gründlich und wiederholt in Hinblick auf ihr Risikoprofil kontrolliert werden. Auch über die stationäre Behandlung hinaus sollten sie in einer neurologischen Spezialambulanz betreut werden. Kontrollen von APA sind wiederholt, mindestens über den Zeitraum von 5 Jahren zu empfehlen.
- Juvenile Männer mit zurückliegendem Stroke sollten bei Nachweis von APA in einer neurologischen Spezialambulanz wiederholt, mindestens über den Zeitraum von 5 Jahren, auf das Vorhandensein von APA kontrolliert werden.

Diagnostikschema von Gerinnungsstörungen beim Stroke ungeklärter Genese

Alter, Geschlecht, Risikoprofil	Diagnostik
jedes Alter, m/w	APA
jedes Alter, m/w und anamnestisch rezidivierende LE und/oder VTE	komplette Thrombophiliediagnostik
jedes Alter, m/w bei Vorliegen einer Autoimmunerkrankung und/oder V.a. Vaskulitis	APA, ANA, ANCA, Untergruppen von ACLA
jedes Alter, m/w mit positiver Familienanamnese für FVL, PT20210	komplette Thrombophiliediagnostik
≤45 Jahre, w (postpartal oder während der Schwangerschaft)	komplette Thrombophiliediagnostik
>45 Jahre, m/w mit positiver Familienanamnese für APS	APA

Tabelle 24: Stufenschema zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen bei akuter zerebraler Ischämie
m = männlich, w = weiblich, VTE = tiefe Beinvenenthrombose, LE=Lungenembolie, FVL = FaktorV-Leiden-Mutation, PT20210 = Prothrombin-Mutation

Die wiederholte Durchführung von Nachuntersuchungen der APA und ggf. ANA-, ANCA-Diagnostik ist notwendig bei:

1. Patienten mit zusätzlicher Autoimmunerkrankung,
 2. Patienten mit dem Nachweis von APA und zurückliegendem Stroke (mindestens eine Kontrolle frühestens 12 Wochen nach Erstnachweis der Antikörper),
 3. Persistieren der Antikörper bei zurückliegendem Stroke (einmal pro Jahr über 5 Jahre), wenn eine therapeutische Konsequenz resultiert.
-