

Aus der Abteilung für Neurologie des Allgemeinen Krankenhaus St. Georg
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg
Chefarzt Prof. Dr. med. P. Vogel

**Bedeutung gerinnungsphysiologischer Parameter bei
thrombembolischen und lakunären Hirninfarkten unter besonderer
Berücksichtigung von Faktor VIII**

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Karl Christian Knop
aus Hamburg

Hamburg, 2001

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Medizin der Universität Hamburg

Dekan:

Referent:

Koreferent:

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	5
Problemstellung und Ziel der Arbeit	12
Material und Methoden	13
Ergebnisse	23
Diskussion	33
Zusammenfassung	47
Literaturverzeichnis	49
Danksagung	69
Lebenslauf	70
Erklärung	71
Anhang	I - XII
▪ Tabelle der Patienten mit mehrfacher Faktor VIII:c Bestimmung	
▪ Tabelle der 117 eingeschlossenen Schlaganfallpatienten	
▪ Tabelle der Patienten des Kontrollkollektivs	

Abkürzungen

Athero	Atherothrombotischer Hirninfarkt
AT III	Antithrombin III
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
Cardio	Cardioembolischer Hirninfarkt
CT	Computertomographie
CW	Continous-Wave-Doppler Sonographie
GP Ia/IIa	Glycoprotein-Rezeptor Ia/IIa
GP Ib/IIa	Glycoprotein-Rezeptor Ib/IIa
GP IIb/IIIa	Glycoprotein-Rezeptor IIb/IIIa
FCDS	Farbcodierte Duplexsonographie
FCTCD	Farbcodierte Transcranielle Duplexsonographie
F VIII	Faktor VIII
F VIIIa	Faktor VIII aktiviert
F VIII:c	Faktor VIII Plasma Aktivität
KHK	Koronare Herzkrankheit
LZ-EKG	Langzeit-EKG
Mikro	Cerebrale Mikroangiopathie
MR	Magnetresonanz-Tomographie
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
PAI	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
t-PA	tissue-Plasminogen-Aktivator
TCD	Transcranielle Dopplersonographie
TE	Thrombembolischer Hirninfarkt
TEE	Transoesophageale Echocardiographie
TTE	Transthorakale Echocardiographie
TOAST	Trial of Org 10172 in acute Stroke Treatment
vWF	von-Willebrand-Faktor
Xase-Komplex	Faktor X - Komplex

Einleitung

Störungen des Gerinnungssystems mit Entwicklung von arteriellen Thrombosen sind ein wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus in der Entstehung von atherothrombotischen oder thrombembolischen Hirninfarkten [67]. Die Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolyseystems ist sowohl in der Akutphase, als auch in der post Akutphase und chronischen Phase des ischämischen Hirninfarktes beschrieben worden. Eine Bedeutung als wesentlicher pathogenetischer Faktor und prognostischer Marker für das Auftreten rezidivierender atherothrombotischer und thrombembolischer Ereignisse wird daher angenommen [49,57,101,149].

Bei ischämischen cerebrovaskulären Prozessen werden atherothrombotische-, cardioembolische- und lakunäre Hirninfarkte von einander unterschieden. Die genannten Hirninfarktsubtypen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Pathogenese und häufig auch im klinischen Syndrom und "Outcome" [2,15,130]. Lakunäre Infarkte im eigentlichen Sinne sind Folge einer Okklusionen der tiefen, perforierenden Arterien der Stammganglien, des supratentoriellen Marklagers, des Hirnstamms und deren kleine Äste, welches zum Terminus "cerebrale Mikroangiopathie" geführt hat. Der Gefäßverschluss kann entweder durch Lipohyalinose mit der Verdickung der Gefäßwände, durch Proliferation der glatten Muskulatur und bindegewebiger und hyaliner Degeneration der Gefäßwandschichten oder durch Mikroatherome, vorzugsweise in den Teilungs- und Abgangsstellen der kleinen Arterien bedingt sein. Gravierende atherosklerotische Endothelläsionen prägen nicht den pathologischen Befund der Gefäße. Die Verschlüsse dieser kleinen Arterien können zu kleinen, definitionsgemäß maximal 1,5 cm durchmessenden, Infarkten (Lakunen), im Bereich der Stammganglien, des subcorticalen Marklagers und der Pons führen, nicht jedoch zu corticalen Infarkten. Ursächlich hierfür ist vor allem eine lange bestehende arterielle Hypertonie, daneben auch ein Diabetes mellitus und eine Hyperinsulinämie [14,30,36,51,52,53,86,111,169].

Den mikrovaskulären Prozessen stehen Erkrankungen der großen Arterien gegenüber, die sogenannte Makroangiopathie. Die dadurch hervorgerufenen atherothrombotischen Hirninfarkte entstehen in Folge einer Thrombose oder

arterio-arteriellen Embolie auf dem Boden atherosklerotischer Plaques größerer hirnersorgender extra - oder intracranieller Gefäße. Ursächlich hierfür sind Endothelläsionen als Folge atherogener Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämien, Hyperlipoproteinämien, Nikotinabusus. Durch Akkumulation von Monozyten und Makrophagen und Vermittlung von Lipopolysacchariden, Tumor-Nekrose-Faktor- α , Interleukin-1, sowie oxidativen Vorgängen entsteht eine prokoagulatorische Gefäßoberfläche mit konsekutiver Gerinnungsaktivierung [79,112]. Als Folge einer Progression der Plaques kommt es entweder zur Entwicklung von Gefäßstenosen oder aber durch Aktivierung des korpuskulären und plasmatischen Gerinnungssystems zur Bildung von Thromben auf diesen Plaques. Diese können dann einerseits zu lokalen Lumeneinengungen - und Verschlüssen oder aber über arterio-arterielle Thrombembolien zu Verschlüssen nachgeschalteter Arterien in allen Gefäßterritorien des Gehirns führen, häufig unter Einbeziehung des Cortex [17,58,62,65,75,78,130,168].

Eine Sonderform des atherosklerotischen, makroangiopathischen Hirninfarktes stellen die sogenannten hämodynamischen Hirninfarkte dar. Definitionsgemäß handelt es sich nach bildmorphologischen Kriterien entweder um Hirninfarkte im Bereich der Grenzzonen der drei großen supratentoriellen Gefäßterritorien oder um Endstrominfarkte der langen penetrierenden Arterien im supratentoriellen Marklager in der Ebene des Corpus callosum und der Cella media. Diese Infarkte entstehen durch Fernwirkungen extracranieller, hochgradiger Stenosen oder Verschlüsse der Arteria carotis communis und Arteria carotis interna bei insuffizientem Kollateralsystem auf dem Boden atherosklerotischer Gefäßwandläsionen, werden aber durch einen Abfall des Perfusionsdruckes und nicht durch arterielle Thrombembolien bedingt [24,130,156].

Cardioembolische Hirninfarkte entstehen aus Thrombembolien im linken Ventrikel und im linken Vorhof lokalisierter Emboliequellen. Die verschiedenen Emboliequellen und ihre Wertigkeit sind in Tabelle 3 (siehe Material und Methode) aufgeführt. Besonders hervorzuheben ist die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern sowie die in den letzten Jahren zunehmend in den Blickpunkt gerückten paradoxen Embolien bei offenem Foramen ovale mit rechts-links

Shunt aus dem venösen Gefäßsystem. Ursächlich für die Entwicklung von cardialen Thromben ist offenbar eine chronische intracardiale Gerinnungsaktivierung [26,28,88,89,144].

Die Hämostase ist ein komplexer und dynamischer Prozeß, dessen eigentliche physiologische Bedeutung darin liegt, durch Bildung eines Thrombus einen Blutverlust in Folge einer Gefäßschädigung entgegen zuwirken. Diesem Prozeß liegt ein Zusammenspiel der korpuskulären (Thrombozyten) und plasmatischen Gerinnung zugrunde, der durch den entgegengesetzten Prozeß der Fibrinolyse kontrolliert wird, um einer übersteigerten, unphysiologischen Blutgerinnung entgegenzuwirken. Beide Systeme werden durch eine Vielzahl von Aktivatoren und Inhibitoren moduliert und beeinflusst. Im Zusammenhang mit der Entstehung arterieller Thrombosen führt eine Endothelschädigung (z.B. eine Intimaläsion durch eine atheromatöse Plaque) dazu, dass die subendotheliale Matrix in Berührung mit potentiell aktivierbaren Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren gerät. Thrombozyten bilden einen ersten Plättchenthrombus an der Stelle der Endothelläsion. Über Membranrezeptoren, sind diese in der Lage an bestimmte Proteine zu binden. Geraten Thrombozyten in Kontakt mit Kollagen, einem wesentlichen Bestandteil des subendothelialen Gewebes so kommt es in Gegenwart von Thrombin über den Glycoprotein (GP) Ia/IIa Rezeptor der Thrombozyten zur Adhäsion der Thrombozyten mit Kollagen und so zur konsekutiven weiteren Aktivierung dieser Blutplättchen. Durch Bindung von von-Willebrand-Faktor an die GP Ib oder GP IIb/IIIa Rezeptoren der Thrombozyten entsteht eine feste Bindung an die Gefäßwandläsion (siehe Graphik 1). Die Thrombozytenaggregation untereinander, erfolgt dann schließlich über die Bindung von Fibrin an den GP IIb/IIIa Rezeptor, wodurch dieser Plättchenthrombus stabilisiert wird.

Die Bedeutung der plasmatischen Hämostase (siehe Graphik 1) liegt darin, Fibrinmonomere bzw. Fibrinpolymere für die stabile Thrombozytenaggregation bereitzustellen und den Plättchenthrombus zu verfestigen. Bei arteriellen Endothelläsionen kommt es einerseits durch Kollagenfasern und andererseits durch aktivierte Thrombozyten zur Kontaktaktivierung des intrinsischen Systems der Gerinnungskaskade auf der Stufe des Faktor XII (Thrombozyten aktivieren

zusätzlich auch Faktor XI). Am Ende dieser Kaskade wird im Plasma vorkommendes Fibrinogen durch Thrombin gespalten, welches als Prothrombin im Plasma vorkommt und durch die enzymatische Aktivität der Gerinnungskaskade, in Gegenwart von Calcium und nach Abspaltung von Fibrinopeptid A + B in Thrombin umgewandelt wird. Fibrinopeptid A + Calcium helfen bei der Polymerisation der Fibrinmonomere, welche in Gegenwart des Fibrin stabilisierenden Faktor XIII stabile kovalente Bindungen ausbilden. Die enge funktionelle Verzahnung der korpuskulären und plasmatischen Gerinnung wird einerseits dadurch deutlich, dass aktivierte Thrombozyten durch die Bereitsstellung der Phospholipidoberflächen die Thrombingeneration katalysieren, andererseits Thrombin selbst der stärkste Induktor der Plättchenaktivierung ist [87,157].

Zu einer Hyperkoagulabilität kommt es, wenn die Balance der Gerinnungshomöostase gestört ist, z.B. durch überwiegen prokoagulatorisch wirkender Gerinnungsfaktoren (z.B. Fibrinogen, Faktor VIII), erhöhte Aktivität der Inhibitoren der Fibrinolyse (z.B. Plasminogen-Aktivator-Inhibitor), erniedrigte Inhibitoren der Gerinnung (z.B. Protein C, aktivierte Protein-C-Resistenz) oder eine anhaltende Thrombozytenaktivierung. Die häufigste Ursache einer Hyperkoagulabilität im arteriellen System sind atherosklerotische Veränderungen, die durch Stenosen zu Scherkräften und Flußverlangsamungen führen können, die die Gerinnung aktivieren [87,132,157].

Zahlreiche primäre hereditäre Gerinnungsdefekte und hämatologische Erkrankungen sind mit dem erhöhten Risiko eines Hirninfarktes verbunden [16,46,71,110,158]. Darüberhinaus sind weitere erworbene hyperkoagulabile Zustände, wie die Erhöhung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors-1 [102,129,170], von Fibrinogen [83,90,125,159], des von-Willebrand-Faktors [37,126] und Faktor VIII [56,69] als Risikofaktoren ischämischer Hirninfarkte identifiziert worden.

Einzelbeobachtungen im eigenen Patientenkollektiv zeigten, dass Patienten mit atherothrombotischen oder cardioembolischen Hirninfarkten neben erhöhten Werten für Fibrinogen und die von-Willebrand Aktivität (Ristocetin-Cofaktor) vor

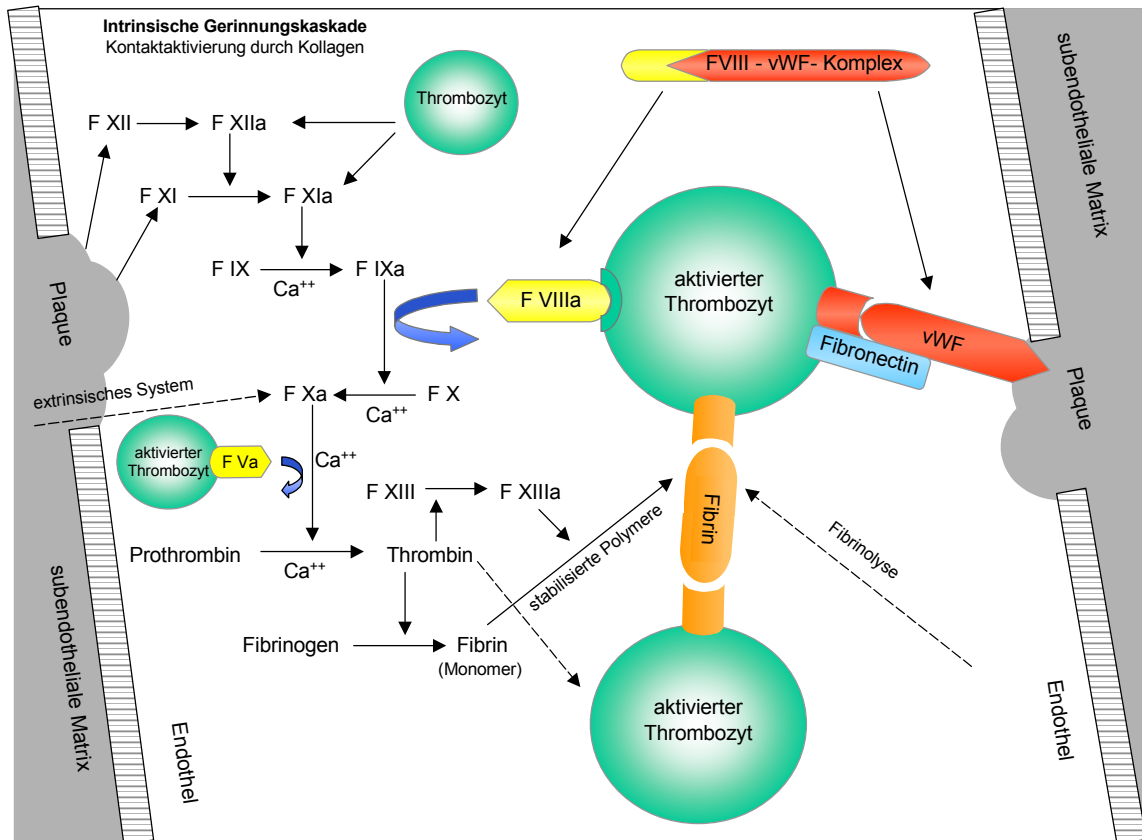
allem häufig wesentlich höhere Werte für Faktor VIII aufwiesen, als Patienten mit lakunären Infarkten im Rahmen einer cerebralen Mikroangiopathie. Dieser Beobachtung ist auch durch andere Autoren bislang nicht weiter nachgegangen worden. Vor diesem Hintergrund soll in dieser Arbeit die Bedeutung von Faktor VIII bei akuten cerebrovaskulären Prozessen im Hinblick auf die oben genannten Infarktsubtypen untersucht werden.

Faktor VIII (F VIII) ist ein X-Chromosomal codiertes, dimeres, aus einer schweren und einer leichten Kette bestehendes Glycoprotein, welches vor allem in der Leber (Vitamin K unabhängig), gebildet wird. Im Plasma liegt F VIII eng, aber nicht kovalent gebunden an von-Willebrand-Faktor vor. Von-Willebrand-Faktor (vWF) ist ein polymeres Glycoprotein mit hohem Molekulargewicht, welches F VIII im Plasma stabilisiert und damit die prokoagulatorische Aktivität von F VIII unterstützt. Die Überführung der inaktiven in die koagulatorisch aktive Form von F VIII (F VIIIa) erfolgt durch limitierte Proteolyse, wobei insbesondere Thrombin (der potenteste Aktivator), aber auch Faktor IXa und Faktor Xa eine wichtige Rolle spielen. F VIIIa bindet dabei auf spezifischen Bindungsdomänen an der Oberfläche von aktivierten Thrombozyten. Die Inaktivierung von F VIIIa erfolgt durch aktiviertes Protein C zusammen mit dem Cofaktor Protein S durch limitierte Proteolyse, nach Bindung an endothelial gebundenes Thrombomodulin.

Die Bedeutung von F VIIIa in der Gerinnungskaskade (siehe Graphik 1) liegt zum einen in der Rolle als Cofaktor in der Aktivierung von Faktor X, in dem es mit Faktor IXa, Calcium, Phospholipiden auf der Membranoberfläche aktivierter Thrombozyten einen Komplex bildet, der Faktor X in Faktor Xa überführt, der wiederum (zusammen mit Faktor V) die entscheidende Reaktion von Prothrombin zu Thrombin katalysiert. [5,45,59,104,112,132,138]. Zum anderen bindet das von-Willebrand Molekül des FVIII-vWF-Komplex an den GP Ib - Glycoproteinrezeptor auf aktivierten Thrombozyten und bewirkt zusammen mit Fibroconectin die Adhäsion der Thrombozyten an das subendotheliale Kollagen im Bereich der Endothelläsion, sowie bei hohen Scherkräften auch eine Thrombozytenaggregation über Bindung an den GP IIb/IIIa – Glycoproteinrezeptor [70,77,95,121,134,157]. F VIII spielt somit eine wichtige Rolle in der plasmatischen und vWF ist maßgeblich an der korpuskulären

Gerinnung beteiligt, die jedoch funktionell nicht getrennt von einander zu betrachten sind.

Graphik 1. schematische Darstellung der plasmatischen und korpuskulären Gerinnung



Der gut untersuchte Mangel an Faktor VIII führt bei der X-chromosomal vererbten Hämophilie A zu Blutungen. Hingegen kann es bei Erhöhungen von Faktor VIII Aktivität (F VIII:c), wie z.B. bei unzureichender Inaktivierung von Faktor VIII beim Protein C - Mangel oder durch eine Gerinnungsaktivierung durch Endothelläsionen zu thrombotischen Komplikationen kommen [82,150].

Kürzlich wurde berichtet, dass Faktor VIII ein unabhängiger Risikofaktor für rezidivierende venöse Thrombembolien ist [97,118]. Auch im Zusammenhang mit arteriellen Erkrankungen wie der koronaren Herzkrankung (KHK) konnte nachgewiesen werden, dass Faktor VIII signifikant mit subklinischer KHK,

cardiovasculären Ereignissen und cardiovasculärer Mortalität assoziiert ist und einen unabhängigen Risikofaktor für atherothrombotische Ereignisse darstellt [41,115,152,153].

Im Zusammenhang mit cerebrovasculären Prozessen konnte Mettinger bereits 1982 [69] bei 119 Patienten zeigen, dass sowohl in der Akutphase, als auch in der Phase drei Monate und länger nach einem Hirninfarkt, Schlaganfallpatienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöhte Faktor VIII:c Aktivitäten und von-Willebrand-Faktor Werte aufwiesen. Landi et al. [99] fanden 1987 ähnliche Ergebnisse bei 70 Patienten in der Akutphase (innerhalb von 48 h) von Hirninfarkten für Faktor VIII und wiesen auf eine Abhängigkeit zur Mortalität beim akuten ischämischen Hirninfarkt hin. Folsom et al. [56] fanden im Rahmen der groß angelegten Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Studie bei 14.700 Teilnehmern ohne KHK, dass Faktor VIII, geringer auch von-Willebrand-Faktor mit dem Risiko eines späteren Hirninfarktes assoziiert sind und zumindest Faktor VIII einen unabhängiger Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle darstellt. Im Hinblick auf die Ursachen einer erhöhten Faktor VIII:c Aktivität im Plasma stellten Cortellaro et al. [40] und Pan et al. [119] eine Abhängigkeit der Faktor VIII:c Aktivität vom Ausmaß atherosklerotischer Veränderungen fest. Gustafsson et al. und Kahn et al. [68,80] berichteten in diesem Zusammenhang über eine signifikant erhöhte Faktor VIII:c Aktivität bei Patienten mit absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit und ohne vorangegangenen Schlaganfall im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus mit und ohne vorangegangenen Hirninfarkt. Unabhängig von prädisponierenden Grunderkrankungen wie eine cerebrovasculäre Atherosklerose oder Vorhofflimmern berichteten Kosik und Furie [94] sowie Estol et al. [48] in Kasuistiken über mehrere jüngere Patienten mit thrombotischen Hirninfarkten, ohne zugrundeliegende atherosklerotische Veränderungen mit stark erhöhter Faktor VIII:c Aktivität als einzigem Risikofaktor. Familiäre Häufungen einer erhöhten Faktor VIII :c Aktivität sind bei auch anderen thrombembolischen Erkrankungen beschrieben [139] und deuten auf die Möglichkeit einer genetisch determinierten Faktor VIII:c Erhöhung hin.

All diese Untersuchungen unterschieden jedoch nicht zwischen atherothrombotischen oder thrombembolischen Infarkten einerseits und lakunären

Infarkten andererseits. Lediglich Catto et al. [37] wiesen 1997 in ihrer Untersuchung über von-Willebrand-Faktor darauf hin, dass dieser sowohl in der Akutphase, als auch in der Rekonvaleszenzphase nach einem Schlaganfall signifikant höhere Werte bei atherothrombotisch-corticalen Infarkten im Vergleich zu subcorticalen-lakunären Infarkten aufweist und dass in diesem Zusammenhang eine positive Korrelation von von-Willebrand-Faktor und der Faktor VIII:c Aktivität festzustellen war. Dass sich zwischen atherothrombotischen, cardioembolischen und lakunären Infarkten Unterschiede in der Gerinnungsaktivierung finden konnten, ist vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Pathomechanismen plausibel und konnte in der Vergangenheit bereits für andere Marker der Hämostase wie für D-Dimere, Fibrinopeptid A, Thrombin-Antithrombin-Komplex, AT III, Protein C und Protein S, t-PA, PAI dargelegt werden. [7, 50, 54, 64, 146, 165].

Problemstellung und Ziel der Arbeit

Vor dem wissenschaftlichen Hintergrund wird angenommen, dass eine erhöhte Faktor VIII:c Aktivität im Plasma zu einer klinisch bedeutsamen Hyperkoagulopathie führt und eine pathogenetische Bedeutung bei thrombembolischen Hirninfarkten darstellt. Zur Evaluierung dieser Annahme erfolgte im Rahmen der Stroke Data Bank der Neurologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhaus St. Georg eine prospektive Untersuchung an 208 Schlaganfallpatienten in der Postakutphase nach einem ischämischen Hirninfarkt. Im Rahmen dieser Studie sollten die folgenden Fragen beantwortet werden: **1.)** Unterscheidet sich die Faktor VIII:c Aktivität von Patienten mit atherothrombotischen und cardioembolischen Hirninfarkten gegenüber der von Patienten mit lakunären Hirninfarkten im Rahmen einer cerebralen Mikroangiopathie sowie einem gefäßgesunden Kontrollkollektiv? **2.)** Welchen Einfluß haben andere untersuchte Parameter in den Schlaganfallsgruppen auf die Faktor VIII:c Aktivität? **3.)** Stellt Faktor VIII einen Risikofaktor für atherothrombotische und thrombembolische Hirninfarkte dar? **4.)** Kann Faktor VIII zur Differenzierung zwischen den Hirninfarktsubtypen beitragen?

Material und Methode

Die Datenerhebung erfolgte mittels der Stroke Data Bank der Neurologischen Abteilung des AK St. Georg, als abteilungsbezogene Datenbank. Schlaganfallpatienten anderer Abteilungen z.B. allgemeine Innere Medizin und Kardiologie wurden nicht berücksichtigt, da diese nicht die gleichen standardisierten Untersuchungen im Hinblick auf die zu untersuchenden Kriterien erhielten. Hingegen wurden alle Patienten in die Datenbank aufgenommen, die initial in der medizinischen Aufnahme - oder Intensivstation von Neurologen betreut und anschließend in die neurologische Abteilung übernommen wurden. Das AK St. Georg ist ein Grosstadt Krankenhaus der Maximalversorgung in Hamburg einschließlich neuroradiologischer und neurochirurgischer Fazilitäten. Die Schlaganfallpatienten rekrutieren sich fast ausnahmslos aus dem regionalen Einzugsgebiet des Krankenhauses.

Die Datensammlung erfolgte im Zeitraum vom 1. Januar 1995 bis zum 31. Dezember 1996 (24 Monate). Insgesamt wurden 208 Patienten mit akuten cerebrovaskulären Ereignissen [3] erfaßt, bei denen die Faktor VIII:c Aktivität im Plasma bestimmt wurde. Patienten mit primären cerebralen Parenchymlutungen und Subarachnoidalblutungen wurden ausgeschlossen. Es erfolgte eine Einordnung nach Alter und Geschlecht, des klinischen Syndroms und der Verlaufsdynamik, eine Zuordnung der Infarktlokalisierung, Infarktsubtypus und des zugrunde liegenden Pathomechanismus, sowie der cerebrovaskulären Riskofaktoren (siehe Tabelle 2).

Darüberhinaus wurden detailliert die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MR) - Befunde, die neurosonographischen Befunde (farbcodierte Duplexsonographie, extracranielle CW-Dopplersonographie, transcranielle Doppler + Duplexsonographie), die angiographischen Befunde der Magnetresonanz-Angiographie (MRA) und arteriellen digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) sowie die Befunde der kardialen Diagnostik (EKG, Langzeit-EKG, transthorakalen Echocardiographie (TTE) und transoesophagealen Echocardiographie (TEE) registriert. Ergänzend

wurden Angaben über die spezielle Therapie, Komplikationen und das „Outcome“ der Patienten erhoben.

Alle 208 Patienten erhielten innerhalb der ersten 1 –3 Tage eine erste craniale Bildgebung durch CT oder MR und ein EKG. Die Befunde der cranialen Bildgebung wurden zusammen von einem Radiologen und Neurologen befundet. Innerhalb der ersten 10 Tage erfolgten bei jedem der Patienten die neurosonographischen Untersuchungen der extracraniellen und meist auch intracraniellen hirnversorgenden Arterien mittels Doppler- und Duplexsonographie, bei etwa der Hälfte der Patienten eine MR-Angiographie der intracraniellen Arterien, ein LZ-EKG, eine transthorakale und gegebenenfalls auch eine transoesophageale Echocardiographie sowie Bestimmungen des Blutbild, einschließlich Thrombozytenzahl, Quick-Wert, partielle Thromboplastinzeit (PTT), Fibrinogen und weitere Routine-Laborparameter der klinischen Chemie. Am Ende der stationären Behandlung (im Median nach 22 Tagen, range 12 – 65 Tage) erfolgte bei jedem Patienten zusammen die Bestimmung der Faktor VIII:c Aktivität, des Fibrinogen und des C-reaktiven Proteins.

Die Infarktsubtypisierung erfolgte nach bildmorphologischen Kriterien im CT und MR [58,130] in Korrelation mit den neurosonographischen, ggf. angiographischen und cardiologischen Befunden sowie des klinischen Syndroms.

Um eine unspezifischen Faktor VIII:c Erhöhung als Ausdruck einer „Akut-Phase-Reaktion“ abzugrenzen [21,61,72,81], wurden 41 Patienten mit fehlenden oder erhöhten CRP – Werten (CRP > 0,9 mg/l) ausgeschlossen. Bei den übrigen 167 Patienten erfolgte die Einteilung nach Infarktsubtypen unter Berücksichtigung der modifizierten TOAST-Kriterien (Trial of Org 10172 in acute Stroke Treatment) [2,17,31,66,75,78,106,130,131], dargestellt im nachfolgenden Absatz. Von den 167 Patienten hatten 51 Patienten hatten einen definierten atherothrombotischen Hirninfarkt, 27 Patienten einen cardioembolischen Hirninfarkt und 39 Patienten einen lakunären Hirninfarkt. Bei 50 Patienten lagen entweder konkurrierende, andere Pathomechanismen (Dissektion, Vasospasmus, hämodynamisch bedingt)

oder unklaren Ursachen vor, so dass letztlich die 117 Patienten mit den drei ersten Hirninfarktursachen in die weitere Untersuchung eingeschlossen wurden.

modifizierte TOAST – Kriterien:

- *atherothrombotischer Hirninfarkt:* Im CT oder MR Nachweis eines Territorialinfarktes in einem oder mehreren supratentoriellen oder infratentoriellen Territorium der grossen Hirnbasisarterien (Aa. cerebri media, anterior, posterior, A. choroidea anterior, Aa. cerebelli superior, inferior posterior, inferior anterior sowie A. basilaris) ausserhalb der typischen Grenzonen oder bei subcorticalen Infarkten Nachweis einer Läsion grösser als 1,5 mm Durchmesser, z.B. grösserer striatocapsulärer Infarkt [75,131]. Bei Infarkten im hinteren Stromkreislauf (Hirnstamm, Kleinhirn) ist ein MR zur Abgrenzung des Infarktsubtypes erforderlich, da dieses dem CT insbesondere in infratentoriellen Anteilen des Neurocraniums überlegen ist. Nachweis einer mindestens 50 %igen Stenose der das Territorium versorgenden oder vorgeschalteten intra – oder extracraniellen Arterie. Bei extracraniellen atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen unterhalb eines 50 %igen Stenosegrades ist die Morphologie der Plaques ausschlaggebend [34]. Plaques mit Ulzerationen [13,60,120,168], weiche, echoarme Plaques oder Plaques mit thrombotischen Auflagerungen [62,65,123,135] sind als potentielle arterio-arterielle Emboliequellen anzusehen oder prädisponieren zu lokalen Thrombosen. Für die Beurteilung sind eine farbcodierte Duplexsonographie (FCDS) bzw. für den ascendierenden Aortenbogen ein TEE erforderlich [8]. Vorangegangene transitorisch ischämische Attacken (TIA) im selben Gefäßterritorium stützen die Annahme einer symptomatischen arteriellen Emboliequelle. Der Ausschluß einer cardialen Emboliequelle ist obligat (EKG, LZ-EKG, Herzecho). Die Diagnose eines makroangiopathisch – bedingten Hirninfarktes darf bei normalem Gefäßbefund oder nur geringen atherosklerotische Gefäßveränderungen der betroffenen oder vorgeschalteten Gefäße nicht gestellt werden. Klinische Symptome einer corticalen Störung (z.B. Aphasie,

Apraxie, Neglect, homonyme Hemianopsie) stützen die Annahme eines Territorialinfarktes.

- *hämodynamisch bedingter Hirninfarkt:* Dieser stellt eine besondere Form des atherosklerotischen Hirninfarktes dar und wird aufgrund seiner anderen Pathogenese nicht zu den arteriell-thrombembolischen Infarkten gezählt. Definitionsgemäß handelt es sich nach bildmorphologischen Kriterien entweder um Hirninfarkte im Bereich der Grenzzonen der drei grossen supratentoriellen Gefäßterritorien (Aa. cerebri media, anterior, posterior) oder um Endstrominfarkte der langen penetrierenden Arterien im supratentoriellen Marklager in der Ebene des corpus callosum und der cella media. Diese Infarkte entstehen durch Fernwirkungen extracranieller hochgradiger Stenosen oder Verschlüsse der Aa. Carotis communis und interna, meist auf dem Boden atherosklerotischer Gefäßwandläsionen, werden aber durch einen Abfall des Perfusionsdruckes und nicht durch arterielle Thrombembolien bedingt [24,130,156]. Für die vorliegende Untersuchung wurden dieser Infarktsubtyp deshalb ausgeschlossen.
- *cardioembolischer Hirninfarkt:* Nachweis einer definierten cardialen Emboliequelle anhand von EKG, LZ-EKG, TTE und TEE [44,108] entsprechend der dargestellten Ursachen in Tabelle 1 [26,28,42,88,89,141,144]. Ausschluß einer arteriellen Emboliequelle oder Stenose in den ipsilateralen versorgenden oder vorgeschalteten Gefäßen entsprechend der Kriterien des atherothrombotischen Infarktes. Geringgradige flache harte (echodichte) Plaques stellen kein Ausschlußkriterium dar. Der Nachweis einer cardialen Emboliequelle mittleren Risikos, ohne Hinweise auf eine andere Schlaganfallursache, lassen eine cardiale Embolie wahrscheinlich sein. Vorangegangen TIA oder Schlaganfälle in verschiedenen Gefäßterritorien stützen die Diagnose. Die bildmorphologischen und klinischen Kriterien entsprechen denen, des atherothrombotischen Hirninfarktes.
- *lakunärer Hirninfarkt im Rahmen einer cerebralen Mikroangiopathie:* Im MR oder CT ausschließlich Nachweis einer oder mehrerer kleiner, maximal 1,5

cm durchmessender Läsionen im Stromgebiet der lentikostriären Arterien, der perforierenden Äste der Aa. choroidea anterior und posterior, der A. communicans posterior sowie der paramedianen und thalamoperforierenden Äste der A. basilaris oder fleckförmiger, periventrikulärer Marklagerhypodensitäten / Hypointensitäten [30,36,111,130,160]. Bei Infarkten mit Lokalisation im Diencephalon, Mesencephalon und Pons ist ein MR zur Abgrenzung des Infarktsubtypes erforderlich. Der Ausschluß einer cardialen Emboliequelle (EKG, LZ-EKG, Herzecho) sowie einer arteriellen Emboliequelle oder Stenose der ipsilateralen versorgenden oder vorgeschaltenden Gefäße, entsprechend den Kriterien des cardioembolischen- und atherothrombotischen Hirninfarktes (FCDS, MRA) ist obligat [63,76,100,103,137,143]. Geringgradige flache harte (echodichte) Plaques stellen kein Ausschlußkriterium dar. Die Klinik eines sog. „lakunären“ Syndroms [14,29] sowie das Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus stützt die Diagnose. Zeichen einer corticalen Dysfunktion schliessen die Diagnose eines lakunären Infarktes aus.

- *Hirninfarkte anderer Ätiologie:* Hirninfarkte anderer Pathogenese, als die bisher vorgestellten Infarktsubtypen, unabhängig vom bildmorphologischen und klinischen Erscheinungsbild z.B. Gefäßdissektion und andere, nicht atherosklerotisch bedingte Gefäßerkrankungen, Vasospasmus, hämatologische Erkrankungen. Eine arterielle Emboliequelle oder Gefäßstenose (FCDS, MRA) bzw. eine cardiale Emboliequelle stellt ein Ausschlußkriterium dar (EKG, LZ-EKG, Herzecho).
- *Hirninfarkte unklarer Ätiologie:* Hierunter werden Hirninfarkte mit mehreren konkurrierenden Pathomechanismen (z.B. cardiale Emboliequelle und ipsilaterale 60 %ige Carotis interna Stenose oder bildmorphologisch lakunärer Infarkt, aber 60 %ige ipsilaterale Carotis interna Stenose) oder ungeklärten Pathomechanismen subsumiert. Trotz ausführlicher apparativer Diagnostik (einschließlich MR, MR-Angiographie, FCDS, EKG und LZ-EKG, TTE und TEE, hämatologischer und Vaskulitis Diagnostik) konnte keine eindeutige Ursache gefunden werden.

Tabelle 1.

cardiale Emboliequelle mit hohem Risiko	cardiale Emboliequelle mit mittlerem Risiko
<ul style="list-style-type: none"> ▪ künstliche Herzklappe ▪ Mitralklappenstenose mit Vorhofflimmern ▪ Vorhofflimmern / Absolute Arrhythmie ▪ Thrombus im linken Vorhof ▪ Sick Sinus Syndrom ▪ kürzlicher Herzinfarkt < 4 Wochen ▪ Thrombus im linken Ventrikel ▪ dilatative Cardiomyopathie ▪ akinetisches Segment im linken Ventrikel ▪ Vorhofmyxom ▪ bakterielle Endocarditis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mitralklappenprolaps ▪ Mitralklappen Verkalkungen ▪ Mitralklappenstenose ohne Vorhofflimmern ▪ Turbulenzen im linken Vorhofhof ▪ Vorhofseptumaneurysma ▪ Foramen ovale mit rechts / links shunt ▪ Vorhofflattern ▪ bioprothetische Herzklappe ▪ nicht bakterielle Endocarditis ▪ Herzinsuffizienz ▪ hypokinetisches Segment linker Ventrikel ▪ Herzinfarkt > 4 Wochen, < 6 Monate

Tabelle 2.

Risikofaktoren [163,164]	Kriterien
Hypertonus	anamnestisch bekannter oder behandelter Hypertonus oder RR bei wiederholter Messung > 160 / 95 mmHg
Diabetes mellitus	anamnestisch bekannter / behandelter Diabetes mellitus oder nüchtern Blutzucker bei wiederholter Messung > 160 mg/dl, HbA1c > 7%
Hypercholesterinämie	behandelte Hypercholesterinämie oder Gesamt-Cholesterin >230 mg/dl, LDL-Cholesterin > 175 mg/dl , HDL-Cholesterin < 35 mg/dl
Nikotin	mehr als 5 Zigaretten täglich.
Adipositas	Body-Mass-Index (BMI = Kg/m ²) > 27,8 für Männer, > 27,3 für Frauen
Vorhofflimmern	absolute Arrhythmie im EKG oder LZ-EKG
früher Insult / TIA	anamnestisch TIA oder Schlaganfall oder ältere Infarktläsion im cranialen CT oder MRT
KHK	Z.n. Myokardinfarkt oder Zeichen der KHK im EKG und Herzecho

Alle 117 Patienten der Verumgruppe erhielten eine craniale Bilddiagnostik, davon 22 % ein craniales CT und 78 % ein craniale MR. Bei 29 % dieser Patienten erfolgte initial ein CT und im Verlauf ein MR. Alle 117 Patienten erhielten eine Doppler - und Duplexsonographie der extracraniellen hirnersorgenden Arterien (A. carotis -communis, -externa, -interna, A. Ophthalmica, A. subclavia, A.

vertebralis), 85 % auch eine Dopplersonographie der intracraniellen Arterien. 63 % der Patienten erhielten eine „flow void“ MR – Angiographie der intracraniellen Arterien, 3 Patienten auch eine selektive supraaortale Subtraktionsangiographie. Alle 117 Patienten erhielten neben einem EKG und LZ-EKG, eine Echocardiographie, davon 50 % ein transthorakales und weitere 50 % zusätzlich auch ein transoesophageales Herzecho (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3.

apparative Diagnostik	n	%
Bilddiagnostik des Neurocraniums	117	100
▪ davon Computertomographie (CT)	26	22
▪ davon Magnetresonanztomographie (MR)	91	78
▪ davon MR + CT	34	29
Neurosonographie	117	100
▪ davon farbcodierte Duplexsonographie (FCDS)	117	100
▪ davon CW - oder PW - Dopplersonographie (CWD)	117	100
▪ davon transcranielle Dopplersonographie (TCD)	100	85
cerebrale Angiographie	74	63
▪ davon MR - Angiographie / flow void (MRA)	72	63
▪ davon arterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA)	3	3
Echocardiographie	117	100
▪ davon transthorakale Echocardiographie (TTE)	117	100
▪ davon TTE + transoesophageale Echocardiographie (TEE)	59	50
EKG und LZ-EKG	117	100
Routinelabor ⇒ Blutbild, PTT, INR, GOT, GPT, γ -Gt, AP, Lipase, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride, Blutglucose, HbA1c.	117	100
C-reaktives Protein (CRP)	117	100
Faktor VIII - Aktivität (F VIII:c)	117	100
Fibrinogen	117	100
von-Willebrand Aktivität (Ristocetin-Cofaktor)	63	54
Plasminogen- Aktivator-Inhibitor 1 (PAI)	39	33
APC-Resistenz	11	9
Protein C + S	6	5
Anti-Phospholipid-Antikörper	10	9

Als Kontrollkollektiv wurden 26 „gefäßgesunde“ auf die Faktor VIII - Aktivität hin untersucht. Hierbei handelte es sich um Patienten mit leerer Anamnese hinsichtlich eines cerebro - oder kardiovaskulären Prozeß oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, die auch in der klinischen Untersuchung und im EKG keine derartigen Hinweise boten und keine entsprechenden Gefäßrisikofaktoren aufwiesen. Erkrankungen, die über eine akut Phase-Reaktion zu erhöhten Faktor VIII Werten führen können, wie z. B. entzündliche Erkrankungen, fieberhafter Prozesse, Sepsis, Tumoren oder Lebererkrankungen lagen ebensowenig vor wie ein posttraumatischer oder postoperativer Zustand [19]. Das C- reaktive Protein lag mit $< 0,9$ mg/l im gesunden Referenzbereich. Alle diese 26 Patienten (Diagnosen siehe Tabelle 4) erhielten alle eine, als unauffällig befundene craniale Bildagnostik und neurosonographische Untersuchung, sowie ein EKG und Herzecho.

Tabelle 4.

Diagnosen in der Kontrollgruppe	Anzahl (n = 26)
Migraine	17
Ausschluß cerebraler Prozeß	3
transiente globale Amnesie	1
Normaldruck Hydrocephalus	1
cerebraler Krampfanfall	1
Synkope	1
phobischer Attackenschwindel	1
funktionelle Störung	1

Hämostasiologische Untersuchungen [19,157]

Die in die Studie eingegangenen Ergebnisse wurden im größt möglichen Abstand zum akuten cerebrovaskulären Ereignis, zum Ende der stationären Behandlung, im Median nach 22 Tagen (range 12 – 65 Tagen) bestimmt. Die Gewinnung erfolgte aus dem nicht paretischen Arm und wurde dem Gerinnungslabor schnellst möglichst zur Weiterverarbeitung übergeben. Zudem erfolgten bei mehreren Patienten zeitgleiche Mehrfachbestimmungen die keine wesentlichen Abweichungen von einander aufwiesen. Die Bestimmung erfolgte im

Gerinnungslabor der Hämatologischen Abteilung des AK St. Georg in Hamburg
(Leitender Arzt: Prof. Dr. Kuse).

Faktor VIII (Einschritt-Gerinnungs-Aktivität): Die Bestimmung der Faktor VIII Gerinnungsaktivität (F VIII:C = "clotting-activity") erfolgte aus Citrat-Plasma. Dieses erfolgte indem das Patientenblut zunächst zentrifugiert und dann der Plasmaüberstand in verdünnter Form einem Faktor VIII Mangelplasma (Plasma mit allen Gerinnungsfaktoren, jedoch ohne Faktor VIII, Fa. IMMUNO; Heidelberg) zugegeben wurde. Nach Versetzung mit PTT-Reagenz (Fa. BAXTER; München), Zugabe von Calcium im Überschuß, welches das die Gerinnung bisher blockierende Citrat aus dessen Bindung verdrängt, wodurch die Gerinnungskaskade gestartet wird. Anhand standardisierter Verdünnungsbezugskurven wird die Faktor VIII "Clotting-Activity" in verschiedenen Verdünnungen photometrisch (Gerät: Elektra 1600 c) gemessen und in Prozent, bezogen auf einen Index (100%) angegeben. Referenzbereich für normale Befunde 50 - 150 %.

Fibrinogen (Methode nach Clauss): Zu 0,2 ml vorher bei 37° C inkubierter Plasmaverdünnung wurden 0,2 ml Thrombinlösung pipettiert und die Gerinnungszeit mittels Koagulometer bestimmt. Die bestimmte Gerinnungszeit wird an eine Bezugskurve in mg/l transponiert und mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert. (Fa. BEHRINGWERKE, Marburg).

Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (Agglutinationsmethode): Stabilisierte Thrombozyten werden in Gegenwart von von-Willebrand-Ristocetin-Cofaktor durch Ristocetin A agglutiniert. Die Bestimmung erfolgte aus Citrat-Plasma, das zunächst zentrifugiert wird, dann den Plasmaüberstand mit isotonischer Kochsalzlösung entsprechend einem definierten Schema verdünnen. Durch Hinzugabe von von-Willebrand-Reagenz (Fa. BEHRINGWERKE, Marburg) entsteht eine Verdünnungsreihe. Ablesen der Agglutination, Angabe des Titers in Prozent, bezogen auf einen Index von 100%.

Statistische Auswertung:

Der statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 6.1). Der Vergleich der nicht parametrisch verteilten Faktor VIII:c - Aktivität, von Fibrinogen und von-Willebrand Aktivität in den vier Schlaganfallgruppen (atherothrombotisch-, cardioembolisch-, gesamt thrombembolisch- und lakunär) sowie des gesunden Kontrollkollektivs, erfolgte mittels Wilcoxon – Rangsummentest und Kruskal-Wallis-einfaktorielle-ANOVA. Die Untersuchung im Hinblick auf evtl. Unterschiede im Alter der genannten Gruppen erfolgte ebenfalls mittels Wilcoxon – Rangsummentest und Kruskal-einfaktorielle ANOVA. Die Untersuchung der Geschlechtsverteilung der 5 Gruppen erfolgte mittels Kreuztabellen (Chi-quadrat-Test) sowie einfaktorieller-ANOVA. Die Korrelationsanalyse von Faktor VIII und anderen Gerinnungsparametern erfolgte durch Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman. Die Untersuchung evtl. Unterschiede in der Verteilung der Risikofaktoren in den Schlaganfallgruppen erfolgte mittels Kreuztabellen (Chi-Quadrat Test) und einfaktorieller - ANOVA (Student-Newman-Keuls-Test). Die Untersuchung der repräsentativen Subgruppe, bei denen Faktor VIII bei Aufnahme, nach 2-3 Wochen und nach 5-6 Wochen untersucht wurde erfolgte mittels T-test für gepaarte Stichproben.

Ergebnisse

Die Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Einteilung der Patienten nach dem Schlaganfallssubtypus, sowie über Alter und Geschlecht, aller Schlaganfallsgruppen und des Kontrollkollektivs. Von den 117 Schlaganfällen wurden 51 als atherothrombotisch, 27 als cardioembolisch, und 39 als lakunärer Hirninfarkt im Rahmen einer cerebralen Mikroangiopathie klassifiziert. Die Subgruppen atherothrombotisch und cardioembolisch wurden darüberhinaus als thrombembolische Schlaganfälle zusammengefaßt (n = 78) und der cerebralen Mikroangiopathie gegenübergestellt. Eine Aufstellung der pathogenetisch relevanten Hirninfarkursachen der thrombembolisch bedingten Hirninfarkte und des betroffenen Gefäßterritoriums aller Schlaganfälle werden in Tabelle 6 und Tabelle 7 aufgestellt.

Tabelle 5.

	thrombembolischer Hirninfarkt			cerebrale Mikroangiopathie (lakunär)	Kontroll- gruppe
	gesamt	athero- thrombotisch	cardio- embolisch		
Anzahl (n) (n = 117)	78	51	27	39	26
männlich (n) (n = 73)	49	32	17	24	17
weiblich (n) (n = 44)	29	19	10	15	9
Ratio männl. : weibl.	1,68 : 1	1,68 : 1	1,7 : 1	1,6 : 1	1,89 : 1
Alter (Mittelwert) (SD)	63 ±13	63 ±12	63 ±15	64 ±8	60 ±13
Alter (Median)	65	64,5	65	64	60
Alter / männlich (Median)	60	64	58	63	61
Alter / weiblich (Median)	68	65	72	65	59

Tabelle 6. relevante cardiale und arterielle Infarkursache

Anzahl (n)	thrombembolischer Hirninfarkt			cerebrale Mikroangiopathie (lakunär)
	gesamt	atherothrombotisch	cardioembolisch	
Vorhofflimmern / Absoluta	14	-	14	-
Akinesie / große Hypokinesie LV	5	-	5	-
Kunstherzklappe	1	-	1	-
Klappenauflagerungen / Thromben	2	-	2	-
Foramen ovale + rechts / links shunt	8	-	8	-
Plaques in der Aorta ascendens	10	10	-	-
▪ mit flottierenden Auflagerungen	2	2	-	-
große Plaques mit Ulcus ACI	6	6	-	-
große weiche Plaque ACI	6	6	-	-
Stenose 50 – 69 % ACI	5	5	-	-
Stenose 70 – 99 % ACI	7	7	-	-
Thrombus auf Atherosklerose ACI	8	8	-	-
▪ davon Verschuß	5	5	-	-
Thrombus ohne Atherosklerose ACI	-	-	3	-
Stenose / Thrombus A. vertebralis	4	3	1	-
Stenose / Thrombus A. basilaris	3	1	2	-
Stenose / Thrombus anderer intracanieller Arterien	14	10	2	-

Tabelle 7. betroffenes cerebrales Gefäßterritorium

Anzahl (n)	thrombembolischer Hirninfarkt			cerebrale Mikroangiopathie (lakunär)
	gesamt	atherothrombotisch	cardioembolisch	
A. cerebri media / cortical	39	26	13	-
▪ davon subtotal / total	6	3	3	-
A. cerebri media / striatocapsulär	10	7	3	26
A. cerebri anterior	3	2	1	-
A. cerebri posterior	17	9	8	-
A. choroidea anterior	1	1	-	-
Hirnstamm	5	-	5	13
Hirnstamm + Kleinhirn	2	1	1	-
Kleinhirn	7	6	1	-

Die Geschlechtsverteilung (siehe Tabelle 5) zwischen allen thrombembolischen-atherothrombotischen-, cardioembolischen- und lakunären Hirninfarkten sowie dem Kontrollkollektiv wies keine signifikanten Unterschiede auf (χ^2 (4) = 0,10054; $p = 0,99878$; χ^2 - Test). Auch in der Altersverteilung (siehe Tabelle 5) zwischen den vier Schlaganfallgruppen und dem Kontrollkollektiv ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (χ^2 (4) = 1,60434; $p = 0,8080$; Kruskal-Wallis

einfaktorielle-ANOVA). Dieses bestätigte sich auch im Vergleich der einzelnen Gruppen miteinander, wie in Tabelle 8 dargestellt. Männliche Patienten überwogen in allen untersuchten Gruppen. Frauen waren in den Schlaganfallgruppen im Median etwas älter als Männer, welches sich insbesondere in der Gruppe aller thrombembolischen und cardioembolischen Hirninfarkte zeigte.

Tabelle 8. Altersverteilung in den Gruppen

Wilcoxon Rangsummen Test (p - Wert)	thrombembolischer Hirninfarkt			cerebrale Mikroangiopathie (lakunär)	Kontrollgruppe
	gesamt	atherothrombotisch	cardioembolisch		
thrombembolischer Hirninfarkt gesamt		0,9155	0,8718	0,8237	0,3106
▪ atherothrombotischer Hirninfarkt			0,8171	0,8036	0,3510
▪ cardioembolischer Hirninfarkt				0,9168	0,3880
lakunärer Hirninfarkt / Mikroangiopathie					0,1694

Bei den in Graphik 2 dargestellten cerebrovasculären Risikofaktoren ergaben sich lediglich im Vergleich über alle Schlaganfallgruppen für die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern ($p = 0,0001$) und den arteriellen Hypertonus ($p = 0,01198$; χ^2 - Test) signifikante Unterschiede in der Häufigkeit, aber nicht für Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie (HLP), Nikotinkonsum, Adipositas, frühere TIA / Schlaganfälle und Koronare Herzkrankheit (siehe Tabelle 9).

Die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern war ein obligatorisches Ausschlusskriterium für die Hirninfarktsubtypen "atherothrombotisch" und "lakunär", so dass hierdurch die statistische Signifikanz im Vergleich zur Gruppe "cardioembolisch" und "thrombembolisch" ($p = < 0,05$ einfaktorielle ANOVA, Student-Newman-Keuls-Test) bedingt ist. Da die cardioembolischen Hirninfarkte auch in der Gesamtgruppe "thrombembolisch", berücksichtigt wurden, wirkte sich der Unterschied auch dieser Gruppe statistisch signifikant aus. Der signifikante Unterschied für die arterielle Hypertonie betraf die lakunären Hirninfarkte im Rahmen der cerebralen Mikroangiopathie im Vergleich zu allen anderen Schlaganfallgruppen ($p = < 0,05$ einfaktorielle ANOVA, Student-Newman-Keuls-

Test). Die arterielle Hypertonus ist als herausragender Risikofaktor für die cerebrale Mikroangiopathie bereits seit längerem etabliert, so dass in Anbetracht der sonst nicht signifikant unterschiedlichen Häufigkeiten anderer cerebrovaskulärer Risikofaktoren keine multivariate Regressionsanalyse erfolgte.

Graphik 2. Verteilung cerebrovaskulärer Risikofaktoren

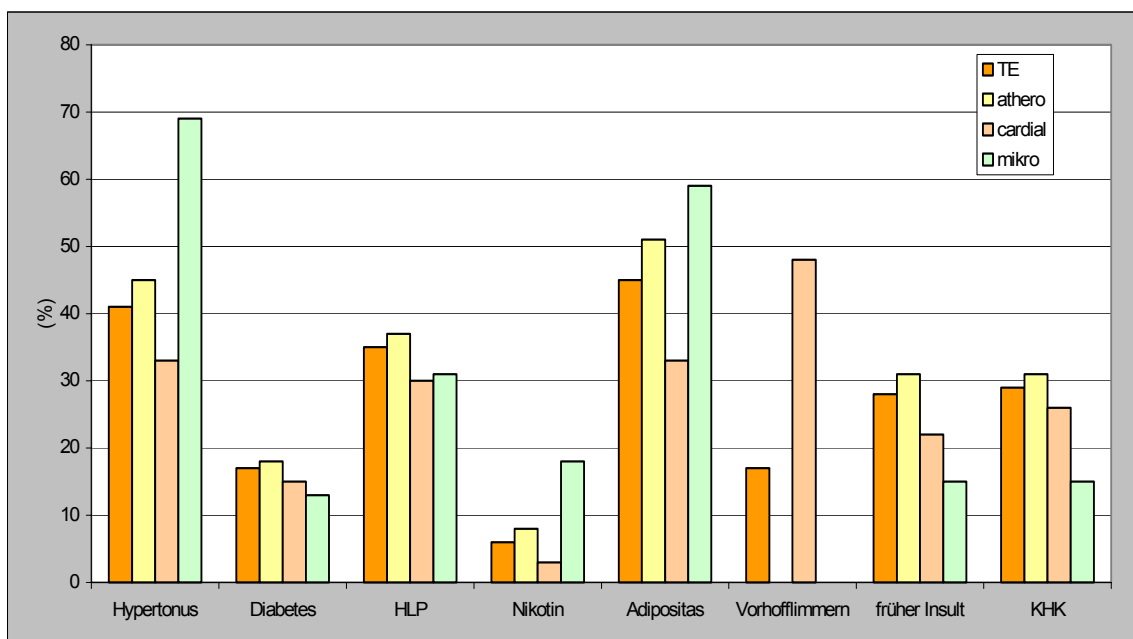


Tabelle 9. cerebrovaskuläre Risikofaktoren

Anzahl (%)	thrombembolischer Hirninfarkt			cerebrale Mikro. (lakunär)	χ^2 - Test / p - Wert
	gesamt	athero-thrombotisch	cardio-embolisch		
Hypertonus	41	45	33	69	$(\chi^2 (3) = 10,95427; p = 0,01198)$
Diabetes mellitus	17	18	15	13	$(\chi^2 (3) = 0,45112; p = 0,92949)$
HLP	35	37	30	31	$(\chi^2 (3) = 4,69114; p = 0,19586)$
Nikotin	6	8	3	18	$(\chi^2 (3) = 0,66457; p = 0,88150)$
Adipositas	45	51	33	59	$(\chi^2 (3) = 5,59988; p = 0,13279)$
Vorhofflimmern	17	0	48	0	$(\chi^2 (3) = 42,91667; p = 0,0001)$
früher Insult	28	31	22	15	$(\chi^2 (3) = 3,46491; p = 0,32534)$
KHK	29	31	26	15	$(\chi^2 (3) = 3,44089; p = 0,32851)$

Die Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Gerinnungsdiagnostik. Alle Schlaganfallgruppen zeigten im Median erhöhte Faktor VIII:c Plasma Aktivitäten gegenüber dem oberen normalen Referenzbereich von 150 %. Der höchste Wert von 685 % wurde bei einem Patienten mit einem cardioembolischen Infarkt gemessen.

Im Median fanden sich deutlich höhere Faktor VIII:c Plasma Aktivitäten bei Patienten mit atherothrombotischen Hirninfarkten (Median 211 %, range 79-402 %), cardioembolischen Hirninfarkten (Median 240 %, range 112-685 %) und allen thrombembolischen Schlaganfällen (Median 224 %, range 79-685 %) im Vergleich zu Patienten mit lakunären Infarkten im Rahmen einer cerebralen Mikroangiopathie (Median 158 %, range 90-245 %) und zum gefäßgesunden Kontrollkollektiv (Median 134 %, range 88-189 %), dargestellt in Graphik 3. Diese Unterschiede waren im Vergleich über alle Gruppen statistisch signifikant (χ^2 (4) = 70,6639; $p = 0,0001$; Kruskal-Wallis einfaktorische ANOVA), und bestätigten sich auch im Vergleich der einzelnen Gruppen miteinander (siehe Tabelle 11, Wilcoxon Rangsummen-Test für nicht parametrisch verteilte Daten).

Auch zwischen lakunären Hirninfarkten und dem Kontrollkollektiv einerseits ($p = 0,0467$) und atherothrombotischen und cardio-embolischen Hirninfarkten andererseits ($p = 0,038$) ergaben sich ein signifikante Unterschiede in der Faktor VIII:c Plasma Aktivität.

Weibliche Patienten wiesen in der Gruppe der thrombembolischen Schlaganfälle, einschließlich der Untergruppen "atherothrombotisch" und "cardioembolisch" sowie in der Kontrollgruppe etwas höhere Faktor VIII:c Werte auf, nicht jedoch in der Gruppe der lakunären Infarkte. Ohne Berücksichtigung der Schlaganfallsgruppen korrelierte die Faktor VIII:c Aktivität nicht mit dem Alter ($r_s = 0,0949$; $n = 117$; $p = 0,402$; Korrelationskoeffizient nach Spearman). Dieses galt ebenso für die Kontrollgruppe ($r_s = 0,0565$; $n = 26$; $p = 0,784$).

Tabelle 10. Übersicht der Resultate der Gerinnungsdiagnostik

	thrombembolischer Hirninfarkt			cerebrale Mikroangiopathie (lakunär)	Kontrollgruppe
	gesamt	atherothrombotisch	cardioembolisch		
Faktor VIII:c % (Median)	224	211	240	158	134
Faktor VIII:c % (min - max)	79 - 685	79 - 402	112 - 685	90 - 245	88 - 189
Faktor VIII:c % männlich (Median)	212	199	240	161	125
Faktor VIII:c % weiblich (Median)	238	215	257	152	150
Fibrinogen mg/dl (Median)	347	341	358	315	273
Fibrinogen mg/dl (min - max)	210 - 661	210 - 661	229 - 590	209 - 637	161 - 517
von-Willebrand Aktivität % (n) (Median) (Mittelwert)	(41) 200 178	(30) 200 176	(11) 200 184	(22) 112 119	n.u.
von-Willebrand Aktivität % (min - max)	56 - 350	56 - 280	56 - 350	56 - 280	112-200

Graphik 3. Vergleich der Verteilung der Faktor VIII:c Werte

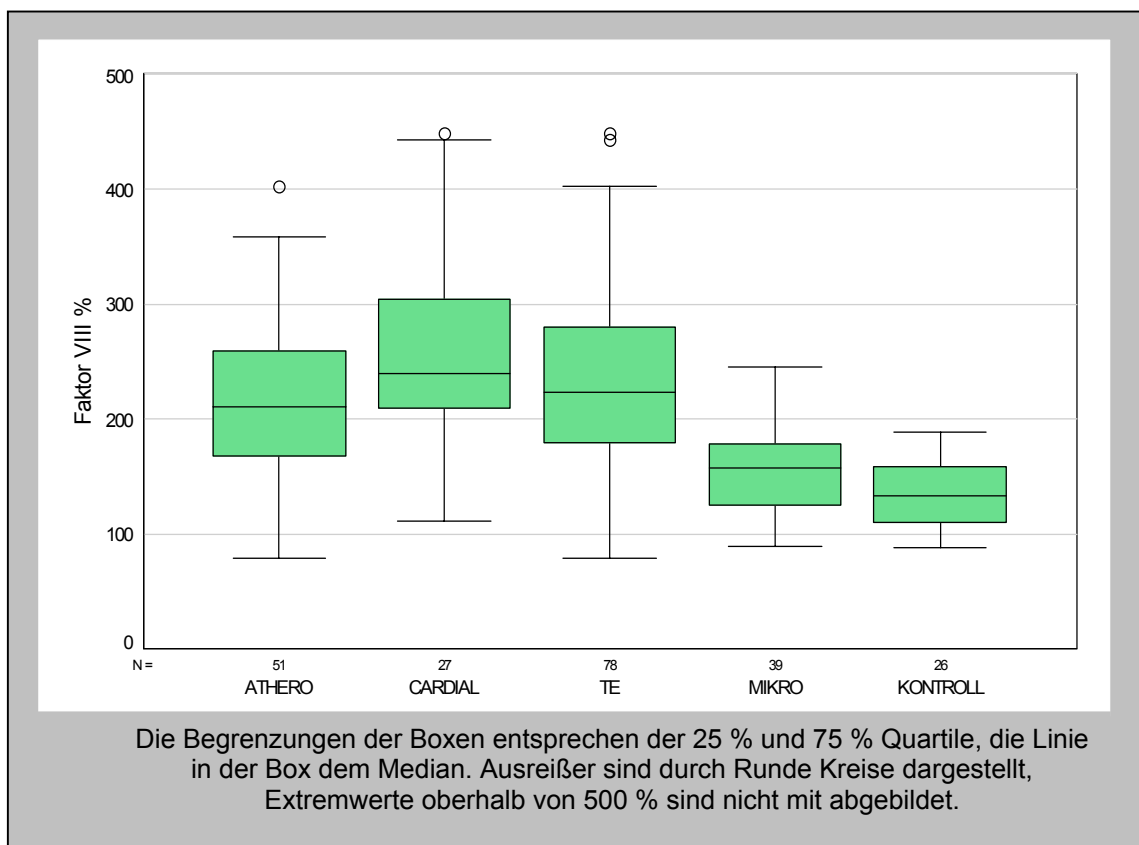


Tabelle 11. Faktor VIII:c

Wilcoxon-Rangsummen-Test (p - Wert)	thrombembolischer Hirninfarkt			cerebrale Mikroangiopathie (lakunär)	Kontrollgruppe
	gesamt	athero-thrombotisch	cardio-embolisch		
Thrombembolischer Hirninfarkt gesamt		0,34 (n.s)	0,147 (n.s.)	0,0001	0,0001
▪ atherothrombotischer Hirninfarkt			0,038	0,0001	0,0001
▪ cardioembolischer Hirninfarkt				0,0001	0,0001
lakunärer Hirninfarkt / Mikroangiopathie					0,0467

Bei einer kleineren, aber repräsentativen Stichprobe von insgesamt 23 Patienten, davon atherothrombotisch (n = 8), cardioembolisch (n = 9) und lakunär (n = 6), erfolgten Mehrfachbestimmungen der Faktor VIII:c Aktivität. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Mittelwertvergleichen (t-test für gepaarte Stichproben) der Messungen bei Aufnahme, nach 2-3 und 5-6 Wochen (siehe Tabelle 12). Bei im wesentlich unveränderter Faktor VIII:c Aktivität im Vergleich zur Aufnahme und nach 2-3 Wochen sank diese im Vergleich zur Aufnahme nach 5-6 Wochen und im Vergleich von 2-3 Wochen nach 5-6 Wochen allerdings tendenziell ab. Anzumerken ist jedoch, dass es sich um nur kleine Gruppen gehandelt hat.

Tabelle 12. Mehrfachbestimmung der Faktor VIII:c Aktivität

	(n)	Mittelwert (%)	Median (%)	min - max (%)	t-test für gepaarte Stichproben
Aufnahme → 2-3 Wochen	18	215 209	182 209	115 - 476 118 - 354	(t (17) = 0,30; p = 0,767) (95% CI -37,10; 49,43)
Aufnahme → 5-6 Wochen	10	302 253	279 244	160 - 517 135 - 443	(t (9) = 1,38; p = 0,200) (95% CI -31,76; 131,36)
2-3 Wochen → 5-6 Wochen	6	240 205	221 203	182 - 354 135 - 300	(t (5) = 0,99; p = 0,370) (95% CI -55,76; 125,09)

Zwischen der Faktor VIII:c Plasma Aktivität und Fibrinogen bestand unabhängig vom Schlaganfallsubtyp eine schwache positive Korrelation ($r_s = 0,3921$; $n = 117$; $p = 0,0001$). Diese war noch deutlicher für F VIII:c und die von-Willebrand Aktivität ($r_s = 0,6688$; $n = 63$; $p = 0,0001$ Korrelationskoeffizient nach Spearman). Auch unter Berücksichtigung der Schlaganfallsubtypen bestand zwischen der Faktor VIII:c Plasma Aktivität und Fibrinogen sowie der Faktor VIII:c Plasma Aktivität und der von-Willebrand Aktivität eine positive Korrelation (siehe Tabelle 13, Spearman's Rang-Korrelationskoeffizient). Am stärksten war diese für Faktor VIII:c / Fibrinogen in der Gruppe "cardioembolisch" ($r_s = 0,6525$) und für Faktor VIII:c / von-Willebrand Aktivität in der Gruppe "cerebrale Mikroangiopathie" ($r_s = 0,6775$). Die schwächste positive Korrelation für Faktor VIII:c / Fibrinogen in der Gruppe "atherothrombotisch" ($r_s = 0,3254$) und "cerebrale Mikroangiopathie" ($r_s = 0,3305$). Eine nur begrenzte Aussage, ließ sich für die positive Korrelation Faktor VIII:c / Fibrinogen in der Kontrollgruppe aufgrund des niedrigem Signifikanzniveaus treffen. Für die von-Willebrand Aktivität lagen zu wenig Daten in der Kontrollgruppe vor.

Tabelle 13. Korrelation von F VIII:c zu Fibrinogen und von-Willebrand Aktivität

Korrelationskoeffizient nach Spearman (r_s)	thrombembolischer Hirninfarkt			cerebrale Mikroangiopathie (lakunär)	Kontrollgruppe
	gesamt	athero-thrombotisch	cardio-embolisch		
<i>F VIII:c / Fibrinogen</i>					
(r_s)	0,4348	0,3254	0,6525	0,3305	0,2646
(n)	(78)	(51)	(27)	(39)	(26)
Signifikanzniveau ($p=$)	0,0001	0,020	0,0001	0,040	0,191
<i>F VIII:c / vW-Aktivität</i>					
(r_s)	0,4697	0,4585	0,5334	0,6775	n.u.
(n)	(41)	(30)	(11)	(22)	
Signifikanzniveau ($p=$)	0,002	0,011	0,091	0,001	

Die Fibrinogen Werte (siehe Tabelle 10) waren in der Gruppe der lakunären Infarkte niedriger, als in den anderen Schlaganfallgruppen, welches statistisch aber nicht signifikant war (siehe Tabelle 14). Signifikanten Unterschiede, ergaben sich aber für die Fibrinogen Werten aller Hirninfarkte im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,0001$ für atherothrombotisch, cardioembolisch und

gesamt-thrombembolisch, $p = 0,0029$ für lakunär; Wilcoxon-Rangsummen-Test für nicht parametrisch verteilte Daten).

Tabelle 14. Fibrinogen

Wilcoxon-Rangsummen Test (p - Wert)	thrombembolischer Hirninfarkt			cerebrale Mikroangiopathie (lakunär)	Kontrollgruppe
	gesamt	athero-thrombotisch	cardio-embolisch		
thrombembolischer Hirninfarkt gesamt		0,7781 (n.s.)	0,6679 (n.s.)	0,1373 (n.s.)	0,0001
▪ atherothrombotischer Hirninfarkt			0,5389 (n.s.)	0,2734 (n.s.)	0,0001
▪ cardioembolischer Hirninfarkt				0,1101 (n.s.)	0,0001
lakunärer Hirninfarkt / Mikroangiopathie					0,0029

Für die von-Willebrand Aktivität (siehe Tabelle 15) ergab sich zwischen den atherothrombotischen-, cardioembolischen- und gesamt-thrombembolischen Hirninfarkten einerseits und lakunären Hirninfarkten andererseits ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0049$, $p = 0,0139$ und $p = 0,008$). Ein Vergleich zur Kontrollgruppe erfolgte nicht, da in dieser die von-Willebrand Aktivität nicht regelhaft untersucht wurde.

Tabelle 15. von-Willebrand Aktivität

Wilcoxon-Rangsummen Test (p - Wert)	thrombembolischer Hirninfarkt			cerebrale Mikroangiopathie (lakunär)	Kontrollgruppe
	gesamt	athero-thrombotisch	cardio-embolisch		
thrombembolischer Hirninfarkt gesamt		0,9480 (n.s.)	0,9003 (n.s.)	0,008	-
▪ atherothrombotischer Hirninfarkt			0,8692 (n.s.)	0,0049	-
▪ cardioembolischer Hirninfarkt				0,0139	-
lakunärer Hirninfarkt / Mikroangiopathie					-

Der höchste Faktor VIII:c Wert der Kontrollgruppe (ohne cerebro- oder kardiovaskuläre Erkrankung, Lebererkrankung oder entzündlichen Prozeß) betrug 189 % und lag damit unterhalb eines auch in der einschlägigen Literatur [85,124,157] gebräuchlichen oberen Grenzwertes der Faktor VIII:c Plasma

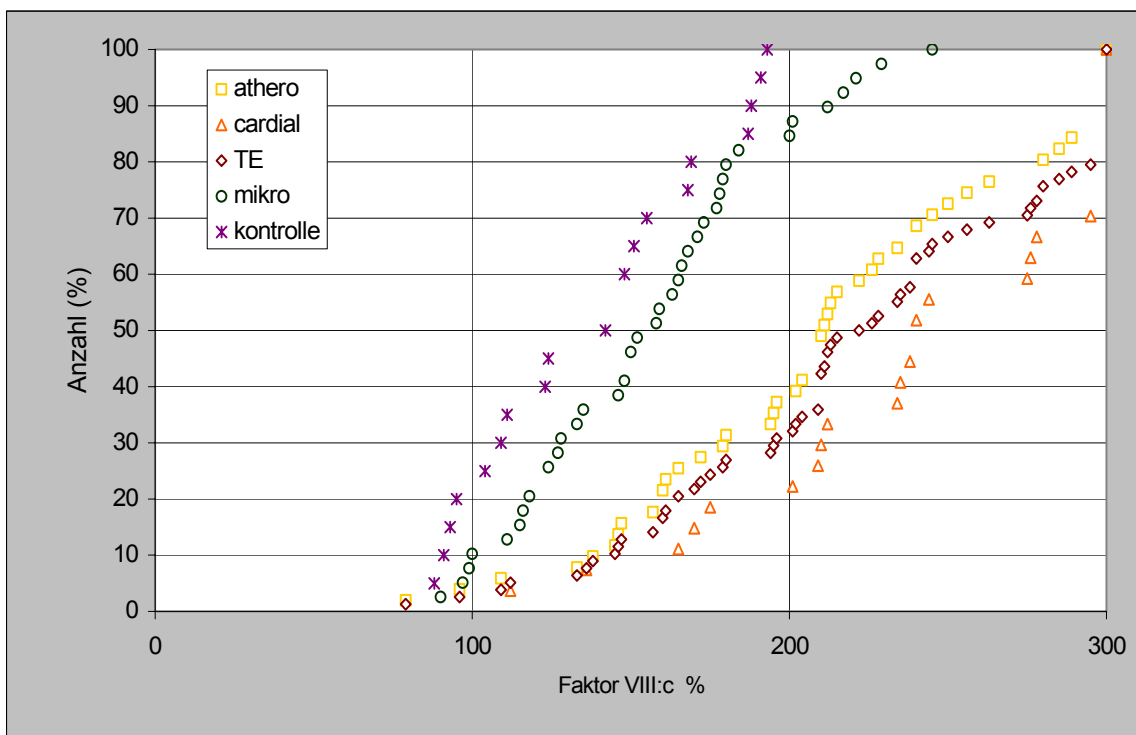
Aktivität von 200 % für eine "gesunde" Normalpopulation. Daraus ergibt sich für die Beurteilung der Häufigkeiten der Faktor VIII:c Werte in den einzelnen Schlaganfallgruppen, dass mehr als 80 % der Werte in der Gruppe "lakunärer Infarkt bei cerebraler Mikroangiopathie" unterhalb von 200 % liegen, aber in den verschiedenen Gruppen der thrombembolischen Hirninfarkte $\frac{2}{3}$ - $\frac{4}{5}$ der Fälle oberhalb dieses Grenzwertes liegen (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16. Faktor VIII:c Verteilung im Bezug auf den Indexwert 200 %

Anzahl in (%)	thrombembolischer Hirninfarkt			cerebrale Mikroangiopathie (lakunär)	Kontrollgruppe
	gesamt	atherothrombotisch	cardioembolisch		
▪ kleiner gleich 199 %	32	37	19	82	100
▪ größer gleich 200 %	68	63	81	18	0

Veranschaulicht wird dieses Verhältnis sowie die Verteilung der Faktor VIII:c Werte in der folgenden graphischen Darstellung (Graphik 4). Faktor VIII:c Werte oberhalb von 300 % wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

Graphik 4. Faktor VIII:c Verteilung im Bezug auf den Indexwert 200 %



Diskussion

Die Resultate dieser Arbeit zeigen, dass Patienten mit thromboembolischen Hirninfarkten, und zwar sowohl atherothrombotisch bedingten, als auch cardioembolisch bedingten Hirninfarkten, signifikant höhere Faktor VIII:c Plasma Aktivitäten (F VIII:c) aufweisen, als Patienten mit lakunären Hirninfarkten im Rahmen einer cerebralen Mikroangiopathie. Dieses trifft insbesondere auch im Vergleich zu einem gefäßgesunden Kontrollkollektiv zu.

Zwischen den Schlaganfallgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede etablierter Risikofaktoren für den Schlaganfall [9,22,133,136,163], wie Alter, Diabetes mellitus [35], Hypercholesterinämie [74,98], Adipositas [1,128,142], Nikotinkonsum [73,84,161], Koronare Herzkrankheit und früher erlittener cerebraler Ischämie. Lediglich die arterielle Hypertonie war mit 69 % bei Patienten mit einer cerebralen Mikroangiopathie signifikant häufiger, als bei nicht lakunären Hirninfarkten. Dieses wurde ebenfalls in anderen Untersuchungen [9,27,30,36,76,100,111,137] berichtet, wo die Häufigkeit der arteriellen Hypertonie bei Patienten mit cerebraler Mikroangiopathie zwischen 63 - 81 % angegeben wurde und signifikant über der von anderen Schlaganfallsubtypen lag. Dieses deutet darauf hin, dass die arterielle Hypertonie ein unabhängiger Risikofaktor der cerebralen Mikroangiopathie ist, wohingegen die Angaben über die anderen genannten Risikofaktoren im Hinblick auf verschiedene Infarktsubtypen uneinheitlich sind oder keine sicheren Unterschiede aufweisen.

Anders verhält es sich für die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Hier konnte in mehreren großen Studien gezeigt werden [117,144,162,166], dass nach Korrektur weiterer Risikofaktoren unbehandeltes Vorhofflimmern mit einem deutlich erhöhten Risiko für einen cardioembolischen Schlaganfall einher geht. Aufgründessen stellte das Vorhofflimmern in dieser Untersuchung ein Ausschlusskriterium für alle anderen nicht cardioembolischen Hirninfarktsubtypen dar und war deshalb zu diesen statistisch signifikant unterschiedlich.

Mehrere große epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Faktor VIII:c Plasma Aktivität durch verschiedene andere Faktoren, wie

Lebensalter, weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Übergewicht, Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor beeinflusst werden kann. [6,11,12,39,43,47,124,151]. In Übereinstimmung mit diesen Arbeiten, konnte in den Schlaganfallsgruppen eine leichte Abhängigkeit von Faktor VIII mit zunehmendem Lebensalter festgestellt werden. Allerdings bestätigte sich dieser Trend in der Korrelation für alle Patienten ohne Berücksichtigung der Subgruppen nicht. Auch in der Kontrollgruppe zeigte sich keine altersabhängige Korrelation von Faktor VIII:c. Ursächlich hierfür könnte die geringe Fallzahl, verglichen mit den zahlreichen Probanden in großen epidemiologischen Studien sein. Weibliche Patienten wiesen zumindest in der Kontrollgruppe und der Gruppe der thrombembolischen Hirninfarkte (respektive atherothrombotisch und cardioembolisch) etwas höhere Faktor VIII Werte auf, welches allerdings bei letzterer auch ein Effekt des höheren Lebensalters der weiblichen Patienten sein könnte. Patienten der Kontrollgruppe durften keine oben erwähnten Risikofaktoren haben, so dass sich im Hinblick auf den Diabetes mellitus und das Übergewicht ein signifikanter Unterschied zu allen Schlaganfallgruppen ergibt. Für Faktor VIII:c, Fibrinogen und die von-Willebrand Aktivität zeigte sich in Anlehnung epidemiologischen Daten ebenfalls eine positive Korrelation mit und ohne Berücksichtigung der verschiedenen Schlaganfallsgruppen.

Die Einteilung in die verschiedenen Infarktsubtypen erfolgte vor dem Hintergrund, dass diesen unterschiedliche Pathomechanismen zu Grunde liegen. Klinisches Instrumentarium hierfür waren die einfach anzuwendenden und gut validierten amerikanischen TOAST Kriterien [2], die fünf verschiedene Kategorien unterschieden. (mikrovaskuläre Verschlüsse / Lakunen, Arteriosklerose der großen hirnversorgenden Arterien, cardiale Embolie, sowie Schlaganfälle anderer Ursache und Schlaganfälle unklarer Ursache). Die beiden ersten TOAST Kategorien wurden entsprechend den oben genannten Ausführungen (siehe Material und Methoden) für diese Untersuchung modifiziert, um sichere Ergebnisse zur Unterscheidung der Schlaganfallursache zu erzielen und um den umfangreichen Daten über die obligatorisch durchgeführte cerebrale Bildgebung, den neurosonographischen und cardiologischen Befunden Rechnung zu tragen.

Lakunäre Infarkte im engen Sinne sind Folge einer Okklusionen der tiefen, perforierenden Arterien der Stammganglien, des supratentoriellen Marklagers und des Hirnstamms. Der Gefäßverschluß kann entweder durch Lipohyalinose mit der Verdickung der Gefäßwände oder durch Mikroatherome, vorzugsweise in den Teilungs - und Abgangsstellen der kleinen Arterien bedingt sein. Letztere führen eher zur Entwicklung von einzelnen, maximal 1,5 cm durchmessenden, subcorticalen Infarkten (Lakunen), wohingegen Patienten mit Lipohyalinose multiple, häufig asymptomatische Lakunen aufweisen [14,30,36,51-53].

Neben dieser, vor allem mit der arteriellen Hypertonie (siehe oben) vergesellschafteten Form der cerebralen Mikroangiopathie, haben mehrere Untersuchungen zeigen können, dass kleinere subcorticale Infarkte auch embolischer Genese, z.B. ausgehend von arteriellen oder cardialen Thrombemboliequellen sein können [29,63,76,100,103,105,137]. Dieses Erkenntnis führte dazu, dass Patienten mit einem kleinen (< 1,5 cm Durchmesser) subcorticalen Infarkt und Hinweisen auf eine arterielle oder cardiale Emboliequelle in dieser Untersuchung ebenso ausgeschlossen wurden, wie auch Erkrankungen, die sich unter dem Bild einer cerebralen Mikroangiopathie in der Bildgebung darstellen können (Polycythämie, essentielle Thrombozytose, Antiphospholipid-Antiköpersyndrom, cerebrale Vaskulitis). Um eine sicherere Unterscheidung zwischen lakunären und nicht lakunären Hirninfarkten treffen zu können, wurde dieses Vorgehen im Hinblick auf evtl. Emboliequellen auch für andere Stroke Daten Banken empfohlen [38].

Als weitere Ergänzung zu den original TOAST Kriterien wurden die im MR sehr viel besser darstellbarer Veränderungen einer feinfleckigen paar - und periventrikulären Leukaraiose, als Kriterium für das Vorliegen einer cerebralen Mikroangiopathie gewertet. Patienten mit derartigen bildmorphologischen Veränderungen weisen signifikant häufiger lakunäre Infarkte auf, als andere Hirninfarktsubtypen [160].

Atherothrombotische Hirninfarkte entstehen in Folge einer Thrombose oder arterio-arteriellen Embolie auf dem Boden atherosklerotischer Plaques größerer hirnversorgender extra - oder intracranieller Gefäße (cerebrale Makroangiopathie). Dieser Pathomechanismus kann entweder durch Progression der Plaques zu Stenosen der Gefäße führen oder es kommt auf diesen, durch

Aktivierung des korpuskulären und plasmatischen Gerinnung zur Bildung von Thromben. Diese können einerseits zu lokalen Lumeneinengungen - und Verschlüssen oder aber über arterio-arterielle Thrombembolien zu Verschlüssen nachgeschalteter Arterien führen. Die TOAST-Kriterien wurden im Hinblick auf die zur Verfügung stehenden detaillierten Befunde der farbcodierten Duplexsonographie, der MR-Tomographie und MR-Angiographie erweitert und sind oben ausführlich dargestellt (siehe Material und Methoden). Insbesondere konnte in dieser Untersuchung die Plaquesmorphologie [13,34,60,62,65,120,123,135,168], Plaqueslokalisierung im Aortenbogen [8] und bildmorphologische Infarktsubtypisierung [58,75,130,131] als differentialdiagnostisches Kriterium mit herangezogen werden.

Im Gegensatz zu den Orginalkriterien wurden hämodynamisch bedingte Hirninfarkte, die eine besondere Form des arteriosklerotischen, makroangiopathischen Hirninfarktes darstellen, ausgeschlossen. Definitionsgemäß handelt es sich nach bildmorphologischen Kriterien entweder um Hirninfarkte im Bereich der Grenzzonen der drei großen supratentoriellen Gefäßterritorien oder um Endstrominfarkte der langen penetrierenden Arterien im supratentoriellen Marklager. Diese Infarkte entstehen durch Fernwirkungen extracranieller hochgradiger Stenosen oder Verschlüsse der Aa. Carotis communis und interna, auf dem Boden atherosklerotischer Gefäßwandläsionen, werden aber durch einen Abfall des Perfusionsdruckes und nicht durch arterielle Thrombembolien bedingt [24,130,156].

Die Kriterien für cardioembolische Hirninfarkte sind unverändert übernommen worden, wobei hervorzuheben ist, dass der routinemäßige Einsatz des transthorakalen Herzechos und in 50 % der Fälle auch des transösophagealen Herzechos zum Nachweis einer cardialen Emboliequelle (siehe Tabelle 2) die Sicherheit der Hirninfarktursache deutlich gesteigert. Insbesondere die transösophageale Herzechocardiographie ist methodisch dem Nachweis von Emboliequellen im linken Vorhof, der linken Herzkammer, aber auch dem Nachweis von Plaques in der Aorta ascendens, der transthorakalen Echocardiographie überlegen [44,108].

Anhand der, für diese Untersuchung modifizierten TOAST Kriterien, gelang es ein größtmögliches Maß an Sicherheit der Infarktsubtypisierung zu erreichen, welches aufgrund des diagnostischen und apparativen Aufwands nur für eine limitierte Anzahl von Patienten möglich war.

Diese Voraussetzung konnte in der Neurologischen Abteilung des AK St. Georg erfüllt werden. Die prospektive Datenerhebung erfolgte mittels der Stroke Daten Bank der Neurologischen Abteilung des AK St. Georg. Innerhalb eines Zeitraums von 24 Monaten wurden 208 Patienten mit akuten Hirninfarkten erfaßt, die standardisiert und auf die Faktor VIII:c – Aktivität hin untersucht wurden. Letztlich konnten 117 (56%) Patienten in die vorgestellte Untersuchung eingeschlossen werden.

Nach Literatursauswertung aller zwischen 1980 – 1994 veröffentlichten Stroke Daten Banken [32] werden bestimmte Kriterien empfohlen, die eine Stroke Daten Bank aufweisen sollte. Als wichtigste Voraussetzung wird die regelhafte Bilddiagnostik des Neurocraniums empfohlen, um zwischen Blutung und Infarkt sowie anderen differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Erkrankungen des Gehirns unterscheiden zu können. Darüber hinaus sollte in jedem Fall eine Unterscheidung des Infarktsubtypus, anhand bildmorphologischer Kriterien sowie neurosonographischer und cardiologischer Befunde erfolgen. Desweiteren sollte neben der Sammlung möglichst vieler Daten eine prospektive Datenerhebung erfolgen. Stroke Daten Banken die diese Kriterien erfüllen sind z.B. „The Lausanne Stroke Registry“ (CCT 100%) und „The Pilot Stroke Data Bank“, NINCDS (CCT 90%).

Im Vergleich mit anderen Stroke Daten Banken unterscheidet sich die der Neurologischen Abteilung dahingehend, dass es sich um eine abteilungsbezogenen Datenbank handelt. Schlaganfallpatienten aus anderen Abteilungen z.B. Allgemeine Innere Medizin und Kardiologie wurden nicht berücksichtigt, da diese nicht die gleiche standardisierte Diagnostik im Hinblick auf die zu untersuchenden Kriterien erhielten. Hingegen wurden alle Patienten in die Datenbank aufgenommen, die initial in der medizinischen Aufnahme oder Intensivstation von Neurologen betreut und anschließend in die neurologische Abteilung übernommen wurden. Die Schlaganfallpatienten rekrutierten sich fast

ausnahmslos aus dem regionalen Einzugsgebiet des Krankenhauses. Ein Vergleich mit anderen Stroke Daten Banken [25,47,96,116,122], bei denen ebenfalls nach atherothrombotisch bedingten (arteriosklerotisch, Makroangiopathie), cardioembolisch bedingten und mikroangiopathisch bedingten (lakunär) Hirninfarkten unterschieden wurde zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17. Stroke Daten Banken im Vergleich (Anzahl in %)

	Eigene	Hisayama	Rochester	Lausanne	Pilot	Alabama	Austin	Harvard
Jahr	1997	2000	1989	1988	1984	1984	1983	1978
Patienten (n)	208	298	442	1000	809	151	616	649
athero-thrombotisch	27	21	17	43	21	48*	32	36
cardio-embolisch	15	19	30	20	25	28	8	33
Mikroangiopathie	20	56	16	15	12	13	21	20
andere / unklare Ursache	38	4	37	11	30	2	33	0
Hirnblutungen	0	0	0	11	12	9	6	11

* einschließlich unklarer Fälle

Die zum Teil deutliche Schwankungsbreite in der Verteilung der Hirninfarktsubtypen ergibt sich zum einen aus Unterschieden in den Fallzahlen, Unterschieden in der ethnischen Zugehörigkeit und vor allem aufgrund des unterschiedlich gebräuchlichen Einsatzes von bildgebenden, neurosonographischen und cardiologischen Untersuchungen, gerade in älteren Studien.

Anhand der für diese Untersuchung modifizierten, strengeren TOAST Kriterien und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der obligatorisch durchgeführten neuroradiologischen, neurosonographischen und kardiologischen Diagnostik war es dennoch häufig nicht möglich, einen Hirninfarkt sicher zu klassifizieren. Deshalb ergab sich eine verhältnismäßig hohe Anzahl von Patienten mit anderen (n = 15) und unklaren (n = 65) Hirninfarktursachen, in der sich z.B. alle Patienten mit nebeneinander konkurrierenden Pathomechanismen wiederfinden. Dieses restriktive Auswahlverfahren führte andererseits zu einem hohem Maß an

Sicherheit und Zuverlässigkeit, in der Klassifizierung der atherothrombotischen, cardioembolischen und mikroangiopathischen Schlaganfallssubtypen.

Die Anwendung dieser modifizierten TOAST Kriterien stellt sich insbesondere im Vergleich zur Untersuchung von Catto et al. [37] als Vorteil dar. In dieser bisher einzigen publizierten Studie, in der die F VIII:c und von-Willebrand-Faktor bei 171 Patienten mit makro - und mikroangiopathischen cerebralen Prozessen in der Akutphase und Rekonvaleszenzphase nach 3 und 6 Monaten verglichen wurde, kam die Klassifikation des OCSP (Oxford Community Stroke Project) [15] zur Anwendung. Hierbei werden 4 Infarktsutypen nach dem klinischen Syndrom, Risikofaktoren, EKG und CCT-Befund unterschieden. Neurosonographische und echocardiographische Befunde werden nicht herangezogen. (LACI = Lacunar Infarcts, TACI = Total Anterior Circulation Infarcts, PACI = Partial Anterior Circulation Infarcts, POCI = Posterior Circulation Infarcts). Dabei entsprechen TACI und PACI corticalen Hirninfarkten im Rahmen einer atherosklerotischen Makroangiopathie und wurden lakunären Infarkten (LACI) gegenübergestellt. Eine Unterscheidung hinsichtlich der Pathogenese "atherothrombotisch", "arteriell-thrombembolisch" oder "cardioembolisch" wird nicht getroffen. POCI entsprechen alle Hirninfarkte im hinteren Stromkreislauf, ohne dass hier eine pathogenetische Einteilung hinsichtlich "lakunär", "atherothrombotisch", "arteriell-thrombembolisch" oder "cardioembolisch" erfolgte, welches in Anbetracht der ausschließlichen Anwendung von CCT und fehlenden MR-Untersuchungen in diesem Fall auch nachvollziehbar erscheint.

Zwar konnten Catto et al. feststellen, dass sowohl von-Willebrand-Faktor, als auch Faktor VIII:c bei lakunären Hirninfarkten sowohl in der Akutphase und in der Rekonvaleszenzphase niedriger sind, als bei makroangiopathischen - corticalen Hirninfarkten, aber die Anwendung der OCSP-Kriterien läßt eine sichere Unterscheidung der Infarktsubtypen nicht zu und gibt keinen verlässlichen Aufschluß über deren Pathogenese.

Neben den unbedingten Vorteilen, die sich aus der Anwendung der modifizierten TOAST-Kriterien im Vergleich zu den OCSP-Kriterien ergeben, ist vor allem der hohe Prozentsatz von cranialen MR - Untersuchungen, einschließlich MR –

Angiographie der intracraniellen Arterien, sowie die regelhafte Durchführung der farbcodierten Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien und Echocardiographie, davon 50 % transoesophageale Untersuchungen bei den eigenen 117 Patienten in dieser Arbeit herauszustellen.

Desweiteren wurde hier berücksichtigt, dass Faktor VIII ein Akut-Phase Protein ist [21,72]. Um eine unspezifische Faktor VIII:c Plasma Erhöhung durch eine Akutphase Reaktion zu auszuschließen, wie dieses in der Frühphase bei Hirninfarkten anzunehmen ist, wurde bei allen eingeschlossenen 117 Patienten das C-reaktive Protein (CRP) bestimmt. CRP stellt einen sensitiven Marker entzündlicher - und Akutphase Reaktionen dar und korreliert positiv mit Faktor VIII:c [81]. Alle Patienten mit erhöhten CRP Werten wurden ausgeschlossen, darüberhinaus erfolgte die Faktor VIII:c Bestimmung bei allen Patienten frühesten 2 Wochen nach dem Schlaganfallereignis.

Diese Ausführungen machen deutlich, dass die in der eigenen Arbeit zugrunde gelegten strengen Kriterien an die Definition der drei relevanten Schlaganfallsubtypen in der Arbeit von Catto et al. nicht erreicht werden. Für eine sichere Unterteilung in lakunäre-, atherothrombotische - und cardioembolische Hirninfarkte, und den sich daran anschließenden Fragestellungen im Zusammenhang mit hämostasiologisch relevanten und evtl. pathogenetisch bedeutsamen Unterschieden sind diese Kriterien aber unerlässlich.

Dass sich zwischen lakunären - mikroangiopathischen und atherothrombotisch - makroangiopathischen Hirninfarkten Unterschiede in hämostasiologischen Parametern finden, haben neben Catto et al. auch andere Arbeitsgruppen für weitere Gerinnungsfaktoren, als Faktor VIII:c zeigen können. Giroud et al. [64] fanden signifikant erhöhte Werte für von-Willebrand-Faktor und Fibrinogen bei Patienten mit atherothrombotischen-corticalen Infarkten im Vergleich zu lakunären-subcorticalen Infarkten. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in weiteren Arbeiten für D-Dimere, Fibrinopeptid A, Thrombin-Antithrombin-Komplex, AT III, Protein C und S, t-PA, PAI [7,50,54,146,158,165], als Hinweis auf eine Gerinnungsaktivierung in der akuten Phase. Diese letztgenannten Untersuchungen verglichen neben lakunären und atherothrombotischen auch

cardioembolische Hirninfarkte miteinander. Hierbei zeigte sich, dass cardioembolische Hirninfarkte die höchsten Werte für Parameter der Thrombin - bzw. und Fibrinolyseaktivierung, im Vergleich zu atherothrombotischen und lakunären Infarkten aufwiesen, wohingegen sich bei lakunären Hirninfarkten kein signifikante Gerinnungsaktivierung im Vergleich zu Kontrollgruppen fanden.

Die Bedeutung der Aktivierung der Thrombin - und Fibrinogenation sowie der Fibrinolyse in der Akutphase vor allem in Hinblick auf cardioembolische und atherothrombotische Hirninfarkten ist in der Diskussion. Eine Korrelation des Ausmaßes der Gerinnungsaktivierung mit der Größe des Fibrinthrombus und damit eine Abhängigkeit von der Größe des Gefäßverschlusses wird angenommen [54]. Andere Autoren vermuteten eine konsekutive Gerinnungs - und Fibrinolyseaktivierung als Folge des thrombotischen Gefäßverschlusses [57,71,101] oder durch Einschwemmung thrombogener Substanzen, wie Thromboplastin aus dem nekrotischen Infarktareal, welches das extrinsische System der plasmatischen Gerinnungskaskade aktiviert.[64]. Unstrittig ist jedoch in allen Untersuchungen, dass ein okklusiver Thrombus, entweder embolisch oder lokal - thrombotisch entstanden, der maßgebliche pathogenetische Faktor für diese beiden Hirninfarktsubtypen ist.

Das eine Thrombinaktivierung oder eine gestörte Fibrinolyse auch in der postakut oder chronischen Phase, Wochen und Monaten nach cardioembolischen und atherothrombotischen Hirninfarkten, nicht jedoch bei lakunären Hirninfarkten nachzuweisen ist, beschrieben Francis und Fisher, Takano et al. und Yamazaki et al. [54,146,165] in ihren Untersuchungen. Dieses wurde von den Autoren, dahingehend gewertet, dass es sich hierbei nicht um eine Akutphase Reaktion, sondern vielmehr um eine präexistente Gerinnungsaktivierung handelt, die den Schlaganfällen vorausgeht, welches auch in weiteren Untersuchungen bestätigt wird [20,145]. Eine anhaltende Gerinnungsaktivierung ist einerseits mit einer erhöhten Schlaganfallmortalität assoziiert und prädisponiert zum anderen zu weiteren Hirninfarkten [37,50].

In mehreren in größeren Untersuchungen zeigte sich, dass die Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Faktor VII, Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor unabhängige Risikofaktoren für ischämische vaskuläre Ereignisse, einschließlich ischämischer Hirninfarkte darstellen [41,56,83,90,114,115,126,148,152].

Faktor VIII (F VIII) ist im Plasma eng, aber nicht kovalent an von-Willebrand-Faktor (vWF) gebunden und wird durch diesen stabilisiert und in seiner prokoagulatorischen Aktivität geschützt. Eine Gerinnungsaktivierung führt zur Dissoziation des F VIII-vWF-Komplexes und zur Aktivierung von F VIII und vWF durch Serin-Proteasen wie z.B. Thrombin [59,104,112,134]. Wie oben beschrieben sind beide positiv miteinander und zu anderen Gerinnungsfaktoren, wie z.B. Fibrinogen korreliert, was sich auch bei ischämischen Hirninfarkten zeigen ließ. [39,55]. Unklar ist allerdings, ob erhöhte F VIII Plasmaspiegel Folge erhöhter vWF Plasmawerte sind oder durch andere Faktoren bedingt werden [56], z.B. durch neurohormonale und adrenerge Einflüsse mit vermehrter Synthese von F VIII [109,154]. In Kasuistiken sind darüber hinaus wenige Patienten mit Hirninfarkten und Familien mit anderen thrombembolischen Ereignissen mit einer chronischen idiopathischen Erhöhung der Faktor VIII:c Aktivität ohne atherosklerotische Veränderungen beschrieben worden [48,94,139], was auf eine genetische determinierte Erhöhung dieses x-chromosomal codierten Proteins bei einigen Patienten hinweisen könnte.

Endothelläsionen mit Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur und der subendothelialen Matrix, wie sie bei arteriosklerotischen Plaques unter Einfluß von arterieller Hypertension, LDL-Cholesterin oder Diabetes mellitus zu finden sind, führen zur Entwicklung einer prokoagulatorischen Gefäßoberfläche mit konsekutiver Gerinnungsaktivierung und Bildung von Thromben, [79,112]. Von-Willebrand-Faktor spielt dabei eine maßgebliche Rolle, in dem es Thrombozyten aktiviert, die Adhäsion dieser durch Bindung an den den GP Ib - Glycoproteinrezeptor auf den aktivierten Thrombozyten mit subendothelialen Strukturen bewirkt und bei hohen Scherkräften auch eine Thrombozytenaggregation über Bindung an den GP IIb/IIIa – Glycoproteinrezeptor vermittelt [70,77,95,121,134,157]. In diesem Prozeß kommt es einerseits durch einen vermehrten Verbrauch des vWF Anteils des

F VIII-vWF-Komplexes zu einem Anstieg von F VIII:c im Bereich der Endothelläsion [41,69] und andererseits zu einer vermehrten Aktivierung von F VIII durch Thrombin und Faktor IXa. Faktor VIIIa dient als Cofaktor für Faktor IXa auf Phospholipid Oberflächen von aktivierten Thrombozyten. Dieser Proteinkomplex aktiviert Faktor X und spielt die Schlüsselrolle in der intrinsischen Gerinnungskaskade und Thrombinformation [138]. Eine erhöhte F VIII-Aktivität im Plasma beschleunigt die Thrombingeneration und letztendlich auch über die Fibrinpolymerisation und Plättchenaggregation [112,126]. Zwischen beiden Faktoren bestehen also enge, sich gegenseitig beeinflussende, aktivierende und hemmende Wechselbeziehungen im Rahmen der plasmatischen und korpuskulären Gerinnung.

Von-Willebrand-Faktor und Faktor FVIII, aber auch Fibrinogen sind Marker der endothelialen Zellschädigung und mit dem Ausmaß von Carotisplaques [119], deren Progression [140] und cerebrovaskulärer Atherosklerose, unabhängig von Alter, Geschlecht und anderen Risikofaktoren positiv korreliert [40,153]. Hierdurch ergeben sich Hinweise darauf, dass F VIII, vWF, Fibrinogen und andere hämostatische Faktoren eine Rolle in Entstehung von Arteriosklerose spielen [91,119]. Unklar ist der genaue Mechanismus, wie diese Faktoren atherogene Effekte vermitteln oder begünstigen oder ob z.B. eine erhöhte Faktor VIII:c Aktivität lediglich ein sekundäres Phänomen atherosklerotischer Gefäßveränderungen ist, welche dann ursächlich für prokoagulatorische Situation wäre [33]. Demgegenüber steht die Beobachtung, dass Patienten mit einem Faktor VIII Mangel im Rahmen einer Hämophilie A seltener an atherosklerotischen Erkrankungen, wie einer koronaren Herzerkrankung leiden. [33,69, 119].

In einer tierexperimentellen Arbeit an Affen konnten Baron et al. [18] zeigen, dass diese Tiere unter einer atherogenen Diät nach mehreren Wochen deutlich ansteigende Faktor VIII:c Plasma Werte hatten, die mit Serumspiegeln von Phospholipiden, Triglyceriden, und freien Fettsäuren korrelierten. Später zeigten sich autopsisch kleine bis mittlere atherosklerotische Plaques in der Aorta, so dass eine pathogenetische Bedeutung für F VIII:c für frühe atherosklerotische Läsionen, zusammen mit Lipoproteinen [138] angenommen wird.

Bemerkenswerterweise konnten Zhang et al. [167] bei obduzierten Patienten mit M. Binswanger zeigen, dass alle Wandschichten der kleinen subcorticalen Gefäße degenerativ verändert waren, hingegen erschien das Endothel in seiner Integrität weitgehend erhalten und zeigte keine Expression von Faktor VIII, der in geringen Mengen auch in normalen Endothelzellen synthetisiert wird [104]. Dieses spricht dafür, dass im Gegensatz zu den beschriebenen atherosklerotischen Läsionen größerer Gefäße, das erhaltene Endothel dieser kleinen, auch bei lakunären Infarkten betroffenen Hirngefäße arteriellen Thrombosen entgegen und antikoagulatorisch wirkt. Diese Ergebnisse stützen die eigene Vermutung wonach Faktor VIII in Folge quantitativ gering ausgeprägter Endothelläsionen bei mikrovaskulären Prozessen im Vergleich zu atherothrombotischen Prozessen keine wesentliche Rolle spielt.

Die pathogenetische Bedeutung von F VIII, vWF und Fibrinogen bei cardioembolischen Hirninfarkten, denen eine Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern zugrunde liegt, konnten Gustafsson et al. zeigen [68]. Dort wiesen Patienten mit Vorhofflimmern und früherem, aber auch jene ohne vorangegangenen Schlaganfall signifikant höhere F VIII, vWF und Fibrinogen Konzentrationen im Plasma auf, als Patienten mit Sinusrhythmus und vorangegangenem Schlaganfall und einer gesunden Kontrollgruppe. [165]. Kahn et al. kamen in ihrer ähnlich aufgebauten Untersuchung zu dem Schluß, dass die Erhöhungen dieser drei Gerinnungsfaktoren beim Vorhofflimmern Ausdruck einer chronischen intracardialen Gerinnungsaktivierung sind und eine präthrombotische Situation darstellen [80].

Vor dem dargelegten wissenschaftlichen Hintergrund zeigt diese Arbeit, dass eine erhöhte Faktor VIII:c - Aktivität im Plasma zu einer klinisch bedeutsamen Hyperkoagulopathie führt und einen Risikofaktor für atherothrombotische und cardioembolische Hirninfarkte, nicht aber für lakunäre Hirninfarkte im Rahmen einer cerebralen Mikroangiopathie darstellt. Die klinische Bedeutung dieser Untersuchung liegt darin, dass mit Hilfe differenzierter klinischer und apparativer Diagnosemethoden eine sichere Hirninfarktsubtypisierung in den meisten Fällen möglich ist und dass Faktor VIII und andere Gerinnungsfaktoren ihren Beitrag zur Klassifikation und Pathogenese der Hirninfarkte leisten können.

Hervorzuheben ist eine Beobachtung an 4 eigenen Patienten mit hämodynamischen Hirninfarkten bei komplexen Stenosemustern der hirnersorgenden Arterien und normalen CRP- Werten. Diese Patienten wiesen alle normale Faktor VIII:c Aktivitäten (< 150 %) sowie normale weitere Gerinnungsparameter auf. Bei diesen Infarkttypen kommt es durch einen Abfall des Perfusionsdruckes zu einer cerebralen Ischämie, wohingegen thrombembolische Ereignisse offenbar keine Rolle spielen. Diese Beobachtung könnte gerade auch im Hinblick auf höhergradige, bislang asymptomatische Carotisstenosen von Bedeutung sein, dass eine erhöhte Faktor VIII:c Plasma Aktivität möglicherweise ein Prädiktor eines drohenden thrombembolischen Hirninfarktes ist, welches sich in Einzelbeobachtungen im eigenen Patientengut bereits andeutete. Dieses sollte im Rahmen von Langzeitbeobachtungen, fußend auf den bereits gewonnenen Erkenntnissen prospektiv untersucht werden.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass eine erhöhte Faktor VIII:c Aktivität im Rahmen eines thrombembolischen Hirninfarktes mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [37,153] und zu rezidivierenden Hirninfarkten prädisponiert [41]. Daraus ergibt sich die Frage, ob erhöhte Faktor VIII Werte durch eine Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulantien bzw. durch konsequente Behandlung weiterer, mit Faktor VIII assozierter Risikofaktoren gesenkt werden können. Der Einfluß von Phenprocoumon auf den Vitamin K unabhängigen Faktor VIII ist nur gering [23]. In einer tierexperimentellen Arbeit an Schweinen konnte dargelegt werden, dass Faktor VIII signifikant durch eine therapeutische Heparinisierung gesenkt wurde [10]. Andererseits scheint eine erhöhte Faktor VIII:c Aktivität bei manchen Patienten eine Heparinresistenz zu induzieren. [4,127]. Anhaltspunkte für einen positiven Effekt für Thrombozytenfunktionshemmer ergaben sich in kleineren Untersuchungen mit wenigen Patienten für Faktor VIII, von-Willebrand-Faktor und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1, die nach einem ischämischen Hirninfarkt chronisch erhöht waren und durch Tiklopidin und ASS gesenkt werden konnten [92,149]. Einzelbeobachtungen an eigenen Patienten zeigten in diesem Zusammenhang, dass Patienten mit erhöhten Faktor VIII:c Werten unter therapeutischer Heparinisierung weiterhin transitorisch ischämische Attacken hatten, die dann

nach Gabe von Tiklopidin oder ASS sistierten. Die Beobachtung, dass Faktor VIII durch Thrombozytenfunktionshemmer gesenkt werden konnte, stützt die These, dass Faktor VIII seine Wirkung als Cofaktor von Faktor IXa des Xase-Komplexes nur auf bereits aktivierten Thrombozyten bewirken kann [5,113138]. Durch Inaktivierung der Thrombozyten wäre dann auch eine Inhibierung der Funktion von Faktor VIII und des Xase-Komplexes zu erklären. Zur Klärung der sich daraus ergebenden Frage, ob sich durch eine Senkung der Faktor VIII:c Aktivität auch eine Senkung der Schlaganfallinzidenz und Mortalität ergibt, sollten weiteren prospektive Langzeituntersuchungen mit größeren Patientenzahlen auf den Weg gebracht werden.

Zusammenfassung

Faktor VIII ist ein Glykoprotein, das als wichtiger Cofaktor von Faktor IXa an der Aktivierung von Faktor X beteiligt ist, welcher die entscheidende Reaktion von Prothrombin zu Thrombin in der Gerinnungskaskade katalysiert. Faktor VIII spielt deshalb eine wichtige Rolle in der Gerinnungshomöostase. Während erniedrigte Faktor VIII Werte bei der Hämophilie A mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen, prädisponieren erhöhte Faktor VIII Werte im Plasma zu venösen und arteriellen thrombembolischen Ereignissen. Über die pathogenetische Bedeutung von Faktor VIII im Zusammenhang mit verschiedenen ischämischen Hirninfarktsubtypen ist jedoch nur wenig bekannt.

In einer prospektiven Untersuchung wurden insgesamt 117 Schlaganfallpatienten, davon 51 mit atherothrombotischen, 27 mit cardioembolischen und 39 mit lakunären Hirninfarkten im Rahmen einer cerebralen Mikroangiopathie auf die Faktor VIII:c Plasma Aktivität und weitere Gerinnungsparameter untersucht und mit einem gefäßgesunden Kontrollkollektiv verglichen.

Bei annähernd gleicher Geschlechts - und Altersverteilung zwischen den einzelnen Hirninfarktsubgruppen ergaben sich bei verschiedenen etablierten cerebro-vaskulären Risikofaktoren lediglich für die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern bei cardioembolischen Hirninfarkten und für die arterielle Hypertonie bei Patienten mit lakunären Hirninfarkten signifikante Unterschiede. Die Faktor VIII:c Plasma Aktivität war signifikant höher bei Patienten mit atherothrombotischen und cardioembolischen Hirninfarkten im Vergleich zu Patienten mit lakunären Infarkten bei cerebraler Mikroangiopathie und zu einem Kontrollkollektiv. Zwischen der Faktor VIII:c Plasma Aktivität sowie der von-Willebrand Aktivität einerseits und Fibrinogen andererseits bestand eine schwache positive Korrelation. Der Vergleich atherothrombotischer- und cardioembolischer Hirninfarkte mit lakunären Hirninfarkten zeigte signifikante Unterschiede für die von-Willebrand Aktivität (Ristocetin-Cofaktor). Die Fibrinogenwerte waren bei lakunären Infarkten ebenfalls deutlich niedriger, wiesen jedoch nur zur Kontrollgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Diese Ergebnisse deuten daraufhin, daß eine erhöhte Faktor VIII:c Aktivität im Plasma einen Risikofaktor für thrombembolische Hirninfarkte, respektive

atherothrombotische und cardioembolische Hirninfarkte darstellt. Darüberhinaus kann eine Bedeutung im Hinblick auf die Schlaganfallmortalität und Inzidenz von Rezidivereignissen angenommen werden.

Literaturverzeichnis

1. Abbott RD, Behrens GR, Sharp DS, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Ross W (1994) Body Mass Index and Thromboembolic Stroke in Nonsmoking Men in older Middle Age. *Stroke* 25:2370-2376
2. Adams HP, Bendixen BH, Kapelle KJ, Biller J, Love B, Gordon DL, Marsh EE and the TOAST-Investigators (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. *Stroke* 24:35-41
3. Adams RD, Victor H (1995) Principles of Neurology. 5th edition, McGraw-Hill, New York
4. Agnelli G (1995) Anticoagulation in the prevention and treatment of pulmonary embolism. *Chest* 1995 107(1 Suppl):39S-44S
5. Ahmad SS, Scandura JM, Walsh PN (2000) Structural and functional characterization of platelet receptor-mediated factor VIII binding. *J Biol Chem* 275(17):13071-81
6. Aillaud MF, Pignol F, Alessi MC, Harle JR, Escande M, Mongin M, Juhan-Vague I (1986) Increase of plasma Concentration of Plasminogen Activator Inhibitor, Fibrinogen, von-Willebrand Factor, Factor VIII:C and in Erythrocyte Sedimentation Rate with age. *Thromb Haemost* 55:330-32
7. Altès A, Abellán MT, Mateo J, Avila A, Marti-Vilalta JL, Fontcuberta J (1995) Hemostatic disturbances in acute ischemic stroke: A study of 86 Patients. *Acta Haematol* 94:10-15
8. Amerenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertran B, Hommel M, Besson G, Chauvel C, Touboul PJ, Bousser MG (1994) Arteriosclerotic Disease of the Aortic Arch and Risk of ischemic Stroke. *N Engl J Med* 331:1474-79
9. Arboix A, Morcillo C, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Massons J, Targa C (2000) Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a

study from the "Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry". *Acta Neurol Scand.* 102(4):264-70

10. Bagge L, Borowiec JW, Thelin S, Hultman J (1997) Haemostasis at low heparin dosage during cardiopulmonary bypass with heparin-coated circuits in pigs. *Scand Cardiovasc J* 31(5):275-81
11. Balleisen L, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de Loo J (1985) Epidemiological study on factor VII, VIII and fibrinogen in an industrial population (1). *Thromb Haemost* 54:475-9
12. Balleisen L, Assmann G, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de Loo J (1985) Epidemiological study on factor VII, VIII and fibrinogen in an industrial population (2). *Thromb Haemost* 54:721-23
13. Ballotta E, Da Giau G, Renon L (2000) Carotid plaque gross morphology and clinical presentation: a prospective study of 457 carotid artery specimens. *J Surg Res* 89(1):78-84
14. Bamford JM, Warlow CP (1988) Evolution and Testing of the Lacunar Hypothesis. *Stroke* 19:1074-82
15. Bamford JM, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow CP (1991) Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of infarction. *Lancet* 337:1521-26
16. Barinagarrementeria F, Cantú-Brito C, De La Pena A, Izaguirre R (1994) Prothrombotic States in Young People with idiopathic Stroke. *Stroke* 25:287-290
17. Barnett HJ, Gunton RW, Eliasziw M, Fleming L, Sharpe BL, Gates P, Meldrum H (2000) Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis. *JAMA* 283(11):1429-36

18. Baron BW, Lyon RT, Zarins CK, Glagov S, Baron JM (1990) Changes in plasma factor VIII complex and serum lipid profile during atherogenesis in cynomolgus monkeys. *Arteriosclerosis* 10(6):1074-81
19. Barthels M, Poliwoda H (1997) Gerinnungsanalysen. 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
20. Bauer KA, Rosenberg RD (1987) The pathophysiology of the prethrombotic state in humans: insight gained from studies using markers of hemostasis system activation. *Blood* 70:343-350
21. Begbie M, Notley C, Tinlin S, Sawyer L, Lillicrap D (2000) The Factor VIII acute phase response requires the participation of Nf-kappa B and C/EBP. *Thromb Haemost* 84: 216-22
22. Berger K, Schulte H, Stögbauer F, Assmann G (1998) Incidence and risk factors for stroke in an occupational cohort: The PROCAM-Study. *Stroke* 29: 1562–1566.
23. Bern MM, Suzuki K, Mann K, Tracy P, Hoyer L, Jensen W, Gallivan M, Arkin C, Davis G (1984) Response of protein C and protein C inhibitor to warfarin therapy in patient with combined deficiency of Factors V and VIII. *Thromb Res* 1984 Dec 15;36(6):485-95
24. Bladin CF, Chambers BR (1994) Frequency and Pathogenesis of Hemodynamic Infarcts. *Stroke* 25:2179-2182
25. Bogousslavsky J, van Melle GV and Regli F (1988) The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 19:1083-1092
26. Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, Despland PA, Van Melle GV, Kappenberg L for the Lausanne Stroke Registry Group (1991) Cardiac

sources of embolism and cerebral infarction - clinical consequences and vascular concomitants. *Neurology* 41:855-859

27. Bogousslavsky J, Castillo V, Kumral E, Henriques I, Melle GV (1996) Stroke subtypes and hypertension. Primary hemorrhage vs infarction, large- vs small-artery disease. *Arch Neurol* 53(3):265-9
28. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle GV for the Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group (1996) Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale. *Neurology* 46:1301-1305
29. Boiten J and Lodder J (1991) Lacunar Infarcts. *Stroke* 22:1374-1378
30. Boiten J, Lodder J, Kessels F (1993) Two clinically distinct lacunar infarct entities. *Stroke* 24:652-56
31. Bon A, Lodder J, Heuts-van Raak L, Kessels F (1994) Silent Brain Infarcts in 755 Consecutive Patients with first-ever supratentorial ischemic Stroke. *Stroke* 25:2384-2390
32. Brainin M. (1994) Overview of Stroke Data Banks. *Neuroepidemiology* 13:250-58
33. Brandt JT (1993) Measurement of factor VIII: A potential risk factor for vascular disease. *Arch Pathol Lab Med* 117(1):48-51
34. Bray JM, Baud JM, Dauzat M on behalf of the consensus conference (1997) Consensus concerning the morphology and the risk of carotid plaques. *Cerebrovasc Dis* 7:289-296
35. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yanot K (1994) Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: The Honolulu heart program. *Stroke* 25: 951–957

36. Caplan RC (1995) Binswanger's disease revisited. *Neurology* 45:626-633
37. Catto AJ, Carter AM, Barrett JH, Bamford J, Rice PJ, Grant PJ (1997) von-Willebrand factor and factor VIII: C in acute cerebrovascular disease. Relationship to stroke subtype and mortality. *Thromb Haemost* 77(6):1104-8
38. Chamorro A, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Kase CS, Tatemichi TK, Wolf PA, Price TR, Hier DB (1991) Clinical-computed-tomographik correlations of lacunar infarction in the Stroke Data Bank. *Stroke* 22:175-81
39. Conlan MG, Folsom AR, Finch A, Davis CE, Sorlie P, Marcucci G, Wu KK for the ARIC Study (1993) Associations of factor VIII and von-Willebrand factor with age, race, sex and riskfactors for atherosklerosis. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Thromb Haemost* 70:380-85
40. Cortellaro M, Boschetti C, Zanussi CC, Catalano M, de Gaeno G, Gabrielli L, Lombardi B, Specchia G, Temoli L, della Volpe A, Polli E and the PLAT Study Group (1991) The PLAT study: a multidisciplinary study of hemostatic function and conventional risk factors in vascular disease patients. *Arteriosclerosis* 90:109-118
41. Cortellaro M, Boschetti C, Zanussi CC, Catalano M, de Gaeno G, Gabrielli L, Lombardi B, Specchia G, Temoli L, della Volpe A, Polli E and the PLAT Study Group (1992) PLAT study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients. *Arterioscler Thromb* 12:1063-70
42. Cujec B, Mainra R, Johnson DH (1999) Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol* 15: 57-64
43. Cushman M, Yanez D, Psaty BM, Fried LP, Heiss G, Lee M, Polak JF, Savage PJ, Tracy RP (1996) Association of fibrinogen and coagulation

factors VII and VIII with cardiovascular risk factors in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 143(7):665-76

44. Daniel WG and Mügge A (1995) Transesophageal Echocardiography. *N Engl J Med* 332:1268-71
45. Davie EW, Fujikawa K and Kisiel W (1991) The Coagulation Cascade: Initiation, Maintenance and Regulation. *Biochemistry* 30(43):10363-10370
46. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Casorelli I, Rossi E, Molinari M, Servidei S, Tonali PA, Leone G (1998) Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular disease in young patients. *Blood* 91:3562-65
47. Duncan BB, Schmidt MI, Offenbacher S, Wu KK, Savage PJ, Heiss G (1999) Factor VIII and other hemostasis variables are related to incident diabetes in adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 22(5):767-72.
48. Estol C, Pessin MS, de Witt LD, Caplan LR (1989) Stroke and increased Factor VIII activity. *Neurology* 39(suppl.1):159 (Abstract)
49. Feinberg WM, Bruck DC, Ring ME, Corrigan JJ (1989). Hemostatic Markers in acute Stroke. *Stroke* 20:592-97
50. Feinberg WM, Erickson LP, Bruck D, Kittelson J (1996) Hemostatic markers in acute ischemic stroke. *Stroke* 27:1296-1300
51. Fisher CM (1969) The arterial lesion underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 12:1-15
52. Fisher CM (1979) The underlying vascular lesions. *Arch Neurol* 36:65-73

53. Fisher CM (1982) Lacunar strokes and infarcts: A review. *Neurology* 32:871-76
54. Fisher M and Francis R (1990) Altered Coagulation in cerebral Ischemia. *Arch Neurol* 47:1075-79
55. Folsom AR, Wu KK, Shahar E, Davis CE for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study investigators (1993) Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular and asymptomatic carotid atherosclerosis. The ARIC Study. *Arterioscler Thromb* 13:1829-36
56. Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, Cooper ES, Aleksis N, Nieto FJ, Rasmussen ML, Wu KK (1999) Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study investigators. *Circulation* 100 (7) :736-42
57. Fon E, Mackey A, Côté R, Wolfson C, McIlraith DM, Leclerc J, Bourque F (1994) Hemostatic markers in acute transient ischemic attacks. *Stroke* 12:1945-50
58. Forsting M, Reith W, v.Kummer R, Sator K (1993) Radiologie des Schlaganfalls. *Akt Radiol* 1993 3:209-216
59. Foster PA and Zimmermann TS (1989) Faktor VIII Structure and Function. *Blood Reviews* 3:180-91
60. Furui T, Nagasaka T (1993) Histopathologic study of carotid artery plaques. *No Shinkei Geka* 21(5):425-30
61. Gabay C and Kushner I (1999) Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340:448-54
62. Geroulakos G, Domjan J, Nicolaidis A, Stevens J, Labropoulos N, Ramaswami G, Belcaro G, Mansfield A (1994) Ultrasonic carotid artery

plaque structure and the risk of cerebral infarction on computed tomography.
J Vasc Surg 20(2):263-6

63. Ghika J, Bogousslavsky J and Regli F (1989) Infarcts in the territory of the deep perforators from the carotid system. *Neurology* 39:507-12
64. Giroud M, Dutrillaux F, Lemsesle M, Volot F, Lorenzini JL, Becker F, Dumas R (1998) Coagulation abnormalities in lacunar and cortical ischemic stroke are quite different. *Neurol Res* 20:15-18
65. Golledge J, Cuming R, Ellis M, Davies AH, Greenhalgh RM (1997) Carotid plaque characteristics and presenting symptom. *Br J Surg* 84(12):1697-701
66. Gordon DL, Bendixen BH, Adams HP, Clarke W, Kapelle LJ, Woolson RF and the TOAST-Investigators (1993) Interphysician agreement in the diagnosis of subtype of acute ischemic stroke. *Neurology* 43:1021-27
67. Greaves M (1993) Coagulation abnormalities and cerebral infarction. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry* 56:433-439
68. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, Hamsten A, Svensson J (1990) Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 21(1):47-51
69. Mettinger KL (1982) A study of hemostasis in ischemic cerebrovascular disease: 1. abnormalities in factor VIII and antithrombin. *Thromb Research* 26:183-92
70. Hantgan RR, Hindriks G, Taylor RG, Sixma JJ, de Groot PG (1990) Glycoprotein 1b, vonWillebrand Factor and glycoprotein IIb:IIIa are all involved in platelet adhesion to fibrin in flowing whole blood. *Blood* 76:345-53

71. Hart RG und Kanter MC (1990) Hematologic Disorders and Ischemic Stroke. *Stroke* 21:1111-21
72. Haverkate F, Thompson SG, Duckert F (1995) Haemostasis factors in angina pectoris; relation to gender, age and acute-phase reaction. Results of the ECAT Angina Pectoris Study Group. *Thromb Haemost* 73(4):561-7.
73. Higa M and Davanipour Z (1991) Smoking and Stroke. *Neuroepidemiology* 10:211-222
74. Hiroyasu I, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD for the MRFIT Research Group (1989) Serum Cholesterol and six-year Mortality from Stroke in 350.977 Men screened for the multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 320:904-10
75. Horowitz DR and Tuhim S (1997) Stroke mechanisms and clinical presentation in large subcortical infarctions. *Neurology* 49:1538-41
76. Horowitz DR, Tuhim S, Weinberger JW, Rudolph SH (1992) Mechanism in lacunar infarction. *Stroke* 23:325-27
77. Houdijk WP, Sakarissen KS, Nievelstein FEM, Sixma JJ (1985) Function of factor VIII-von Willenrandt factor and fibronectin in the action of platelets in flowing blood with monomeric and fibrillar types I and II. *J Clin Invest* 75: 531-540
78. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan C, Meldrum H, Barnett HJ for the North American Symptomatic Carotid Enarterectomy Trial Collaborators (2000) The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-artery-stenosis. *N Engl J Med* 342:1693-700
79. Ip JH, Fuster V, Badimon L, Badimon J, Taubman MB, Chesebro JH (1990) Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smoothmuscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 15(7):1667-87

80. Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM (1997) Nonvalvular atrial fibrillation: evidence for a prothrombotic state. *CMAJ* 15;157(6):673-81
81. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Vos HL, Pablo R, Sturk A, Bertina RM, Rosendaal FR (1999) Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thromb Haemost* 81(5):680-3
82. Kane WH and Davie EW (1988) Blood Coagulation Factors V and VIII: Structural and Functional Similarities and their Relationship to haemorrhagic and thrombotic disorders. *Blood* 71:539-555
83. Kannel WB (1997) Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs* 54 Suppl 3:32-40
84. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH (1993) Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993; 269: 232–236
85. Kerr CB, Preston AE, Barr A (1966) Further studies on the inheritance of factor VIII. *Br J Haematol* 12:212-33
86. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaik S (1992) Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry* 1992 55:263-270
87. Kirchhof B (1987) Gerinnungsstörungen. 1. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
88. Kistler JP (1994) The Risk of Embolic Stroke. *N Engl J Med* 331:1517-18

89. Kittner SJ, Sharkness CM, Price TR, Plotnick GD, Dambrosia JM, Wolf PA, Mohr JP, Hier DB, Kase CS, Thurim S (1990) Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINCDS Stroke Data Bank. *Neurology* 40:281-284
90. Koenig W, Resch KL, Hombach V, Ernst E (1994) Fibrinogen und Cardiovasculäres Risiko. *Dt. Ärzteblatt* 91:B 1799-1803
91. Koenig W (1998) Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases. *Eur Heart J* Apr;19 Suppl C:C39-43
92. Kohriyama T, Tanaka E, Katayama S, Yamamura Y, Nakamura S (1994)
93. Antiplatelet therapy in patients with cerebral thrombosis at the chronicphase-assessment of its effect on coagulation and fibrinolytic parameters. *Rinsho Shinkeigaku* 34(8):771-6
94. Kosik KS and Furie B (1980) Thrombotic Stroke associated with elevated plasma Factor VIII. *Ann Neurol* 8:435-37
95. Kroll MH, Harris TS, Moake JL, Handin RI, Schafer AI (1991) Von-Willebrand factor binding to platelet Gplb initiates signales for platelet activaton. *J Clin Invest* 88:1568-73
96. Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, Kase CS, Mohr JP, Price TR, Wolf PA (1984) The Pilot Stroke Data Bank: Definition, Design and Data. *Stroke*; 15:740-46
97. Kyrle PA, Minar E, Mhirschl, C Bialonczyk, M Stain, B Schneider, A Weltermann, W Speiser, K Lechner, S Eichinger (2000) High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 343:457-62
98. Landau WM (1999) Is cholesterol a risk factor for stroke? Yes. *Arch Neurol* 56: 1521–1524

99. Landi G, D'Angelo A, Boccardi E, Candelise L, Mannucci PM, Nobile Orazio E, Morabito A (1987) Hypercoagulability in acute stroke. *Neurology* 37:1667-1671
100. Landi G, Cella E, Boccardi E, Musicco M (1992) Lacunar versus non-lacunar infarct: pathogenetic and prognostic differences. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:441-5
101. Lane DA, Wolff S, Ireland H, Gawl M, Foadi M (1983) Activation of Coagulation and fibrinolytic systems following stroke. *Br J Haematol* 53:655-658
102. Lindgren A, Lindoff C, Norrving B, Astedt B, Johansson BB (1996) Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients. *Stroke* 27:1066-71
103. Lodder J, Bamford JM, Sandercock PAG, Jones LN, Warlow CP (1990) Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? (Oxfordshire Community Stroke Project). *Stroke* 21:375-81
104. Lollar P (1991) The Association of Factor VIII with von-Willebrand Factor. *Mayo Clin Proc* 66:524-534
105. MacDonald RL, Kowalczyk A, Johns L (1995) Emboli enter penetrating arteries of monkey brain in relation to their seize *Stroke* 26:1247-50
106. Madden KP, Karanjia PN, Adams HP Jr, Clarke WR (1995) Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. Trial of ORG10172 in Acute Stroke Treatment. *Neurology* 45(11):1975-9
107. Malm J, Laurell M, Nilsson I, Dahlbäck B (1992) Thromembolic Disease - Critical Evaluation of Laboratory Investigation. *Thrombosis and Haemostasis* 1992 68:7-13

108. Manning WJ and Douglas PS (1998) Transoesophageal echocardiography and atrial fibrillation: added value or expensive toy? *Ann Intern Med* 128:685-687
109. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Gagnatelli G (1971) Nervous regulation of factor-VIII levels in man. *Br J Haematol* 20(2):195-207
110. Marinella MA and Greene K (1999) Bilateral thalamic infarction in a patient with factor V Leiden mutation. *Mayo Clin Proc* 74: 795-7
111. Mast H, Koennecke HC, Hartmann A, Marx P (1997) Assoziation von Hypertonie und Diabetis mellitus mit mikroangiopathischen Hirninfarkt-mustern. *Nervenarzt* 68:129-134
112. McCarron, DA Doron DA, Sirén AL, Feuerstein G, Heldman E, Pollard HB, Spatz M, Hallenbeck JM (1994) Agonist-stimulated release of von Willebrand factor and procoagulant factor VIII in rats with and without risk factors for stroke. *Brain Research* 6:265-72
113. Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M (1994) Platelet procoagulant complex assembly in a tissue factor-initiated system. *Br J Haematol* 88(2):364-71
114. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ (1993) Fibrinolytic activity, clotting factors and long term incidence of ischemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 342:1076-79
115. Meade TW (1994) Haemostatic function and arterial disease. *Br Med Bull* 50:755-75
116. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, Pessin MS, Bleich HL (1978) The Harvard Cooperative Stroke Registry: A prospective registry. *Neurology* 28:754-762

117. Morley J, Marinchak R, Rials SJ, Kowey P (1996) Atrial fibrillation, anticoagulation, and stroke. *Am J Cardiol* 25;77(3):38A-44A
118. O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan M (2000) Elevation of FVIII: C in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase response. *Thromb Haemost* 83(1):1-2
119. Pan, WH, Bai CH, Chen JR, Chui HC (1997) Associations between carotid atherosclerosis and high factor VIII activity, dyslipidemia and hypertension. *Stroke* 28:88-94
120. Park AE, McCarthy WJ, Pearce WH, Matsumura JS, Yao JS (1998) Carotid plaque morphology correlates with presenting symptomatology. *J Vasc Surg* 27(5):872-8
121. Peterson DM, Stathopoulos NA, Giorgio TG, Hellums JD, Moake JL (1987) Shear induced platelet aggregation requires von-Willebrand factor and platelet membrane glycoprotein 1b and IIb-IIIa. *Blood* 69:625-28
122. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO (2000) Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* May;31(5):1062-8
123. Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, Brant WE, Reid C (1998) Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. Cardiovascular Health Study. *Radiology* Sep;208(3):649-54
124. Preston AE and Barr A (1964) The plasma concentration of factor VIII in the normal population. *Br J Haematol* 10:238-45
125. Quizilbash N, L Jones, C Warlow, J Mann (1991) Fibrinogen and Lipid concentration as a risk factor for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Br Med J* 303:605-609

126. Quizilbash N, Duffy S, Prentice CRM, Boothby M, Warlow CP (1997) von-Willebrand factor and risk of ischemic stroke. *Neurology* 49:1552-556
127. Raschke RA, Guidry JR, Foley MR (2000) Apparent heparin resistance from elevated factor VIII during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000 Nov;95(5 Pt 2):804-806
128. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, Speizer FE, Manson JE (1997) A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 277: 1539–1545
129. Ridker PM, Hennekens C, Stampfer MJ, Manson JE, Vaughan DE (1994) Prospektive study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet* 343:940-43
130. Ringelstein EB und Weiller C (1990) Hirninfarktmuster im Computertomogramm. *Nervenarzt* 61:462-471
131. Ringelstein EB, Weiller C (1992) Confusion over the terminology of subcortical infarcts visible on computedtomography is widespread. *Stroke* 23(7):1031-2
132. Rosenberg RD and Aird WC (1999) Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 340:1555-64
133. Rudd AG, Wolfe CDA, Howard RS (1997). Prevention of neurological disease in later life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63 (Suppl): S39-S52
134. Ruggeri ZM, Ware J (1992) The structure an function of von-Willebrand Factor. *Thromb Haemost* 67:594-599

135. Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaidis AN, El-Atrozy TS, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Geroulakos G (2000) Hemispheric symptoms and carotid plaque echomorphology. *J Vasc Surg* 31:39-49
136. Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB (1999) Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. *Neurology* 53(7 Suppl 4):S15-24
137. Sacco SE, Whisnant JP, Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM (1991) Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population. *Stroke* 22:1236-41
138. Saenko EL, Shima M, Sarafanov AG (1999) Role of activation of the coagulation factor VIII in interaction with vWf, phospholipid, and functioning within the factor Xase complex. *Trends Cardiovasc Med* 9(7):185-92
139. Schambeck CM, Hinney K, Haubitz I, Taleghani BM, Wahler D, Keller F (2001) Familial Clustering of High Factor VIII Levels in Patients With Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21(2):289-292
140. Schneidau A, Harrison MJ, Hurst C, Wilkes HC, Meade TW (1989) Arterial disease risk factors and angiographic evidence of atheroma of the carotid artery. *Stroke* 20(11):1466-71
141. Schneider B, Hanrath P, Vogel P, Meinertz T (1990) Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transesophageal echocardiography: relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol* 16:1000-9
142. Shinton R, Sagar G, Beevers G (1995) Body fat and stroke: unmasking the hazards of overweight and obesity. *J Epidemiol Community Health* 49: 259–264

143. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Haschinski VC, Fox AJ, Barnett JM for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (1995) Lack of Relationship between leukoaraiosis and carotid artery disease. *Arch Neurol* 52:21-24
144. Streifler JY, Katz M (1995) Cardiogenic cerebral emboli: diagnosis and treatment. *Curr Opinion in Neurology* 8:45-54
145. Takano K, Yamaguchi T, Okada Y, Uchida K, Kisiel W, Kato H (1990) Hypercoagulability in acute ischemic stroke: analysis of the extrinsic coagulation reactions in plasma by a highly sensitive automated method. *Thromb Res* 58:481-91
146. Takano, K, Yamaguchi T and Uchida K (1992) Markers of a hypercoagulable state following acute ischemic stroke. *Stroke* 23:194-198
147. Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, Arima H, Tanaka K, Ibayashi S, Fujishima M (2000) Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population : the hisayama study. *Stroke* 31(11):2616-22
148. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. (1995) Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death inpatients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 332(10):635-41
149. Toghi H, Takahashi H, Chiba K, Tamura K (1993) Coagulation-Fibrinolysis System in Poststroke Patients Receiving Antiplatelet Medications. *Stroke* 24:801-804
150. Toulon P, Perez P (2000) Screening for risk factors for thrombosis using a new generation of assays developed to evaluate the functionality of the protein C anticoagulant pathway. *Hematol Oncol Clin North Am* 14(2):379-89

151. Tracy RP, Bovill EG, Fried LP, Heiss G, Lee MH, Polak JF, Psaty BM, Savage PJ (1992) The distribution of coagulation factors VII and VIII and fibrinogen in adults over 65 years. Results from the Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol* Jul;2(4):509-19
152. Tracy RP, EG Bovill, D Yanez, BM Psaty, LP Fried, G Heiss, M Lee, JF Polak, PJ Savage for the Cardiovascular Health Study Investigators (1995) Fibrinogen and FVIII, but not FVII, are associated with measures of subclinical cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb* 15:1269-79
153. Tracy RP, Arnold AM, Ettinger W, Fried L, Meilahn E, Savage P (1999) The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly: results from the cardiovascular health study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 7:1776-83
154. Von Kanel R, Dimsdale JE (2000) Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *Eur J Haematol* 65(6):357-369
155. Weiller C, Ringelstein EB, Reiche W, Thron A, Buell U (1990) The large striatocapsular infarct. A clinical and pathophysiological entity. *Arch Neurol* 47(10):1085-91
156. Weiller C, Ringelstein EB, Reiche W, Buell U (1991) Clinical and hemodynamic aspects of low-flow infarcts. *Stroke* 22(9):1117-23
157. Weißbach G (1991). Blutgerinnungsdiagnostik in der Klinik. Eine methodische Anleitung. 1. Aufl. Verlag Gesundheit, Berlin
158. Weksler, BB (1995) Hematologic disorders and ischemic stroke. *Curr Opinion in Neurology* 8:38-44

159. Wilhelmsen L, Svärsudd K, Korsan-Bentgen K, Larsson B, Welin L, Tibblin G (1984) Fibrinogen as a Risk Factor for stroke and Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 311:501-5
160. Wiszniewska M, Devuyt G, Bogousslavsky J, Ghika J, van Melle G (2000) What is the significance of leukoaraiosis in patients with acute ischemic stroke? *Arch Neurol* 57(7):967-73
161. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ (1988) Cigarette smoking as a risk factor for stroke: The Framingham study. *JAMA* 259: 1025–1029
162. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke. The Framingham study. *Stroke* 22: 983–988
163. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB (1991) Probability of stroke: A risk profile from the Framingham study. *Stroke* 22: 312–318
164. Wolff - Weihrauch, (1995) Internistische Therapie, 10.Aufl., Urban & Schwarzenberg, München
165. Yamazaki M, Uchiyama S, Maruyama S (1993) Alterations of haemostatic markers in various subtypes and phases of stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis* 4:707-12
166. Yuan Z, Bowlin S, Einstadter D, Cebul RD, Connors AR, Rimm AA (1998) Atrial fibrillation as a risk factor for stroke: a retrospective cohort study of hospitalized Medicare beneficiaries. *Am J Public Health* Mar;88(3):395-400
167. Zhang WW, Olsson Y (1997) The angiopathy of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease): immunohistochemical studies using markers for components of extracellular matrix, smooth muscle actin and endothelial cells. *Acta Neuropathol (Berl)* 93(3):219-24

168. Zukowski AJ, Nicolaidis AN, Lewis RT, Mansfield AO, Williams MA, Helmis E, Malouf GM, Thomas D, Al-Kutoubi A, Kyprianou P (1984) The correlation between carotid plaque ulceration and cerebral infarction seen on CT scan. *J Vasc Surg* 1(6):782-6

169. Zunker P, Schick A, Buschmann HC, Georgiadis D, Nabavi DG, Edelmann M, Ringelstein EB (1996) Hyperinsulinaemia and cerebral mikroangiopathy *Stroke* 27:219-23

170. Zunker P, Schick A, Padro T, Kienast J, Phillips A, Ringelstein EB (1999) Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in patients with acute ischemic stroke: relation to stroke etiology. *Neurol Res* 8:727-32

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Vogel für die Überlassung des Themas und die sehr gute wissenschaftliche Betreuung der Arbeit sowie seine zahlreichen Anregungen danken.

Ich danke Herrn Dr. Lange, Oberarzt der neurologischen Abteilung für die Unterstützung bei der Ausarbeitung des Themas sowie für seine ideenreiche und sehr konstruktiv wissenschaftliche Betreuung.

Mein Dank gilt darüberhinaus Herrn Dr. Michael Orth, Department of Neuroscience, Royal Free Hospital in London, der mich durch zahlreiche wissenschaftliche und nicht wissenschaftliche Anregungen sehr unterstützt und motiviert hat.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Kuse sowie den medizinisch-technischen Assistentinnen der hämatologischen Abteilung des AK St. Georg für die Hilfe bei der Bestimmung und Bewertung der hämostasiologischen Parameter bedanken.

Ich danke Fr. Boczor aus der kardiologischen Abteilung des AK St. Georg und Herrn Dr. Moritz aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikum Eppendorf für Ihre konstruktiven Ratschläge und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Mein ganz persönlicher Dank gehört Reina Christiane Larass für Ihre Geduld sowie Ihre liebevolle und motivierende Unterstützung während der Zeit der Erstellung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Karl Christian Knop
Hans-Henny-Jahnn-Weg 8
22085 Hamburg

geboren	25.08.1963 in Hamburg
Eltern	Dr. Karl Knop, Arzt für Allgemeinmedizin, verstorben 1976 Christa Knop, geborene Werner, Sekretärin
Familienstand	ledig
Konfession	evangelisch
Nationalität	deutsch

Schulbildung

1969 - 1983	Allgemeine Hochschulreife (Abitur), Gymnasium Wichern-Schule, Hamburg
-------------	--

Militärdienst	Juli 1983 - Oktober 1984
----------------------	--------------------------

Studium

10/1984 - 10/1985	Studium der Anglistik, Universität Hamburg
10/1985 - 11/1991	Studium der Humanmedizin, Universität Hamburg
10/1990 - 11/1991	Praktisches Jahr, Staatsexamen November 1991

Arzt im Praktikum

05/1992 - 02/1993	Neurologische Abteilung bei Herrn Dr. med. Laessing Allgemeines Krankenhaus Wandsbek, Hamburg.
03/1993 - 10/1993	Allgemein - und Gefäßchirurgische Abteilung bei Herrn Dr. med. Treu, Allg. Krankenhaus Wandsbek, Hamburg.

Assistenzarzt - Tätigkeit

11/1993 - 04/1994	Neurochirurgische Abteilung bei Herrn Prof. Dr. med. Brandt, Bathildiskrankenhaus, Bad Pyrmont.
05/1994 - bis heute	Abteilung für Neurologie bei Herrn Prof. Dr. med. Vogel Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hamburg.
dazwischen von	
12/1997 - 09/1998	Neurologische Abteilung bei Herrn Prof. Dr. med Müller-Jensen, Allg. Krankenhaus Altona, Hamburg.
02/2000 - 02/2001	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie bei Herrn Prof. Dr.med. Naber, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg.

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommen Stellen nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg den 23.6.2001

Anhang

1. Tabelle der eingeschlossenen Patienten mit mehrfacher Faktor VIII:c Bestimmung

Nr.	INITIAL	SEX	AGE	PATHO	F VIII (%) Aufnahme	F VIII (%) 2-3 Wo	F VIII (%) 5-6 Wo
36	SB	m	73	ATHERO	179	122	-
157	LL	m	47	ATHERO	361	185	300
165	EH	m	64	ATHERO	215	213	147
170	SV	w	46	ATHERO	294	240	-
183	HK	m	65	ATHERO	233	285	-
197	MM	w	84	ATHERO	164	204	-
207	ME	w	49	ATHERO	184	213	-
261	WH	m	33	ATHERO	132	165	-
114	SG	m	54	CARDIAL	264	191	-
130	HJ	w	84	CARDIAL	321	-	276
142	BR	w	65	CARDIAL	217	354	243
172	SM	m	60	CARDIAL	82	-	-
180	KT	m	38	CARDIAL	160	229	240
191	BK	w	36	CARDIAL	152	275	-
227	SS	w	76	CARDIAL	517	-	443
263	US	m	48	CARDIAL	358	-	244
283	KE	m	67	CARDIAL	237	-	332
138	BK	m	54	MIKRO	247	217	-
162	SG	m	75	MIKRO	141	118	-
164	TG	w	58	MIKRO	179	171	-
178	EH	m	59	MIKRO	162	182	135
235	WE	w	68	MIKRO	476	276	166
246	RG	m	64	MIKRO	115	124	-

2. Tabelle der 117 eingeschlossenen Schlaganfallpatienten

Nr.	INITIAL	SEX	AGE	PATHO	ÄTIOLOGIE	TOMO	Gebiet	BILD
1	ZH	m	71	CARDIAL	cardial	CT	ACM	TI subtotal
2	HR	m	51	ATHERO	atherothrombotisch	MR/CT	PICA	TI
3	TA	w	74	MIKRO	mikrovaskulär	CT	striatocapsulär	MIKRO
4	SF	m	60	ATHERO	atherothrombotisch	CT	ACM	TI subtotal
5	LE	m	67	ATHERO	atherothrombotisch	CT	ACM	TI cortical
10	DR	m	32	ATHERO	atherothrombotisch	CT	ACM	TI cortical
15	BH	w	68	ATHERO	atherothrombotisch	MR	striatocapsulär	LI
16	HU	w	69	ATHERO	atherothrombotisch	MR	Hirnstamm / Kleinhirn	TI
17	MH	w	59	ATHERO	atherothrombotisch	MR/CT	striatocapsulär	TI mehrere
24	SK	m	65	ATHERO	atherothrombotisch	CT	ACM	TI subtotal
28	PI	m	56	CARDIAL	cardial	CT	ACM	TI mehrere
32	HE	m	73	ATHERO	atherothrombotisch	MR	Kleinhirn	TI
33	RE	m	40	CARDIAL	paradoxe Embolie	MR/CT	Hirnstamm / Kleinhirn	TI
34	LR	w	53	CARDIAL	cardial	MR	Hirnstamm	N
36	SB	m	73	ATHERO	atherothrombotisch	MR	ACM	TI cortical
39	PB	w	76	ATHERO	atherothrombotisch	MR/CT	striatocapsulär	TI
45	BS	m	58	CARDIAL	paradoxe Embolie	MR/CT	Hirnstamm	N
48	AG	m	43	CARDIAL	paradoxe Embolie	CT	ACM	TI subtotal
50	GH	m	72	CARDIAL	cardial	MR/CT	PICA	TI
52	KK	m	67	ATHERO	atherothrombotisch	MR/CT	ACM	TI
54	NL	w	70	ATHERO	atherothrombotisch	MR	ACM	TI
62	PF	m	57	ATHERO	atherothrombotisch	MR	ACM	N
63	RE	w	75	CARDIAL	cardial	MR	striatocapsulär	TI
64	HM	w	72	MIKRO	mikrovaskulär	MR	striatocapsulär	MIKRO
65	MG	m	67	CARDIAL	cardial	MR	Hirnstamm	TI
66	BK	m	59	ATHERO	atherothrombotisch	MR/CT	ACM	TI cortical
67	AH	m	65	ATHERO	atherothrombotisch	MR	ACM	TI cortical
69	GH	m	68	ATHERO	atherothrombotisch	CT	ACM	TI cortical
72	SF	w	64	CARDIAL	cardial	MR/CT	ACP	TI
75	KJ	m	59	MIKRO	mikrovaskulär	MR/CT	Hirnstamm	LI
77	CW	w	38	ATHERO	atherothrombotisch	MR/CT	striatocapsulär	TI
80	HD	w	60	ATHERO	atherothrombotisch	MR/CT	ACA	TI
84	MR	m	74	MIKRO	mikrovaskulär	MR	striatocapsulär	MIKRO
87	ME	m	60	ATHERO	atherothrombotisch	MR/CT	ACM	TI
90	RI	w	55	MIKRO	mikrovaskulär	MR	ACM	N
91	MH	m	64	ATHERO	atherothrombotisch	MR/CT	ACM	TI mehrere
92	LM	w	63	MIKRO	mikrovaskulär	MR	Hirnstamm	LI
100	GM	m	74	CARDIAL	cardial	MR/CT	ACM	TI subtotal
101	RM	w	69	CARDIAL	cardial	MR	ACM	N
103	RP	m	51	MIKRO	mikrovaskulär	MR	striatocapsulär	LI
104	KA	w	54	ATHERO	atherothrombotisch	MR	AICA	TI
106	ZL	m	73	ATHERO	atherothrombotisch	CT	AChorA	TI
110	JA	w	60	MIKRO	mikrovaskulär	MR/CT	Thalamus	N
112	KE	m	59	ATHERO	atherothrombotisch	MR	ACM	TI cortical
113	NM	w	82	ATHERO	atherothrombotisch	CT	ACP	TI
114	SG	m	54	CARDIAL	cardial	MR/CT	ACM	TI cortical
116	GG	m	40	ATHERO	atherothrombotisch	MR/CT	ACM	TI cortical
119	BU	m	57	MIKRO	mikrovaskulär	MR	Hirnstamm	LI
121	TE	m	83	ATHERO	atherothrombotisch	MR	ACM	TI cortical
130	HJ	w	84	CARDIAL	cardial	CT	ACM	TI
132	BF	m	66	MIKRO	mikrovaskulär	MR/CT	striatocapsulär	MIKRO
134	PI	w	65	MIKRO	mikrovaskulär	MR	Hirnstamm	MIKRO
136	RE	w	57	ATHERO	atherothrombotisch	CT	ACM	TI subtotal
138	BK	m	54	MIKRO	mikrovaskulär	MR	striatocapsulär	MIKRO
139	BE	m	55	CARDIAL	paradoxe Embolie	MR/CT	ACM	TI alt
142	BR	w	65	CARDIAL	cardial	MR/CT	ACM	TI
143	VV	m	58	ATHERO	atherothrombotisch	MR	Kleinhirn, ACP	TI mehrere

Nr.	INITIAL	SEX	AGE	PATHO	ÄTIOLOGIE	TOMO	Gebiet	BILD
145	SU	w	73	MIKRO	mikrovaskulär	MR	striatocapsulär	LI
146	WH	m	86	CARDIAL	cardial	CT	ACP	TI bds.
148	CP	m	57	MIKRO	mikrovaskulär	CT	striatocapsulär	LI
149	RK	m	75	ATHERO	atherothrombotisch	MR	Kleinhirn	TI
150	SK	m	81	ATHERO	atherothrombotisch	CT	ACM	TI cortical
153	BP	m	66	MIKRO	mikrovaskulär	MR	Hirnstamm	LI
157	LL	m	47	ATHERO	atherothrombotisch	CT	ACM	TI mehere
159	AE	w	73	ATHERO	atherothrombotisch	MR	ACP	TI
162	SG	m	75	MIKRO	mikrovaskulär	MR	striatocapsulär	MIKRO
164	TG	w	58	MIKRO	mikrovaskulär	MR	striatocapsulär	LI
165	EH	m	64	ATHERO	atherothrombotisch	MR	ACP	TI
170	SV	w	46	ATHERO	atherothrombotisch	MR	ACP	TI
172	SM	m	60	CARDIAL	cardial	CT	Hirnstamm	TI
178	EH	m	59	MIKRO	mikrovaskulär	MR	striatocapsulär	LI
180	KT	m	38	CARDIAL	paradoxe Embolie	MR/CT	striatocapsulär	TI
182	LR	m	65	MIKRO	mikrovaskulär	MR	striatocapsulär	LI
183	HK	m	65	ATHERO	atherothrombotisch	MR/CT	ACM	TI cortical
185	KM	w	84	CARDIAL	cardial	MR	ACA	TI
190	HC	w	59	MIKRO	mikrovaskulär	MR/CT	Hirnstamm	MIKRO
191	BK	w	36	CARDIAL	paradoxe Embolie	MR	striatocapsulär	TI
197	MM	w	84	ATHERO	atherothrombotisch	MR	ACS	TI
204	WK	w	83	ATHERO	atherothrombotisch	CT	ACA	TI
207	ME	w	49	ATHERO	atherothrombotisch	CT	ACP	TI
210	SR	m	55	ATHERO	atherothrombotisch	MR	ACP	N
211	WM	m	59	ATHERO	atherothrombotisch	MR/CT	ACM	N
214	TP	m	75	MIKRO	mikrovaskulär	MR/CT	striatocapsulär	MIKRO
215	SW	m	67	ATHERO	atherothrombotisch	MR	ACM	TI cortical
221	NR	w	56	MIKRO	mikrovaskulär	MR	striatocapsulär	MIKRO
224	BW	m	59	MIKRO	mikrovaskulär	MR	Hirnstamm	MIKRO
225	GH	w	65	ATHERO	atherothrombotisch	MR/CT	ACP	TI
227	SS	w	76	CARDIAL	cardial	MR/CT	Hirnstamm	TI
231	PA	w	73	MIKRO	mikrovaskulär	MR	Hirnstamm	N
233	SE	w	76	MIKRO	mikrovaskulär	MR	Hirnstamm	MIKRO
235	WE	w	68	MIKRO	mikrovaskulär	MR/CT	Hirnstamm	MIKRO
238	CJ	m	74	ATHERO	atherothrombotisch	MR	ACM	N
239	SH	m	52	CARDIAL	cardial	MR/CT	ACM	TI cortical
242	VU	w	60	ATHERO	atherothrombotisch	CT	ACM	TI cortical
244	SE	w	77	CARDIAL	paradoxe Embolie	MR	ACM	TI cortical
246	RG	m	64	MIKRO	mikrovaskulär	MR/CT	ACM	N
247	HS	m	55	MIKRO	mikrovaskulär	MR	Hirnstamm	MIKRO
252	DW	m	54	ATHERO	atherothrombotisch	MR/CT	striatocapsulär	TI
253	LH	m	71	MIKRO	mikrovaskulär	MR	Hirnstamm	MIKRO
254	MF	m	61	MIKRO	mikrovaskulär	CT	striatocapsulär	LI
255	HA	m	62	MIKRO	mikrovaskulär	MR	striatocapsulär	MIKRO
257	CW	m	80	MIKRO	mikrovaskulär	MR	striatocapsulär	MIKRO
258	ME	m	81	CARDIAL	cardial	CT	ACP	TI
260	HW	m	48	ATHERO	atherothrombotisch	MR	striatocapsulär	TI
261	WH	m	33	ATHERO	atherothrombotisch	MR	striatocapsulär	TI
263	US	m	48	CARDIAL	cardial	MR	ACM	TI cortical
264	RF	w	65	ATHERO	atherothrombotisch	MR	ACM	TI cortical
265	ZR	m	55	MIKRO	mikrovaskulär	MR/CT	striatocapsulär	TI
266	TW	m	69	MIKRO	mikrovaskulär	MR	striatocapsulär	MIKRO
269	RJ	m	70	MIKRO	mikrovaskulär	MR	striatocapsulär	MIKRO
270	FU	w	73	ATHERO	atherothrombotisch	CT	ACP	TI
271	JH	m	64	MIKRO	mikrovaskulär	MR	striatocapsulär	MIKRO
272	LR	m	68	ATHERO	atherothrombotisch	MR	ACM	TI cortical
274	WC	m	59	MIKRO	mikrovaskulär	MR/CT	striatocapsulär	MIKRO
282	MU	w	69	MIKRO	mikrovaskulär	CT	striatocapsulär	MIKRO
283	KE	m	67	CARDIAL	cardial	CT	ACM	TI cortical
286	GB	w	56	MIKRO	mikrovaskulär	MR	Hirnstamm	MIKRO

⇒

Nr.	SONO	Plaque + Stenose-Morphologie	ANGIO	Gefäß - Befunde
1	FCDS	N	-	
2	FCDS/TCD	harte Plaque, ACI	MRA	PICA Verschuß
3	FCDS/TCD	N	-	
4	FCDS/TCD	100 % Thrombus ACI, auf Atherosklerose	-	
5	FCDS	harte PLAQUE + Ulcus, ACI	-	
10	FCDS/TCD	Thrombus - Stenose, ACI	-	
15	FCDS/TCD	80 % Stenose ACI, weiche PLAQUE	MRA	ACI Stenose
16	FCDS/TCD	N	-	
17	FCDS/TCD	100 % Thrombus ACI, auf Atherosklerose	MRA	ACI Verschuß
24	FCDS/TCD	100 % Thrombus ACI, auf Atherosklerose	-	
28	FCDS/TCD	N	-	
32	FCDS/TCD	100 % Thrombus, AV	MRA	AV Verschuß
33	FCDS/TCD	N	MRA	N
34	FCDS/TCD	N	MRA	N
36	FCDS/TCD	60 % Stenose ACI, harte PLAQUE	MRA	N
39	FCDS	N	-	
45	FCDS/TCD	N	MRA	N
48	FCDS/TCD	Thrombus ACM	-	
50	FCDS	100 % Thrombus AV	MRA	AV Verschuß
52	FCDS/TCD	90 % Stenose ACI, harte PLAQUE	MRA	ACI Stenose
54	FCDS/TCD	harte Plaque ACI	-	
62	FCDS/TCD	Thrombus ACI	MRA	N
63	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	-	
64	FCDS/TCD	N	MRA	N
65	FCDS	Basilaristhrombose	MRA	Basilaristhrombose
66	FCDS/TCD	weiche PLAQUE + Ulcus, ACI	DSA	ACM Stenose
67	FCDS/TCD	60 % Stenose ACI, inhomogene PLAQUE	MRA	N
69	FCDS/TCD	harte PLAQUE + Ulcus, ACI	-	
72	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
75	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
77	FCDS/TCD	N	MRA	N
80	FCDS/TCD	harte PLAQUE + Ulcus, ACI	MRA	N
84	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
87	FCDS	70 % Stenose ACI, inhomogene PLAQUE	DAS	ACI Stenose
90	FCDS/TCD	N	MRA	N
91	FCDS/TCD	N	MRA	N
92	FCDS/TCD	N	MRA	N
100	FCDS/TCD	100 % Thrombus ACI, keine Atherosklerose	-	
101	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	-	
103	FCDS/TCD	N	MRA	N
104	FCDS/TCD	Basilarisstenose, harte PLAQUE	MRA	Basilarisstenose
106	FCDS/TCD	harte Plaque ACI	-	
110	FCDS/TCD	N	-	
112	FCDS/TCD	N	MRA	N
113	FCDS/TCD	Stenose ACP	-	
114	FCDS/TCD	N	-	
116	FCDS/TCD	N	-	
119	FCDS	harte + flache Plaques Carotis	-	
121	FCDS/TCD	60 % Stenose ACI, inhomogene PLAQUE	MRA	N
130	FCDS	N	-	
132	FCDS/TCD	inohomogene + flache Plaque ACI	-	
134	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
136	FCDS/TCD	100 % Thrombus ACI, auf Atherosklerose	-	
138	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	-	
139	FCDS	N	MRA	N
142	FCDS/TCD	N	MRA	N
143	FCDS/TCD	Thrombus AV	MRA	Verschuß AV, PICA, AICA, ACS

Nr.	SONO	Plaque + Stenose-Morphologie	ANGIO	Gefäß - Befunde
145	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
146	FCDS/TCD	Stenose ACI ,asymptomatisch	-	
148	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	-	
149	FCDS/TCD	Stenose AV	MRA	N
150	FCDS/TCD	harte PLAQUE + Ulcus, ACI	-	
153	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
157	FCDS/TCD	N	-	
159	FCDS/TCD	inhomogene Plaques, ACI	MRA	N
162	FCDS/TCD	N	MRA	N
164	FCDS/TCD	N	MRA	N
165	FCDS/TCD	harte Plaque, ACI	MRA	ACP Verschuß
170	FCDS/TCD	100 % Thrombus ACP	MRA	ACP Thrombus
172	FCDS/TCD	Basilaristhrombose	MRA	Basilaristhrombose
178	FCDS/TCD	N	-	
180	FCDS/TCD	95 % Thrombus ACI, keine Atherosklerose	MRA	ACI Thrombus
182	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
183	FCDS/TCD	Thrombus auf harter Plaque, ACI	MRA	N
185	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
190	FCDS/TCD	N	MRA	N
191	FCDS/TCD	N	MRA	N
197	FCDS/TCD	N	MRA	N
204	FCDS/TCD	60 % Stenose ACI, harte PLAQUE	-	
207	FCDS/TCD	Stenose ACP	-	
210	FCDS/TCD	Stenose ACP	MRA	N
211	FCDS/TCD	harte Plaque ACI	MRA	N
214	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
215	FCDS/TCD	harte Plaque ACI	MRA	N
221	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	-	
224	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
225	FCDS/TCD	harte Plaque, ACI	MRA	ACP Stenose
227	FCDS/TCD	100 % + 60 % Stenosen ACI, asymptomatisch	MRA	ACI Stenosen bds., asymptom.
231	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
233	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
235	FCDS/TCD	N	MRA	N
238	FCDS/TCD	70 % Stenose ACI, weiche PLAQUE	DSA	ACI Stenose
239	FCDS/TCD	harte Plaque ACI	MRA	N
242	FCDS/TCD	100 % Thrombus ACI auf Atherosklerose	MRA	ACM Verschuß
244	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	ACM Verschuß
246	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
247	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
252	FCDS/TCD	harte PLAQUE + Ulcus, ACI	MRA	N
253	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
254	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	-	
255	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
257	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	-	
258	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	-	
260	FCDS	95 % Stenose ACI, weiche PLAQUE	MRA	ACI Stenose
261	FCDS/TCD	95 % Stenose ACI, weiche PLAQUE	MRA	ACI Stenose
263	FCDS/TCD	100 % Thrombus ACI, auf Atherosklerose	MRA	ACI Verschuß
264	FCDS/TCD	90 % Stenose ACI, weiche PLAQUE	-	
265	FCDS/TCD	N	MRA	N
266	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
269	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N
270	FCDS/TCD	harte Plaque, ACI	-	
271	FCDS/TCD	harte PLAQUE	MRA	N
272	FCDS/TCD	60 % Stenose ACI, harte PLAQUE	-	
274	FCDS/TCD	N	-	
282	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	-	
283	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	-	
286	FCDS/TCD	harte + flache Plaques Carotis	MRA	N

Nr.	Echo	cardiale Befunde	RR	DM	NIK	ADI	VF	KHK
1	TEE	VF, Spontanechos					1	
2	TEE	AO-PLAQUE (groß)			1	1		
3	TTE	Hypokinesie (gering)				1	1	1
4	TTE	N	1	1				
5	TEE	oFO			1			1
10	TEE	N			1	1		
15	TTE	Hypokinesie	1			1		1
16	TEE	AO-PLAQUE (groß)		1		1		
17	TEE	Ao-Plaques			1	1		1
24	TTE	N			1			
28	TEE	VF, Spontanechos					1	
32	TEE	Ao-Plaques						1
33	TEE	oFO + KM Übertritt			1			
34	TEE	VF, oFO, Ao-Plaques	1		1	1	1	
36	TTE	Hypokinesie	1					1
39	TEE	AO-PLAQUES + flottierender Auflage	1			1		
45	TEE	oFO + KM Übertritt, Spontanechos			1	1		
48	TEE	oFO + KM Übertritt						
50	TEE	VF, Hypokinesie, Herzinsuff	1	1			1	1
52	TTE	Hypokinesie		1				1
54	TEE	AO-PLAQUE (groß), oFO	1			1		1
62	TEE	N	1			1		
63	TEE	VF, Hypokinesie	1			1	1	
64	TTE	N	1					
65	TEE	VF, Hypokinesie (groß), Herzinsuffizienz					1	1
66	TTE	Hypokinesie	1		1	1		1
67	TEE	Ao-Plaques, Hypokinesie	1			1		1
69	TTE	N						1
72	TEE	VF, Spontanechos, Ao-Plaques	1				1	1
75	TEE	N				1		
77	TEE	N			1			
80	TEE	AO-PLAQUE (groß)		1	1			
84	TEE	Hypokinesie (gering), Ao-Plaques (flach)	1		1			
87	TEE	N			1	1		
90	TEE	N	1		1			
91	TEE	oFO, AO-PLAQUE (groß)	1	1	1	1	1	1
92	TTE	N						
100	TEE	VF, oFO + KM Übertritt, Spontanechos, Ao-Plaques	1	1	1	1	1	
101	TEE	MK/AK - Vegetationen mit flottierender Auflage						1
103	TEE	N						
104	TTE	Hypokinesie	1	1		1		1
106	TEE	AO-PLAQUE (groß)	1			1		
110	TTE	N						
112	TTE	Hypokinesie						1
113	TTE	N				1		
114	TTE	VF, intermittierend			1	1		
116	TEE	N			1			
119	TTE	N	1					
121	TTE	N	1					1
130	TEE	VF, Spontanechos, Ao-Plaques		1			1	1
132	TTE	N	1	1				
134	TTE	N	1			1		
136	TTE	N			1			
138	TEE	Ao-Plaques (flach)	1			1		
139	TEE	oFO + KM Übertritt			1	1		
142	TEE	VF, Spontanechos					1	
143	TEE	N						

Nr.	Echo	cardiale Befunde	RR	DM	NIK	ADI	HLP	VF	KHK
145	TEE	N	1				1		
146	TTE	VF, Hypokinesie					1	1	
148	TTE	N			1		1		
149	TTE	Hypokinesie	1						
150	TTE	N					1		
153	TEE	N	1	1					1
157	TTE	N			1				
159	TTE	N							
162	TTE	N	1						
164	TTE	N	1						
165	TEE	AO-PLAQUE (groß)	1	1					
170	TEE	N					1		
172	TTE	MKE	1						
178	TTE	N	1		1				
180	TEE	oFO + KM-Übertritt,			1				
182	TTE	N	1			1	1		
183	TEE	Ao-Plaques	1				1		
185	TEE	Ao-Klappenvegetationen					1		
190	TTE	N			1		1		
191	TEE	oFO + KM Übertritt							
197	TTE	N							
204	TTE	Hypokinesie	1						
207	TTE	N			1				
210	TTE	Hypokinesie	1		1		1		
211	TEE	AO-PLAQUES + flottierende Auflage	1	1					
214	TTE	N	1				1		
215	TEE	AO-PLAQUE (groß)					1		
221	TTE	N			1	1	1		
224	TTE	N			1				
225	TTE	N		1	1		1		
227	TEE	VF, Hypokinesie	1					1	
231	TTE	N	1				1		
233	TTE	N	1			1	1		
235	TTE	N	1				1		
238	TTE	Hypokinesie	1				1		
239	TEE	Spontanechos, Hypokinesie	1				1		
242	TEE	Ao-Plaques	1		1		1		
244	TEE	oFO + KM Übertritt							
246	TEE	Hypokinesie (gering)					1		
247	TEE	Ao-Plaques (flach)	1	1	1	1	1		
252	TEE	N			1		1		
253	TTE	Hypokinesie (gering)	1		1		1		1
254	TTE	N		1	1				
255	TTE	N	1		1		1		
257	TTE	N	1				1		
258	TTE	Akinesie (groß)							1
260	TTE	Hypokinesie	1		1		1		1
261	TTE	Spontanechos	1				1		
263	TEE	Akinesie, Spontanechos	1		1		1		
264	TTE	N					1		
265	TEE	N	1				1		
266	TTE	Hypokinesie (gering)	1				1		1
269	TTE	Ao-Plaques (flach)	1						
270	TTE	N					1		
271	TTE	N	1		1		1		
272	TEE	Ao-Plaques, Hypokinesie	1				1		1
274	TTE	N	1				1		1
282	TTE	N					1		1
283	TEE	VF, Hypokinesie		1				1	1
286	TEE	N	1	1		1	1		

Nr.	CRP	F VIII %	v WF %	PAI Au/ml	FIBR mg/dl	APC	Protein C+S	andere Koagulopathie
1	N	308	-	-	488			
2	N	226	-	-	428			
3	N	146	-	-	423			
4	N	359	-	-	383			
5	N	256	250	-	448		S 43%	
10	N	160	-	24	240			
15	N	210	224	4,5	367			
16	N	280	250	N	460		C 49% S 60%	
17	N	240	-	↑	279			
24	N	146	-	-	420			
28	N	449	-	-	461			Phospholipid-AK negativ
32	N	328	-	-	389			
33	N	210	N	↑	245	↓	S ↓	
34	N	165	-	-	320			
36	N	179	224	-	334			
39	N	263	170	-	215			
45	N	209	N	N	282			Phospholipid-AK negativ
48	N	201	N	N	352	1,5		
50	N	295	-	-	451			
52	N	289	-	-	367			
54	N	352	-	-	387			
62	N	133	70	33,2	210			
63	N	656	-	-	590			
64	N	212	-	-	367			
65	N	685	-	-	504			
66	N	160	-	N	465			
67	N	109	-	-	232		N	
69	N	314	-	-	477			
72	N	112	-	-	324			
75	N	177	-	-	416			
77	N	210	-	-	216			
80	N	212	-	-	435			
84	N	158	-	-	314			
87	N	79	-	-	302			
90	N	124	-	4,9	278			Phospholipid-AK negativ
91	N	196	168	-	433			
92	N	90	-	-	247			Thrombozytose
100	N	212	-	-	358			
101	N	300	200	24	278			
103	N	245	-	-	257			
104	N	210	-	-	340			
106	N	228	140	-	439			
110	N	150	-	-	289			
112	N	138	-	-	313			
113	N	215	-	3,4	283			
114	N	340	224	-	368			
116	N	180	-	-	340			
119	N	127	-	-	410			
121	N	211	-	-	341			
130	N	276	-	7,8	510			
132	N	171	-	-	434			
134	N	133	-	11,5	223			
136	N	250	N	5,9	411			
138	N	217	280	N	487			
139	N	278	224	5,6	401			
142	N	234	-	11,4	385			
143	N	96	-	24,2	264			Phospholipid-AK normal

Nr.	CRP	F VIII %	v WF %	PAI Au/ml	FIBR mg/dl	APC	Protein C+S	andere Koagulopathie
145	N	229	-	3,6	309			
146	N	240	-	-	357			
148	N	111	112	-	414			
149	N	245	210	-	306			
150	N	234	280	-	367			
153	N	201	224	8,4	637			
157	N	300	150	16,6	260			Lupus Antikoagulans
159	N	195	224	-	380			
162	N	118	70	3,7	346			
164	N	179	112	2,9	289			
165	N	147	70	14,4	661			
170	N	240	190	12,1	341	2,1		Phospholipid-AK normal
172	N	235	112	1	358			
178	N	135	84	14	315			
180	N	240	210	1,4	376	2,1		Phospholipid-AK negativ
182	N	168	224	26	325			
183	N	285	224	9,1	337			
185	N	238	350	1,9	259			
190	N	152	112	16,9	209			Phospholipid-AK negativ
191	N	275	112	21,5	375			Phospholipid-AK negativ
197	N	204	224	4,9	247			Homocystein erhöht
204	N	328	280	11,2	301			
207	N	213	112	8,4	490	3,3		
210	N	222	84	-	339			
211	N	161	224	-	333			
214	N	128	56	-	301			Thrombozytose
215	N	194	124	6,8	341	2,1		
221	N	99	84	-	314			
224	N	97	-	-	302			
225	N	157	224	13,9	323	2,9		
227	N	443	-	-	330			
231	N	148	196	23	315			
233	N	159	-	-	247			
235	N	166	84	4,8	270			
238	N	172	79	-	431			
239	N	170	140	-	327			
242	N	402	168	-	482	1,9		
244	N	175	168	-	229			
246	N	124	70	5,1	261			
247	N	150	84	-	330			
252	N	210	112	?	321	1,9		
253	N	178	112	-	396			
254	N	200	112	-	485			
255	N	165	112	-	384			
257	N	115	56	3,6	263			
258	N	136	56	-	321	2,2	N	Phospholipid-AK 30
260	N	280	224	-	364			
261	N	165	56	-	262		C + S N	Phospholipid-AK 30
263	N	244	224	-	284			
264	N	302	224	18,6	409	2,3		
265	N	100	98	-	243			
266	N	184	112	-	404			
269	N	116	-	-	324			
270	N	145	84	14,4	277			
271	N	173	112	-	357			
272	N	202	224	-	289			
274	N	163	112	35	353	2		
282	N	180	-	-	428			
283	N	332	-	-	431			
286	N	221	-	-	242			

Nr.	⇒	früher Insult	KLINIK	OUTCOME	ANMERKUNG
1			motor, sens, GFstrg, NeuroPsych	++	
2			motor, sens, dysarthrie, ataxie	TIA	rez gleiches Gebiet
3		LI	motor	++	
4			moto, sens, GFstrg	++	Dekompressionskraniektomie
5		TI anderes Gebiet	NeuroPsych, GFStrg	+++	
10			motor	+++	progressive stroke
15		TIA	motor, sens	TIA	rez gleiches Gebiet, Carotis-TEA
16			motor, sens, dysarthrie, ataxie	++	
17		TI gleiches Gebiet	motor	+++	rez gleiches Gebiet
24			motor, sens, NeuroPsych	+	
28			motor, sens, dysarthrie, NeuroPsy.	TIA	rez gleiches Gebiet
32			ataxie	+++	
33			motor, dysarthrie, dysphagie	+++	
34			oculomotorik	TIA	rez gleiches Gebiet
36		TI anderes Gebiet	motor	+++	Polyglobulie, Hyperinsulinämie
39		TI anderes Gebiet	motor, sens, NeuroPsych	+++	rez wechselndes Gebiet
45			oculomotorik	TIA	
48			motor, sens, NeuroPsych	++	Langstreckenflug, Phlebothrombose
50			sens, dysarthrie, ataxie, dysphagie	++	
52		TI gleiches Gebiet	motor	TIA	rez gleiches Gebiet, Carotis-TEA
54			motor, sens, HOPS	+++	progressive stroke
62		TIA	sens	TIA	rez gleiches Gebiet
63			motor, sens, NeuroPsych	TIA	
64			motor, sens	TIA	Polyglobulie
65		TIA ander. Gebiet	motor, dysarthrie, dysphagie	Tod	
66			motor, NeuroPsych, GFStrg	++	Thrombolyse ACM
67		TI anderes Gebiet	GFstrg	+++	rez gleiches Gebiet
69			motor, NeuroPsych, HOPS	++	Polyglobulie
72			GFstrg	+++	
75			sens	+++	
77			motor, sens, HOPS	+++	
80			motor	++	
84			motor, Schwindel	+	rez gleiches Gebiet
87		TI gleiches Gebiet	motor, sens	TIA	
90			motor	TIA	Öestrogene
91			motor, sens	+++	rez wechselndes Gebiet
92			ataxie, okulomotorik	+	
100			motor, sens, NeuroPsych	+	rez gleiches Gebiet
101			motor, sens	TIA	rez gleich. Gebiet, Herzklappen-Op
103			motor	TIA	Alkoholabusus
104			ataxie	TIA	
106			motor, GFstrg, NeuroPsych	++	
110			NeuroPsych, HOPS	TIA	
112			NeuroPsych, HOPS	+++	
113			motor, sens, GFstrg	++	
114		TI andere Gebiete	motor, sens, NeuroPsych	+++	rez anderes Gebiet
116			motor	TIA	
119			motor, sens	++	
121		TIA	motor, sens	+++	rez gleiches Gebiet
130		TI anderes Gebiet	motor, sens, HOPS	++	
132			motor, sens	+++	rez gleiches Gebiet
134			ataxie	TIA	
136			motor, sens, NeuroPsych	+	Alkoholabusus
138			HOPS	TIA	
139		TI	motor	TIA	
142		TIA and. Gebiete	motor, sens, NeuroPsych	TIA	
143		TIA	sens, ataxie, dysarthrie	+++	rez gleiches Gebiet

Nr.	⇒	früher Insult	KLINIK	OUTCOME	ANMERKUNG
145			motor	+++	
146		TI	GFstrg	+	
148			sens	+++	
149			sens, ataxie	++	
150		TIA	motor, sens, NeuroPsych	++	
153		mikro	motor, oculomotorik	+++	
157		anderes Gebiet	motor	+++	
159		TI gleiches Gebiet	GFstrg	TIA	
162		LI	motor	+++	Defekt nach ICB
164			sens	TIA	rez gleiches Gebiet
165			motor, sens, NeuroPsych, GFStrg	++	Polyglobulie
170			GFstrg	+	
172			motor, dysarthrie, okulomotorik	++	Marcumpause, Herzklappen-Op
178		LI	motor, sens	+++	Polyglobulie
180			motor, sens	++	
182			motor	TIA	Hyperinsulinämie
183			motor, sens	PRIND	rez gleiches Gebiet, Lp(a)
185			motor	+	
190			oculomotorik	TIA	rez wechselndes Gebiet
191			motor	+	
197			motor, ataxie	++	Hyperinsulinämie
204			motor, HOPS	Tod	
207			GFstrg	+++	
210			motor, sens, GFstrg	TIA	
211			motor, sens	TIA	
214			motor, sens	TIA	rez gleiches Gebiet
215		TI gleiches Gebiet	NeuroPsych	+	rez wechselndes Gebiet
221			sens	TIA	
224			dysarthrie	++	rez gleiches Gebiet
225			GFstrg	+++	
227			motor, dysarthrie, ataxie, okulomot.	++	
231			ataxie	TIA	Hyperinsulinämie
233			vertigo	TIA	rez anderes Gebiet, Hyperinsulin.
235			ataxie, okulomotorik	++	rez gleiches Gebiet, Polyglobulie
238			motor, sens	TIA	rez gleiches Gebiet, Carotis-TEA
239			motor, sens	+++	rez gleiches Gebiet
242			motor, sens, NeuroPsych	++	
244			motor, sens, dysarthrie	+++	
246			sens	TIA	rez gleiches Gebiet
247			ataxie	+++	
252			motor, sens, NeuroPsych	++	
253			ataxie	TIA	rez gleiches Gebiet
254			motor, dysarthrie	+++	
255			motor	+++	rez wechselndes Gebiet
257			motor	TIA	
258			GFstrg	+	
260			motor	+++	
261			motor	+++	
263			motor, sens, NeuroPsych	+++	rez gleiches Gebiet, Polyglobulie
264			motor	+++	
265			motor	+++	
266			motor	+++	
269			motor	PRIND	
270			GFstrg	+++	
271		LI	motor	+++	
272		TI	motor, sens	TIA	
274			motor	+	rez wechselndes Gebiet
282			HOPS	TIA	
283		TI anderes Gebiet	motor, sens, HOPS	++	rez wechselndes Gebiet
286		LI	ataxie, dysarthrie, okulomotorik	++	

3. Tabelle der 26 Patienten des Kontrollkollektivs

Nr.	INITIAL	AGE	SEX	FVIII (%)	Fibr. (mg/dl)	CRP	DIAGNOSE	MR/CT		ECHO
01 k	AH	48	m	188	183	N	Migraine	N	N	N
02 k	BR	70	m	142	317	N	Migraine	N	N	N
03 k	DH	73	m	123	172	N	NPH	N	N	N
04 k		55	m	111	198	N	Migraine	N	N	N
05 k	HU	72	w	155	232	N	Migraine	N	N	N
06 k	HH	54	m	95	217	N	Migraine	N	N	N
07 k	KJ	75	m	148	279	N	Migraine	N	N	N
08 k	KS	36	m	148	304	N	Herzneurose	N	N	N
09 k		71	w	183	334	N	Migraine	N	N	N
10 k	LC	37	m	109	161	N	Migraine	N		N
11 k	MW	59	w	88	228	N	Migraine	N	N	N
12 k	MF	68	m	93	260	N	Ausschluß cerebraler Prozeß	N	N	N
13 k	PE	56	m	169	229	N	Migraine	N	N	N
14 k		63	m	91	350	N	TGA	N	N	N
15 k	WK	79	m	168	357	N	Synkope	N		N
16 k	MK	55	w	151	314	N	phobisch. Attackenschwindel	N	N	N
17 k	SS	45	w	104	289	N	Migraine	N	N	N
18 k	AK	82	m	124	320	N	Migraine	N	N	N
19 k		43	m	189	325	N	Migraine	N	N	N
20 k	GW	61	m	187	517	N	Krampfanfall	N		N
21 k	HF	69	m	123	289	N	Ausschluß cerebraler Prozeß	N	N	N
22 k	WT	40	m	125	266	N	Migraine	N	N	N
23 k	GE	68	w	110	201	N	Migraine	N	N	N
24 k	WL	62	w	150	219	N	Migraine	N	N	N
25 k	KK	59	w	159	207	N	Migraine	N	N	N
26 k	KW	53	w	119	325	N	Ausschluß cerebraler Prozeß	N	N	N