

Aus dem Institut für klinische Chemie  
(Direktor Prof. Dr. med. Ralf Junker)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian –Albrechts-Universität zu Kiel

Parameter des Fettstoffwechsels bei Kindern mit Schlaganfall  
(vaskulär & thromboembolisch)

Explorativ: Monitoring Aspirin®-Therapie  
(Multiplate® vs. PFA-100/200®)

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
Martina Baumgärtel (geb. Kausch)  
aus Straubing  
Kiel 2020

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ralf Junker, Institut für Klinische Chemie

Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. med. Kirsten Zeuner, Klinik für Neurologie

Tag der mündlichen Prüfung: 25.03.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, 30.11.2020

Promotionskommission der Sektion Medizin

**An meine Familie, in Liebe und Dankbarkeit**

Ein Großteil der Daten dieser Dissertation wurde bereits vorab im Januar 2019 publiziert:

**Gabrielle deVeber, Fenella Kirkham, Kelsely Shannon, Leonardo Brandão, Ronald Sträter, Gili Kenet, Hartmut Clausnizer, Mahendranath Moharir, Martina Kausch, Rand Askalan, Daune MacGregor, Monika Stoll, Antje Torge, Nomazulu Dlamini, Vijeja Ganesan, Mara Prengler, Jaspal Singh, Ulrike Nowak-Göttl,**  
"Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population." *Haematologica* (2019): haematol-2018.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV,V
1. Einleitung .....	1
1.1. Einführung.....	1
1.2. Definition: Schlaganfall .....	1
1.3. Schlaganfall im Kindesalter versus Erwachsenenalter: Inzidenz .....	2
1.4. Schlaganfall im Kindesalter versus Erwachsenenalter – Ätiologie im Überblick ....	3
1.4.1. Risikofaktoren im Kindesalter .....	4
1.4.1.1. Genetische Ursachen.....	5
1.4.2. Risikofaktoren im Erwachsenenalter .....	11
1.5. Häufige Gefäßlokalisationen der Ischämie: Kinder versus Erwachsene .....	12
1.6. Diagnostik – Bildgebung, Überblick .....	13
1.6.1. Doppler-Sonographie .....	13
1.6.2. Kranielle Computertomographie (cCT).....	14
1.6.3. Magnetresonanztomographie (MRT).....	14
1.6.4. MR-Angiographie (MRA) .....	14
1.6.5. Angiographie .....	14
1.7. Therapie des Schlaganfall im Kindesalter.....	15
1.7.1. Allgemeines .....	15
1.7.2. Medikamentöse Therapie .....	15
1.7.2.1. Acetylsalicylsäure (Aspirin®) .....	16
1.7.2.2. Enoxaparin (Clexane®) .....	16
1.7.2.3. Andere Thrombozytenaggregationshemmer .....	18
1.7.2.3.1. Adenosindiphosphat (ADP)- abhängige Plättcheninhibitoren.....	18
1.7.2.3.2. Glykoprotein (GP) IIb/IIIa Inhibitoren .....	18
1.7.2.3.3. Coumarin- Derivate .....	19
1.8. Fragestellung.....	19
2. Material und Methoden .....	21
2.1. Ethikvotum .....	21
2.2. Datenbank.....	21
2.3. Studiendesign.....	21
2.3.1. Einschlusskriterien.....	22
2.3.2. Kohorten.....	22
2.3.2.1. Kinder mit vaskulär bedingtem Schlaganfall.....	22

2.3.2.2.	Kinder mit nicht vaskulär bedingtem Schlaganfall .....	23
2.3.2.3.	Gesunde Geschwisterkinder .....	23
2.4.	Diagnostik .....	24
2.4.1.	Klinische Untersuchung .....	24
2.4.2.	Bildgebende Verfahren bei Kindern .....	24
2.5.	Laborchemie- Therapiemonitoring .....	24
2.5.1.	Antifaktor-Xa-Aktivität .....	25
2.5.3.	Impedanzaggregometrie (Multiplate®) .....	26
2.5.4.	In-vitro Blutungszeit ( <i>Platelet-Funktion-Analyzer</i> , PFA- 100/200®) .....	28
2.6.	Medikamente .....	30
2.7.	Statistik .....	30
3.	Ergebnisse .....	34
3.1.	Überblick .....	34
3.2.	Kinder mit vaskulär bedingtem Schlaganfall .....	35
3.2.1.	Gruppenüberblick .....	35
3.2.2.	Kinder mit erstem Rezidiv .....	36
3.2.3.	Kinder mit zweitem Rezidiv .....	37
3.2.4.	Kinder ohne Rezidiv .....	38
3.3.	Kinder mit nicht vaskulär bedingtem Schlaganfall .....	38
3.4.	Nicht betroffene Geschwisterkinder .....	40
3.5.	Vergleich der Kohorten .....	41
3.6.	Vaskulär bedingter Schlaganfall im Kindesalter – Lpa-Werte und Aspirin®-Therapie <sup>43</sup>	
3.6.1.	Erhöhte Lpa-Werte und Rezidivrisiko .....	43
3.6.2.	Aspirin®-Therapie bei Kindern mit vaskulär bedingtem Schlaganfall – PFA-100/200® versus Multiplate® .....	44
4.	Diskussion .....	47
4.1.	Überblick der Ergebnisse .....	47
4.2.	Die Rolle der typischen Risikofaktoren beim Schlaganfall im Erwachsenenalter und beim Schlaganfall im Kindesalter .....	48
4.3.	Erhöhte Lpa-Werte als Risikofaktor für Rezidive bei Kindern mit vaskulär bedingtem Schlaganfall .....	49
4.4.	Dosis der Aspirin®-Therapie bei Kindern mit vaskulär bedingten Schlaganfällen und Monitoring mittels Multiplate® .....	51
4.5.	Einschränkungen der Dissertation .....	52
4.6.	Schlussfolgerung .....	53

5. Zusammenfassung.....	54
6. Literaturverzeichnis.....	55
Publikationen.....	55
Internetquellen.....	63
7. Anhang.....	64
Anhang 1: Ethikvotum.....	65
Anhang 2: Erklärung zur Dissertation.....	70
Anhang 3: Danksagung.....	71
Anhang 4: Lebenslauf.....	72
Anhang 5: Veröffentlichung.....	73

## Abkürzungsverzeichnis

Acetylsalicylsäure, als Medikament	Aspirin®
Acetylsalicylsäure, als Substrat	ASA
Adenosindiphosphat	ADP
Aggregation	AU
Aktiviertes Protein C	APC
Antithrombin III	ATIII
Arachidonsäure	ASPI
<i>Area under the Curve</i>	AUC
Arteria carotis interna	ACI
Arteria cerebri anterior	ACA
Arteria cerebri media	ACM
<i>Body-Mass-Index</i>	BMI in kg/m <sup>2</sup>
<i>Circulus arteriosus cerebri</i>	CAC
Collagen Typ1 als Reagenz bei Multiplate®	COL
<i>Congenital Disorder of Glycosylation</i>	CDG
(Kranielle) Computertomographie	cCT
Cyclooxygenasen	COX
Chi-Quadrat Test	CQT
Collagen als Reagenz bei PFA- 100/200®	COLL
Deziliter	dl
fibromuskuläre Dysplasie	FMD
Glykoprotein	GP
Grad Celsius	°C
Heparin- induzierte Thrombozytopenie	HIT
<i>High-Density-Lipoprotein</i>	HDL
Immunglobulin	IG
<i>International normalized Ratio</i>	INR
<i>International Sensitivity Index</i>	ISI
Kilogramm Körpergewicht	kg KG
Konfidenzintervall	KI
Kruskal-Wallis-Test	KWT
Lipoprotein a	Lpa
<i>Low- Density- Lipoprotein</i>	LDL

Magnetresonanz	MR
Magnetresonanz- Angiographie	MRA
Magnetresonanztomographie	MRT
Mitochondriale Enzephalomyopathie- Laktatazidose- Schlaganfallähnliche- Episoden	MELAS
Millimeter Quecksilbersäule	mmHg
Mikro-	μ
Molarität	M
Mann-Whitney-U-Test	MWT
<i>Odds Ratio</i>	OR
Ornithin-Transcarbamylase	OTC
<i>Platelet-Function- Analyzer</i>	PFA-100/200®
Plättchenfaktor	PF
p- Nitroanilin	pNA
<i>Receiver Operating Characteristic</i>	ROC
Ristocetin	Risto
<i>tissue- factor- pathway- inhibitor</i>	TFPI
Thrombinrezeptor- aktivierendes Peptid-6	TRAP- 6
Thromboplastinzeit	TPZ
Thromboxan A2	TXA2
<i>Tissue Plasminogen Activator</i>	tPA
transitorische ischämische Attacke	TIA
zerebralen Blutfluss	ZBF

# 1. Einleitung

## 1.1. Einführung

Schlaganfälle im Kindesalter sind eine seltene Erkrankung. Bei etwa 75% der betroffenen Kinder können klinisch neurologische Defizite festgestellt werden.

Die Beeinträchtigungen werden maßgeblich von der Lokalisation und dem Typen des Schlaganfalls, dem Alter des Kindes und der zugrunde liegenden Erkrankung beeinflusst (Daseking, M et al. 2003). Neben Halbseitenlähmungen können Sprach- und Sprechstörungen, visuelle Störungen, epileptische Anfälle, Bewusstseinsbeeinträchtigungen, aber auch kognitive Defizite auftreten (Daseking, M & Petermann, F, 2007). Die Mortalität beim kindlichen Schlaganfall liegt zwischen 10 bis 25% (Steinlin, M, 2008; Tsze, DS & Valente, JH, 2011). Ein Schlaganfall ist in jedem Erkrankungsalter und insbesondere bei Kindern, eine einschneidende Diagnose, die das Leben der Betroffenen und des gesamten sozialen Umfeldes wesentlich verändern kann. So leiden mehr als die Hälfte der Kinder, die einen Schlaganfall erlitten und überlebt haben, unter persistierenden neurologischen Defiziten, mit erheblicher Einschränkung ihrer Lebensqualität (Neuner, B et al. 2011).

## 1.2. Definition: Schlaganfall

Ein Schlaganfall ist nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein klinisches Syndrom, das sich schnell entwickelt und mit Zeichen fokaler oder globaler zerebraler Defizite verbunden ist (Simma, B et al. 2013). In der weiteren Arbeit werden die Termini „Schlaganfall“, „Apoplex“ und „Stroke“ als Synonym verwendet. Typische Symptome im Kindesalter sind Aphasie, Krampfanfälle, Apnoe sowie Hemiplegie.

Diese und andere Krankheitsanzeichen bestehen über mindestens 24 Stunden und gehen mit einer hohen Mortalität einher. Außer dem Gefäßschaden, gibt es keine andere Ursache, die die Symptomatik erklären kann. Die Diagnose wird durch die Anamnese, körperliche und neurologische Untersuchungen sowie bildgebende Verfahren gestellt. Um ein ischämisches Geschehen von einem hämorrhagischen abzugrenzen, ist es wichtig zeitnah bildgebende Verfahren mit einzubeziehen. Je nach Verfügbarkeit sollte eine Magnetresonanztomographie (MRT)- oder Computertomographie (CT) veranlasst werden (Nowak-Göttl, U et al. 2003, Rivkin,

M et al. 2016). Therapeutisch steht neben der konsequenten Einstellung von Blutdruck, Blutzuckerspiegel, Körpertemperatur, Oxygenierung und Krampfpfrophylaxe eine adäquate Gerinnungshemmung im Mittelpunkt und ist für den weiteren Krankheitsverlauf entscheidend.

Dem eigentlichen Schlaganfall steht die TIA, eine transitorische ischämische Attacke gegenüber. Diese stellt sich als eine kurze, meist weniger als 24 Stunden andauernde Episode neurologischer Ausfälle dar. Die Symptome sind reversibel. Sie werden durch eine fokale oder auch zentral nervöse Ischämie verursacht (Sato, S & Minematsu, K, 2013). Die momentan geläufigste Definition begrenzt die Symptomatik auf unter 24 Stunden. Ein anderer Definitionsansatz bezieht sich auf die Bildgebung. Dabei ist das Nichtvorhandensein von Infarktzeichen in diffusionsgewichteten Bildern ausschlaggebend (Strupp, M, 2011).

### **1.3. Schlaganfall im Kindesalter versus Erwachsenenalter: Inzidenz**

Für Deutschland wird eine Inzidenz von 300 bis 500 Fällen pro Jahr in der Altersgruppe zwischen dem 0. bis zum 15. Lebensjahr angegeben (Daseking, M et al. 2003). Dies entspricht in etwa 2,52 Fällen pro 100.000 Kinder (Roach, ES et al. 2008). Andere Daten einer umfangreichen Quelle aus Kalifornien für die Gruppe der Kinder zwischen dem 1. Lebensmonat und dem 19. Lebensjahr spricht von einer Inzidenz von 2,3 pro 100.000 Kinder und Jugendlicher (Fullerton, HJ et al. 2003).

Der Häufigkeitsgipfel für Insulte im Kindesalter liegt in der Altersgruppe der Kinder unter 2 Jahren. Bezüglich der Geschlechterverteilung scheinen die Jungen im Vergleich zu den Mädchen häufiger betroffen zu sein (1,5:1). Je nach Genese und Risikokonstellation liegen aber auch zum Teil die Mädchen vorn (Daseking, M et al. 2003). Im Vergleich der Ethnien haben die Afro-Amerikaner ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Schlaganfallereignis im Kindesalter (Fullerton, HJ et al. 2003).

Im Vergleich zu der Kohorte der Erwachsenen handelt es sich um geringe Fallzahlen. Dort liegt die Inzidenz für Deutschland bei etwa 196.000 Fällen pro Jahr. Auf 100.000 Personenjahre entspricht dies etwa 17 Fällen in der Altersgruppe bis zum 44. Lebensjahr mit einem Anstieg der Zahlen um das Doppelte alle 10 Jahre (Fluri, F, 2008). Der Schlaganfall stellt somit die dritt häufigste Todesursache im Erwachsenenalter dar (Heuschmann, PU et al. 2010).

Trotz der geringeren Inzidenz steht der Schlaganfall im Kindesalter unter den 10 häufigsten Todesursachen mit Mortalitätsraten von 7-28% für den ischämischen und 6-54% für den hämorrhagischen Insult (Greenham, M et al. 2016).

#### **1.4. Schlaganfall im Kindesalter versus Erwachsenenalter – Ätiologie im Überblick**

Die Ätiologie eines Schlaganfalls unterscheidet sich wesentlich in den verschiedenen Lebensphasen.

Die Genese und die sich daraus resultierende Klassifikation des Schlaganfall ist daher komplex und umfangreich. Prinzipiell lässt sich dieses Krankheitsbild ätiologisch in zwei Gruppen einteilen: den durch eine Hypoxie bedingten, ischämischen Schlaganfall und den durch eine Blutung ausgelösten, hämorrhagischen Apoplex.

In der Kohorte der Erwachsenen fallen etwa 71% der Ereignisse in die Gruppe der ischämischen Insulte und 26% in die Gruppe der hämorrhagischen Schlaganfälle. Etwa 3% der Ereignisse lassen sich keiner der beiden Gruppen zuordnen (Foulkes, M et al. 1988). Neuere Daten sprechen von 80-85% ischämische gegenüber 15-20% hämorrhagische Schlaganfälle (Roach, ES et al. 2008).

Die häufigste Ursache für einen Insult im Erwachsenenalter, unabhängig ob ischämischer oder hämorrhagischer Genese, stellen kardioembolische Ereignisse auf dem Boden eines Vorhofflimmerns dar (30%), gefolgt von mikroangiopathischen Veränderungen der zerebralen Gefäße (26%), Erkrankungen, die die Arteria carotis interna (ACI) betreffen (15%) sowie unklare Fälle, in denen keine Ursache gefunden werden kann (Fluri, F, 2008).

Bei Kindern hingegen liegt die Verteilung anders. Etwa 55% der Schlaganfälle sind ischämische Ereignisse. 45% der Insulte im Kindesalter fallen in die Kategorie der hämorrhagischen Schlaganfälle. Die häufigsten Ursachen für einen Schlaganfall im Kindesalter sind kongenitale und erworbene Herzerkrankungen, Sichelzellanämie, Infektionen, Thrombophilien und Koagulopathien, Vaskulopathien, Traumata, Bindegewebs- und Stoffwechselerkrankungen sowie iatrogene Einflüsse (Roach, ES et al. 2008; Daseking, M et al. 2003). Für die Vergleichbarkeit mit dem Apoplex im Erwachsenenalter wurden, in der hier vorliegenden Arbeit, die Schlaganfälle im Kindesalter entsprechend ihrer Genese in vaskulär und nicht-vaskulär bedingte Schlaganfälle eingeteilt.

### 1.4.1. Risikofaktoren im Kindesalter

Überbegriff	Typische Krankheitsbilder
Infektionen	Varicellavirus Mykoplasmen Enteroviren Parvoviren Neuroborelliose Meningitiden (bakteriell und Tuberkulose)
Vaskulopathien	Transiente zerebrale Angiopathie/ postinfektiöse Vaskulitis Arterielle Dissektion Moyamoya- Syndrom und – Erkrankung Fibromuskuläre Dysplasie Bindegeweberkrankung Metabolische Vaskulopathien (M. Fabry)
Kardiale Ursachen	Kongenitale Malformation Endokarditis Herzklappenvitien Kardiomyopathie Rhythmusstörungen
Hämatologische Ursachen	Sichelzellanämie Thrombophilien (hereditär und erworben) Eisenmangel?
Metabolische Erkrankungen	Mitochondriopathien (MELAS) Harnstoffzykluserkrankungen (OTC- Mangel) Morbus Fabry Homocysteinämie
Medikamente/ iatrogen	L- Asparaginase Langzeitsteroidtherapie Radiotherapie

**Tabelle 1:** Ursachen und Risikofaktoren beim kindlichen Schlaganfall

Abkürzungen – MELAS: Mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktazidose und schlaganfallähnlichen Episoden, OTC: Ornithin-Transcarbamylase; **Quelle:** modifiziert nach Steinlin, M, 2008

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Ursachen und Risikofaktoren für einen Schlaganfall bei Kindern. So kann ein angeborener oder erworbener Herzfehler, eine Infektion sowie eine hämatologische, metabolische oder entzündliche Erkrankung ursächlich sein (Daseking, M et al. 2003). Des Weiteren wird angenommen, dass ein Schlaganfall im Kindesalter ein multifaktorielles Geschehen ist und man somit nicht von einem einzigen Risikofaktor auf die Gesamtwahrscheinlichkeit eines

Schlaganfalls schließen kann. Zudem ist anzumerken, dass bei circa 30% aller Schlaganfallpatienten im Kindesalter keine Ursache diagnostiziert werden kann (Daseking, M & Petermann, F, 2007, Nowak-Göttl, U et al. 2008, Roach, ES et al. 2008). Weiterhin gibt es je nach Genese oder Konstellation der Risikofaktoren eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein zweites Schlaganfallereignis (*restroke*). Tabelle 2 zeigt diesen Zusammenhang an Fällen der wichtigsten, bekannten Ursachen der kindlichen Schlaganfälle. Bei vaskulär bedingtem Insult ist, unabhängig von der Ursache, insgesamt mit dem größten Risiko eines Zweitereignisses zurechnen. Laut Sträter, R et al. gelten als unabhängige Risikofaktoren für ein Rezidiv erhöhte Spiegel des Lipoprotein a und das Vorliegen eines Protein C Typ I Mangels.

Subtyp/ Genese	Anzahl der Schlaganfälle als erstes Ereignis	Anzahl der Fälle beim Rezidiv ( <i>restroke</i> ) (%)
<b>Kardial</b>	37 (12,3%)	1 (2,7%)
<b>Vaskulär bedingt (gesamt)</b>	54 (17,9%)	8 (14,8%)
<i>Dissektion oder Trauma</i>	21 (38,9%)	1 (4,8%)
<i>Fibromuskuläre Dysplasie</i>	9 (16,7%)	1 (11,1%)
<i>Moyamoya</i>	7 (13%)	2 (28,6%)
<i>Stenose</i>	12 (22,2%)	3 (25,0%)
<i>Vaskulitiden</i>	5 (9,3%)	1 (20,0%)
<b>Infektiös</b>	29 (9,6%)	1 (3,4%)
<b>Idiopathisch</b>	181 (60,1%)	10 (5,5%)
<b>Total</b>	301 (100%)	20 (6,6%)

**Tabelle 2:** Verteilung der Ursachen beim ersten Schlaganfallereignis (Spalte, Mitte) und Prävalenz der Rezidive (zweites Ereignis) in Relation zur Genese des ersten Ereignis (beschreibende Analyse); dabei besteht in der Gruppe der vaskulär bedingten Schlaganfälle die höchste Rezidivrate; **Quelle:** modifiziert nach Sträter, R et al. 2002

#### 1.4.1.1. Genetische Ursachen

Als Erkrankungen mit genetischem Hintergrund können Sichelzellanämie, vererbte prothrombotische Risikofaktoren, Lipidanomalien, Homocystinurie, das *Congenital Disorder of Glycosylation* (CDG) Syndrom oder das MELAS-Syndrom genannt werden (Steinlin, M, 2012). Das MELAS-Syndrom ist ein Akronym, welches für mitochondriale Myopathie, Enzephalopathie, Laktatazidose und Schlaganfall ähnliche Episoden steht. Es ist eine seltene, neurodegenerative Erkrankung, verursacht durch eine unzureichende Energiegewinnung der Körperzellen durch die

Mitochondrien. Es ist eine der häufigsten, mütterlich vererbten, mitochondrialen Erkrankungen. Es gibt kein einheitliches Therapieschema. In der Regel wird eine Kombination aus verschiedenen Vitaminen und Antioxidantien gegeben, um den Sauerstoffbedarf der Zelle möglichst gering zu halten (Santa, KM, 2010). Die Krankheit manifestiert sich meist vor dem 20. Lebensjahr. Schreitet die Erkrankung weiter fort, werden schwere kognitive Defizite, die bis hin zur Demenz reichen können, erwartet (Degener, N et al. 2017).

#### 1.4.1.2. McCune-Albright-Syndrom

Das McCune-Albright-Syndrom ist eine seltene Erkrankung, die mit Cafe-au-lait-Flecken der Haut und einer Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels einhergeht. Typisch ist die klinische Trias aus fibröser Knochendysplasie, Cafe-au-lait-Flecken der Haut und Pubertas praecox. Ursächlich ist eine sporadische, somatische Mutation des GNAS-Gens (*Guanin nucleotide binding protein alpha stimulating polypeptide 1*), das auf dem Chromosom 20 lokalisiert ist (Genlokus: 20q13.2). Von der Mutation betroffen sind unter anderem das cAMP-regulierende Protein Gs-alpha (Boyce, AM et al. 2015). Die klinische Symptomatik und der Schweregrad der Erkrankung sind abhängig von der Ausprägung des Mosaiks, also der Weiterentwicklung und Differenzierung der, während der Embryonalentwicklung betroffenen Zelle. Typische Manifestationen der Erkrankung sind neben der verfrühten sexuellen Reifung der Kinder (Menstruation, Hypertrophie der Brustdrüse bei Mädchen oder Hoden- und Penishypertrophie und sexuelle Aktivität der Jungen) weitere endokrine Überfunktionen, die die Schilddrüse (Hyperthyreose), das Wachstumshormon, die Nebennierenrinde (Hyperkortisolismus), aber auch die Niere mit einem Phosphatverlust betreffen kann. Zentrale Aspekte des Management der Erkrankung ist die genetische Beratung, die Gabe von Bisphosphonaten, Krafttraining sowie die Behandlung der vorliegenden Endokrinopathien (Vökl, TMK & Dörr, HG, 2006).

#### 1.4.1.3. Moyamoya

Moyamoya vom japanischen „Rauchwolke“ ist eine progrediente, stenookklusive, zerebrale Arteriopathie ohne bekannte Genese. In der Literatur werden die Formen hereditäre Moyamoya-Erkrankung und das Moyamoya-Syndrom unterschieden. Die

Moyamoya-Erkrankung steht hierbei für die idiopathische Form der Arteriopathie, wohingegen das Moyamoya-Syndrom im Zusammenhang mit anderen Grunderkrankungen wie beispielsweise dem Down Syndrom und der Neurofibromatose auftreten kann (Smith, JL, 2009). Befallen sind die Äste des *Circulus arteriosus cerebri* (CAC), was, um die Hirnperfusion sicher zu stellen, zu einer ausgeprägten Ausbildung feiner Kollateralen führt, die in der Angiographie wolkenähnlich imponieren (Hertza, J et al. 2014). Von diesem charakteristischen, angiographischen Bild ist der Name der Erkrankung abgeleitet. Die Erkrankung ist überwiegend in asiatischen Ländern, vor allem Japan verbreitet. Der Symptomkomplex ist sehr heterogen und umfasst rezidivierende TIAs, Häufung von Schlaganfallrezidiven, fokale Ausfälle, Migräne-Symptome, Hyperventilation und belastungsabhängige Beschwerden. Therapeutisch spielt die Revaskularisierung, die Plättchenhemmung mit Aspirin® und Kalziumantagonisten eine zentrale Rolle (Rafay, MS et al. 2014).

#### 1.4.1.4. Varizellen

Das Varicella-Zoster-Virus (VZV) kann für zwei verschiedene Krankheitsbilder verantwortlich gemacht werden. Varizellen rufen zunächst das klassische Bild der Windpocken hervor, einer typischen Erkrankung im Kindesalter. Nach der akuten Infektion gelangt das Virus in die Ganglien des sensorischen Nervensystems. Dort kann es für Jahrzehnte persistieren, ohne klinische Symptome hervorzurufen. Bei älteren oder immungeschwächten Patienten kann das Virus, dann in Form eines Herpes zoster, auch Gürtelrose genannt, erneut ein schweres Krankheitsbild hervorrufen (Gould, D, 1987). Andererseits besteht im Kindesalter in den ersten sechs Monaten nach der Primärinfektion ein vierfach erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden. Bezogen auf die Gesamtpopulation des Schlaganfalls im Kindesalter ist dies jedoch lediglich eine seltene Komplikation des VZV (Thomas, SL et al. 2014). In betroffenen Fällen konnten virale Marker im Liquor sowie in den Wänden der zerebralen Arterien nachgewiesen werden (Monteventi, O et al. 2013). Eine Impfung scheint dabei keinen Einfluss auf das Auftreten eines Postvarizella-Insults zu haben, jedoch konnte ein Zusammenhang mit dem Auftreten eines Exanthems gefunden werden (Science, M et al. 2014).

#### **1.4.1.5. Fibromuskuläre Dysplasie (FMD)**

FMD steht für „fibromuskuläre Dysplasie“. Dabei handelt es sich um eine nichtentzündliche, nichtarteriosklerotische Arteriopathie. Neben Nierenarterien, können auch hirnversorgende Arterien, insbesondere die ACl und die Arteria vertebralis, betroffen sein. Die Genese der Erkrankung ist noch nicht geklärt. Bei der konventionellen Angiographie können charakteristische perlschnurartige Veränderungen die Diagnose stützen (DiFazio, M et al. 2000; Braun, KPJ et al. 2009).

#### **1.4.1.6. Dissektion**

Dissektionen kommen durch einen Einriss in der Intima mit Einblutung in die Gefäßwand zustande. Daraus resultiert eine Verengung des Gefäßes, eine distal gelegene Embolie oder eine Zunahme des Gerinnsels mit konsekutivem Gefäßverschluss (Pappachan, J & Kirkham FJ, 2008).

#### **1.4.1.7. Koagulopathien und Thrombophilien**

Neben einem Protein C und S Mangel sind der kongenitale Antithrombin (AT) Mangel und die Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC) (Fullerton, HJ et al. 2003). Zudem gelten die heterozygote Faktor V G1691A Mutation, die Variante des Faktor II G20210A, der homozygote MTHFR T677T Genotyp und erhöhte Lipoprotein a Spiegel als Risikofaktoren für einen Schlaganfall im Kindesalter (Kenet, G et al. 2010). Diese Faktoren sind meist nicht allein verantwortlich für einen Schlaganfall. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Vorliegen mehrerer thrombophiler Risikofaktoren beispielsweise die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfallrezidivs erhöht ist (Swaiman, K et. al. 2017).

Erworbene Thrombophilien im Kindesalter sind meist die Folge einer zugrunde liegenden internistisch-onkologischen, neurologischen oder kardiologischen Erkrankung. Als Grunderkrankungen kommen zyanotische Herzfehler, Infektionen, Malignome, Sarkome, Lymphome, das nephrotische Syndrom und unter anderem auch Anämien in Betracht (Swaiman, K et. al. 2017).

Die nachstehende Tabelle 3 gibt einen Überblick über die häufigsten Thrombophilien und das mit ihnen in Verbindung stehende Risiko für einen Schlaganfall im Kindesalter (Kenet, G et al. 2010) .

Thrombophile Risikofaktoren	Patienten/ Kontrolle, n	OR/ 95% CI (Fixed- Effects o. Random- Effects Modell)	I <sup>2</sup> , %, P	Bias Indikator (Harbord, et al., 1973), P
<u>Erworbene Risikofaktoren</u> APS/ LA	930/ 1194	6,95<73,67- 13,14 (F)	0; 0,82	0,86
<b>Genetische Risikofaktoren</b>				
Antithrombin Mangel (4)	639/684	3,29/0,70-15,48 (F)	15; 0,31	NC
Protein C Mangel (8)	844/ 1207	11,0/5,13 – 23,59 (F)	0; 0,96	0,60
Protein S Mangel (4)	574/572	1,49/ 0,32- 6,92 (R)	61; 0,05	NC
Lipoprotein (a) (4)	616/578	6,53/4,46- 9,55 (F)	0; 0,85	NC
Faktor V G1691A (17)	1012/2581	3,70/2,82- 4,85 (F)	0; 0,67	0,22
Faktor II G20210A (13)	1059/2278	2,60/1,66- 4,08 (F)	0; 0,46	0,78
MTHFR TI (11)	777/1715	1,58/1,20- 2,08 (F)	3,5; 0,40	0,42
≥ 2 genetische Merkmalsträger (9)	701/ 1265	18,75/ 6,49- 54,14 (F)	0;0,59	0,61

**Tabelle 3:** Zusammenfassung der Odds Ratios (OR) (95% Cis; Meta- Analyse) mithilfe des Test der Heterogenität (I<sup>2</sup>), Noncominability und Publikationsbias für thrombophile Risikofaktoren, die mit dem ersten Auftreten eines akut ischämischen Schlaganfalls bei Kindern verbunden sind. **Quelle:** modifiziert nach Kenet, G et al 2010

Abkürzungen: APS/ LA zeigt Antiphospholipid Antikörper, Lupus Antikoagulans, OR: Odds- Ratio, F: Fixed- Effect- Modell, R: Random- Effects- Modell, NC: nicht berechnet.

#### 1.4.1.7.1. Lipoprotein a (Lpa)

Lipoprotein a (Lpa) ist ein Lipoprotein bestehend aus einem Molekül Apolipoprotein B100, an das ein Molekül Apolipoprotein B und ein Molekül Apolipoprotein A gebunden ist. Durch die Bindung von Apolipoprotein A unterscheidet es sich vom *Low- density* Lipoprotein (LDL). Syntheseort des Lpa ist die Leber. Die Synthese scheint unabhängig von fettreichen Mahlzeiten zu sein. Lpa gilt als unabhängiger Risikofaktor für arteriosklerotische Gefäßveränderungen im Sinne der koronaren Herzkrankheit (KHK), zerebraler arterieller Verschlusskrankheit und aortaler Aneurysmen. Ursachen hierfür sind zum einen die Oxidation und Ablagerung in Arterienwände gleich dem LDL und zum anderen, aufgrund seiner homologen Struktur zum Plasminogen, eine Hemmung der Fibrinolyse und damit eine gesteigerte Thromboseneigung (Maranhão, RC et al. 2013). Lpa Werte über 30 Milligramm (mg)/ Deziliter (dl) gelten als erhöht. Interindividuelle Unterschiede in den

Lpa Spiegeln sind hauptsächlich genetischen Ursprungs aufgrund des ausgeprägten Genpolymorphismus des Lpa (Maranhão, RC et al. 2013; Nowak-Göttl, U et al., 1999).

#### **1.4.1.7.2. Sichelzellkrankheit**

Die Sichelzellkrankheit ist eine genetische Erkrankung der Hämoglobinketten der Erythrozyten, die autosomal rezessiv vererbt wird. Betroffene leiden unter einer verminderten Resistenzfähigkeit der Erythrozyten, die vor allem bei Hypoxie klinisch relevant wird. Die Gestalt der Erythrozyten verändert sich zu so genannten Sichelzellen. Dadurch verlieren die Erythrozyten ihre Verformungsfähigkeit. Sie kumulieren in den Kapillaren und verstopfen diese, was zu einer Hypoxie im zu versorgenden Gewebe führt. Besonders betroffen sind Gewebe mit ausgeprägten Kapillarnetzen wie Milz, Leber, Niere und zentralem Nervensystem (ZNS). 11% der Patienten, die an Sichelzellanämie erkrankt sind, erleiden bis zu ihrem 20. Geburtstag einen Schlaganfall (Lovett, PB, 2014).

#### **1.4.1.7.3. Protein S Mangel**

Protein S nutzt einen direkten APC- unabhängigen Weg um die Gerinnung zu hemmen. Es bindet direkt an Faktor Xa und Va und beeinträchtigt so die Aktivierung von Prothrombin. Zudem stimuliert Protein S das *tissue- factor- pathway- inhibitor* (TFPI).

Der Protein S Mangel wird autosomal dominant vererbt und ist assoziiert mit rezidivierenden tiefen Beinvenenthrombosen.

Es werden drei verschiedene Typen unterschieden. Typ I zeigt charakteristisch niedrige gesamt und freie Antigene mit verminderter Aktivität, Typ II normale gesamt und freie Antigene mit verminderter Aktivität. Typ III geht mit normalen gesamt Antigenen, verminderten freien Antigenen und verminderter Aktivität einher (Wypasek, E., Undas, A., 2013).

#### **1.4.1.8. Medikamente, chemische Substanzen, Radiotherapie**

Nicht nur Erbkrankheiten, sondern auch Medikamente oder chemische Substanzen, können einen Schlaganfall verursachen. Chemische Substanzen, die zu einem Schlaganfall führen können sind Heroin, Kokain, Sympathomimetika sowie

orale Kontrazeptiva (Daseking, M et al. 2003; Steinlin, M., 2012). Des Weiteren ist eine Radiotherapie, die Einnahme von L-Asparaginase und eine Langzeitkortisontherapie als Risikofaktor anzusehen (Steinlin, M, 2008).

#### 1.4.1.9. Arteriosklerose

Eine Arteriosklerose im Kindesalter ist selten. Zugrundeliegende Erkrankungen sind beispielsweise ein Morbus Fabry, Homocystinurie, Progeriesyndrome und Dyslipoproteinämie (Steinlin, M, 2012).

#### 1.4.2. Risikofaktoren im Erwachsenenalter

Als Risikofaktoren für den Schlaganfall im Erwachsenenalter gelten insbesondere kardiovaskuläre Faktoren, die aus den großen Studien wie Framingham- oder PROCAM-Studie bekannt geworden sind. Tabelle 4 zeigt einen Überblick über die Inzidenz und Ätiologie der Schlaganfälle im Erwachsenenalter. Die wichtigsten sieben Risikofaktoren sind erhöhte systolische Blutdruckwerte (SBP, >140mmHg), arterielle Hypertension (>140/90mmHg), ein *Body Mass Index* (BMI) >25kg/m<sup>2</sup>, Diabetes mellitus, Rauchen und Herzerkrankungen wie Vorhofflimmern, Angina pectoris oder eine KHK (Chen, X et al. 2014). Die Risikofaktoren mit dem größten Einfluss auf das Eintreten eines Schlaganfalls im Erwachsenenalter sind laut Berger et al. die arterielle Hypertonie mit einem relativen Risiko von 5,56 und das Rauchen/Nikotinabusus mit einem relativen Risiko von 3,56 bei mehr als 20 Zigaretten pro Tag (<20Zig/d, RR 1,65) (Berger, K et al. 1998). Ähnlich wie bei Nowak-Göttl et al. 2008 oder Early, CJ et al. 1998 im Kindesalter spielen auch hier Erbfaktoren und ethnische Zugehörigkeit eine wichtige Rolle im Risikoprofil eines Schlaganfall. So untersuchte die unter anderem in Howard et al. 2011 publizierte REGARDS-Studie die Risikofaktoren für einen Schlaganfall zwischen weißer und schwarzer Ethnie. Als typische Risikofaktoren für beide Ethnien wurden männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Rauchen, Herzerkrankungen und sozioökonomische Faktoren gefunden. In der Altersgruppe von 45-65Jahren konnte gezeigt werden, dass die schwarze Ethnie ein signifikant höheres Risiko für einen Schlaganfall hatte als weiße Ethnien. Als Risikofaktoren mit dem größten Einfluss auf diesen Unterschied konnte die arterielle Hypertonie mit erhöhtem systolischem Blutdruck und die Einnahme von

Antihypertensiva (20% mehr bei der schwarzen Ethnie) sowie Diabetes mellitus (doppelt so hoch in schwarzen Ethnien) identifiziert werden. Jedoch konnten lediglich 50% dieses Unterschieds zwischen beiden Ethnien durch die traditionellen Risikofaktoren erklärt werden. Unter die anderen 50% fällt die mögliche größere Empfindlichkeit der schwarzen Ethnien für gewisse Risikofaktoren, Studienfehler oder –ungenauigkeiten sowie bis dato nicht bekannte Einflussfaktoren (Howard, G et al. 2011).

Inzidenz	Schlaganfälle, gesamt (einschl. TIA)	
	250 pro 100000 Einwohner (Foerch, et al., 2008)	
	Hämorrhagisch	Ischämisch
	15%	85%
Ätiologie	1) Spontane Blutung A) kryptogen, Ursache vermutet, aber nicht nachweisbar B) Idiopathisch, keine Ursache erkennbar 2) Sekundäre Blutung: Arterielle Erkrankungen - Erkrankungen großer Gefäße - Erkrankung kleiner Gefäße - Venöse Erkrankungen - Gefäßmissbildungen (Malformation) - Gerinnungsstörung - Intrazerebrale Blutungen im Kontext anderer Erkrankungen	1) Thrombembolien 2) Mikroangiopathien 3) Hämodynamische Mechanismen

**Tabelle 4:** Überblick der Genese der Schlaganfälle im Erwachsenenalter; Abkürzung: TIA, transitorische ischämische Attacke, **Quelle:** modifiziert nach Vas, N et al. 2014 und Steiner, T, 2015

## 1.5. Häufige Gefäßlokalisationen der Ischämie:

### Kinder versus Erwachsene

Ischämische Schlaganfälle treten bei Kindern überwiegend in der Arteria cerebri media (ACM) auf. Dabei können neben der Hirnrinde auch tiefer gelegene Regionen betroffen sein. Die linke ACM ist das am häufigsten betroffene Gefäß. Des Weiteren treten viele Schlaganfälle im Bereich der Capsula interna und der Basalganglien auf (Daseking, M & Petermann, F, 2007).

Als wichtiger Faktor ist die transiente zerebrale Arteriopathie zu nennen. Typisch hierfür ist ein Infarkt des lenticulostriaten Bereiches. Dieser wird hervorgerufen

durch eine Arterienwunderkrankung, die den distalen Teil der Arteria carotis interna (ACI), den proximalen Anteil der ACM oder auch die Arteria cerebri anterior (ACA) einer Hemisphäre, betreffen kann (Braun, KPJ et al. 2009).

Die vom Schlaganfall betroffene, anatomische Region und das Outcome weisen keine statistisch signifikante Korrelation auf. Zudem wurde gezeigt, dass Läsionen, die den Cortex, die Basalganglien und die Capsula interna betreffen, häufiger zu Hemiplegie führen als Schlaganfälle, die lediglich eine dieser Regionen betreffen (Roach, ES et al. 2008).

## **1.6. Diagnostik – Bildgebung, Überblick**

Die Diagnose eines Schlaganfalls wird für Erwachsene in Deutschland nach den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie gestellt (Hensler, S et al. 2012).

Bei Kindern ist die korrekte Diagnose durch eine hohe Rate an *stroke mimics* und anderen Differenzialdiagnosen wie zum Beispiel Meningitis, Migräne oder intrakraniellen Neoplasien erschwert (Tsze, DS & Valente, JH, 2011).

Aus diesem Grund werden nur etwa ein Drittel der Kinder innerhalb der 6 Stunden Grenze korrekt diagnostiziert. Die verspätete Diagnosestellung stellt ein schwerwiegendes Problem dar, dem häufig eine fehlende Aufmerksamkeit der Eltern und der Ärzte zugrunde liegt (Steinlin, M, 2012).

### **1.6.1. Doppler-Sonographie**

Die transkranielle Doppler-Untersuchung, die von Bathala, L et al. auch als „das Stethoskop“ des Gehirns betitelt wurde, ist eine kostengünstige, nicht invasive Untersuchung. Sie kann als einzige Untersuchung Informationen in Echtzeit über die hämodynamischen Verhältnisse bereitstellen. Gefäßverschlüsse in zentralen Gefäßen können ebenfalls dargestellt werden (Bathala, L et al. 2013). Kinder mit Sichelzellanämie haben ein erhöhtes Risiko für zerebrale Ischämien. Bei ihnen stellt die Doppler-Untersuchung den Goldstandard für die Vorhersage einer Minderdurchblutung dar. Es wird angenommen, dass auch für Kindern, die Schlaganfälle aufgrund anderer Arteriopathien erlitten haben, mit dieser Methode wichtige Informationen ermittelt werden können (LaRovere, KL, 2015).

### **1.6.2. Kranielle Computertomographie (cCT)**

Wie beim Erwachsenen hat das cCT im Rahmen der Diagnostik eines Schlaganfalles auch bei Kindern eine große Bedeutung. Bei intrakraniellen Blutungen stellt es bei Erwachsenen nach wie vor die Methode der Wahl dar, welche auch in der sehr guten Verfügbarkeit des CT in der Notfallmedizin begründet liegt (Hensler, S et al. 2012). Als Schwachstellen der Methode gelten die niedrige Sensitivität bei frühen und kleinen Ischämien sowie die ungenaue Darstellung von Bereichen in der hinteren Schädelgrube (Steinlin, M, 2008). Die Indikation für eine CT-Untersuchung wird im Kindesalter aufgrund der hohen Strahlenbelastung eher streng gestellt. Dabei wird ein erhöhtes Karzinomrisiko für CTs des Schädels, aber auch des Abdomens, Beckens und Thorax beschrieben. So konnten beispielsweise Pearce et al. in Nachuntersuchungen von Kindern mit Zustand nach mehreren CTs in der frühen Kindheit ein erhöhtes Auftreten von Hirntumoren und Leukämien feststellen (Pearce, MS et al. 2012).

### **1.6.3. Magnetresonanztomographie (MRT)**

Das MRT gilt vor allem wegen der fehlenden Strahlenbelastung als Untersuchungsmethode der ersten Wahl für einen Schlaganfall im Kindesalter (Steinlin, M, 2008). Das diffusionsgewichtete MRT macht eine ischämische Läsion bereits in den ersten Stunden sichtbar, zeigt allerdings den Infarktkern nicht genau an. Zusätzlich können multiparametrische MRTs minderversorgte Gefahrenbereiche sowie Blutungen darstellen (Hensler, S et al. 2012).

### **1.6.4. MR-Angiographie (MRA)**

Die MRA ist ein wichtiges Diagnostikum, um zwischen einer Dissektion und einer Arteriopathie zu unterscheiden. Eine MRA wird innerhalb der ersten 1-2 Tage nach Schlaganfall mit Darstellung der Halsgefäße empfohlen (Steinlin, M, 2008).

### **1.6.5. Angiographie**

Die konventionelle Angiographie wird nicht mehr standardmäßig durchgeführt. Sie dient der Klärung besonderer Fragestellungen, wie einer Dissektion oder auch einer Arteriopathie sowie unklaren Befunden (Steinlin, M, 2008).

## 1.7. Therapie des Schlaganfall im Kindesalter

### 1.7.1. Allgemeines

Die Therapie des kindlichen Schlaganfalls bleibt weiterhin ein kontroverses Thema aufgrund des geringen Umfangs an wissenschaftlicher Literatur. Auch in der aktualisierten Leitlinie von 2019 bleiben Fragen offen (Ferriero, DM et al. 2019). Aufgrund der zunehmend sensitiveren Diagnostik ist der Schlaganfall eine Erkrankung, die immer häufiger bereits im Kindesalter diagnostiziert werden kann (Kirkham, F et al. 2004).

Ist ein Schlaganfall diagnostiziert, ist eine schnelle medizinische Versorgung indiziert. Die große Anzahl der unterschiedlichen Ursachen bedingt sehr unterschiedliche Therapieansätze. Wichtig für das Management eines Schlaganfalls im Kindesalter ist die Einstellung von Blutdruck (weder Hypertension noch Hypotension), Blutzucker (keine Hyperglykämie, keine Hypoglykämie), der Atemfrequenz und der Körpertemperatur (keine Hyperthermie). Des Weiteren sollten Krampfanfälle in der akuten Phase des Insults adäquat therapiert werden. Ein weiterer relevanter Punkt ist der Hirndruck. Vor allem bei einem großen, raumfordernden Mediainfarkt kann eine chirurgische Entlastung im Sinne einer Kraniotomie notwendig sein. Bei Moyamoya Patienten können Bypassverfahren genutzt werden, um die Blutzufuhr zum Gehirn zu erhalten (Kirkham, F et al. 2004).

Diskussionspunkt bleibt zudem die Indikationsstellung zur akuten thrombolytischen Therapie (rtPA) bei beispielsweise thromboembolischen Infarkt. Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos und der damit verbundenen erheblichen Verschlechterung des klinische Outcome wird diese nur bei Vorliegen bestimmter Risikokonstellationen empfohlen (Roach, ES et al. 2008; Ferriero, DM et al. 2019).

In allen Fällen ist eine adäquate Therapie entscheidend. Da es sich um Kinder handelt, ist es umso wichtiger Schlaganfall bedingte Folgen so gut es geht, zu begrenzen (Simma, B et al. 2013).

### 1.7.2. Medikamentöse Therapie

Nachfolgend wird die medikamentöse Therapie dargelegt.

### 1.7.2.1. Acetylsalicylsäure (Aspirin®)

Die Patienten in dieser Studie mit einem vaskulär bedingten Schlaganfall, wurden im Verlauf auf Aspirin® ein- bzw. umgestellt. Ein Teil der Kinder hat zu Beginn der Behandlung Heparine oder andere Thrombozyten hemmende Medikamente erhalten. Acetylsalicylsäure hat viele verschiedene Wirkungen in den unterschiedlichsten Geweben und Organen. Der Mechanismus, der hier von größter Bedeutung ist, ist die Hemmung der Cyclooxygenase 1 (COX-1). Dabei wird die Prostaglandin- und Thromboxanbildung gehemmt. Der Mechanismus der Hemmung der COX-1 durch Aspirin® ist dessen kovalente Bindung an den Serinrest 530 im katalytischen Zentrum des Enzyms. Somit wird der Zugang zur katalytischen Stelle blockiert und das Substrat der COX-1, die Arachidonsäure, kann nicht mehr binden. Diese Acetylierung des aktiven Zentrums der COX-1 führt zu einem Ausbleiben der Thromboxanbildung und nachfolgend zur antithrombotische Wirkung aufgrund der fehlenden Plättchenaktivierung durch Thromboxan A<sub>2</sub>. Entscheidend für den antithrombotischen Effekt ist die Dosis. Dabei muss die Thromboxanbildung im Serum um 95% gesenkt werden, um die Plättchenaggregation ausreichend zu unterdrücken. Als Erhaltungsdosis haben sich beispielsweise bei Erwachsenen 75-300mg Aspirin® pro Tag etabliert.

In direktem kausalem Zusammenhang mit der Hemmung der Plättchenaggregation stehen unerwünschte Wirkungen wie Blutungen und Blutungszeitverlängerungen. Als weitere Nebenwirkung ist im Kindesalter das Reye Syndrom zu nennen. Hierbei handelt es sich um einen Überbegriff einer heterogenen Erkrankungsgruppe. Ursächlich sind infektiöse, metabolische, toxische oder arzneimittelinduzierte Geschehen. Die Klinik wird von einer schweren, akuten, nicht entzündlichen Hepatoenzephalopathie dominiert. Häufig geht dem Geschehen eine Virusinfektion voraus. Biochemisch ist das Syndrom auf eine Beeinträchtigung des mitochondrialen Metabolismus zurückzuführen, die zu Versagen der Leber und anderer Organe führen kann (Schrör, K, 2007).

### 1.7.2.2. Enoxaparin (Clexane®)

Hinter dem Handelsnamen Clexane® verbirgt sich der Wirkstoff Enoxaparin, ein niedermolekulares Heparin. Die antithrombotische Wirkung besteht in der Bindung an das Antithrombin III über die charakteristische Pentasaccharidsequenz der Heparine. Dadurch werden einerseits die Gerinnungsfaktoren der intrinsischen

Gerinnungskaskade XIIa, XIa, IXa und damit die Bildung der intrinsischen Tenase gehemmt. Zusätzlich wird durch die Antifaktor-Xa-Aktivität unter Bindung des Gerinnungsfaktors Xa die Bildung der Prothrombinase und konsekutiv die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin (Faktor IIa) unterbunden (Béguin, S et al. 1990; Bara, L & Samama, M, 1988).

Bei Kindern ist es auffällig, dass die therapeutische Dosis nicht eng mit dem klinischen Outcome korreliert (Greene, LA et al. 2014). Die Dosierung ist stark altersabhängig. Umso jünger die Kinder, desto höher ist die benötigte Dosis in mg/kg KG um in den therapeutische Bereich zu kommen (Bauman, ME et al. 2009).

Als Vorteile der Therapie mit niedermolekularem Heparin können minimale Kontrolle, einfache subkutane Applizierung, hohe Effizienz sowie erhebliche Sicherheit genannt werden. (Sutor, AN, et al. 2004). Bei Kindern wird im Gegensatz zu Erwachsenen ein therapeutisches Monitoring empfohlen (Greene, LA et al. 2014). Eine sehr schwerwiegende und seltene Nebenwirkung, die durch die Therapie mit Heparin verursacht werden kann, ist eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT). Im Zusammenhang stehen Embolien, Blutungen und Thrombosen. (Mohr, VD, & Lenz, J, 1991) Die HIT wird in zwei verschiedene Typen unterteilt, HIT I, als die nichtimmunologische Heparin assoziierte Thrombozytopenie und HIT II, die immunologische Thrombozytopenie. Bei HIT I kommt es zu einer Verbindung von Heparin mit positiv geladenen Proteinen und Thrombozyten. Zu beobachten ist die direkte Interaktion zwischen Medikament und Thrombozyten. Es kommt in den ersten zwei Behandlungstagen zu einem leichten Abfall der Thrombozytenwerte (<30%). Im Verlauf und bei weiterer Heparin-gabe stabilisieren sich die Thrombozytenwerte spontan. Im Falle des HIT II kommt es durch die Bildung von Antikörpern zu einer Thrombozytenaktivierung. Meist tritt die HIT II zwischen dem 5. und 14. Tag der Heparin-gabe auf. Ein früheres Auftreten ist bei vorangegangener Heparin-gabe in den letzten drei Monaten möglich. Pathophysiologisch kann HIT II in drei Schritte unterteilt werden. Zunächst reagiert der Körper mit einer Immunantwort. Der Plättchenfaktor (PF) 4 ist das wichtigste Antigen. Es wird von Heparin gebunden und als ein Krypt- oder Autoantigen präsentiert wodurch Antikörper produziert werden. Bei dem Großteil der klinisch auffälligen Patienten können Immunglobuline G im Labor nachgewiesen werden. Anschließend kommt es zur Thrombozytenaktivierung und Steigerung der Thrombinbildung. Dies geschieht durch die Bindung des PF4-Heparin-Antikörperkomplexes an den Oberflächenrezeptor FcγIIa auf den

Thrombozyten. Thrombin wird in Anwesenheit aktiver Thrombozyten, der plasmatischen Gerinnungskaskade, Monozyten, thrombozytären Mikropartikeln sowie bei Schädigung von Endothelzellen vermehrt gebildet. Zusammenfassend führt dies zu einer Veränderung von einer immunologischen Reaktion hin zu einem prokoagulatorischen Geschehen. Im dritten Schritt kann es zu Thrombosen kommen. Ein erhöhtes Risiko geht von unfraktioniertem Heparin aus, weshalb in der Langzeittherapie ein konsequentes Nutzen von niedermolekularen Heparinen empfohlen wird (Greinacher, A et al. 2003).

### **1.7.2.3. Andere Thrombozytenaggregationshemmer**

#### **1.7.2.3.1. Adenosindiphosphat (ADP)- abhängige Plättcheninhibitoren**

Plavix® ist der Handelsname für Clopidogrel, einem Hemmstoff der ADP-abhängigen Plättchenaktivierung (Geiger, J et al. 1999). Clopidogrel ist ein Prodrug und wird in der Leber aktiviert. Der aktive Metabolit hemmt selektiv und irreversibel die Bindung von ADP an den Thrombozytenrezeptor. Daraus resultiert, dass die ADP abhängige Aktivierung des Glykoprotein GPIIa/IIIb gehemmt ist. Die Thrombozyten sind unwiederbringlich beeinflusst und können nicht mehr aktiviert werden. Die häufigste Nebenwirkung sind Blutungen, die meist im ersten Behandlungsmonat auftreten. Als weitere Wirkstoffe sind Prasugrel und Ticlopidin zu nennen (Spanaus, K, 1998).

#### **1.7.2.3.2. Glykoprotein (GP) IIb/IIIa Inhibitoren**

Durch die Blockade des GPIIb/IIIa-Rezeptors agieren diese Inhibitoren als thrombozytenspezifische Medikamente. Die Plättchenaktivierung durch Thrombin führt zu einer Konformationsänderung des Plättchens, es kommt zu mehr Kalzium in der Zelle und somit auch einer Hochregulation des Kalzium- abhängigen GPIIb/IIIa-Rezeptors an die Zelloberfläche. Dort fungiert GPIIa/IIIb als Rezeptor für Fibrinogen und den von-Willebrand-Faktor.

Die hyperakute Thrombusbildung bei endovaskulären Ereignissen hängt hauptsächlich von aktivierten Plättchen ab. Deshalb spielen GPIIb/IIIa-Inhibitoren eine wichtige Rolle bei der Hemmung der Bildung von Plättchenkonglomeraten. Momentan sind als Wirkstoffe Abciximab, Eptifibatide und Tirofiban erhältlich (Dornbos, D & Youssef, P, 2017). Diese Arzneimittel, genau wie die nachstehenden

Coumarin- Derivate, kamen in dieser Studie nicht zum Einsatz. Sie werden daher lediglich zur Komplettierung genannt.

#### 1.7.2.3.3. Coumarin- Derivate

Diese Medikamente hemmen die Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren, dazu gehören die Faktoren II, VII, IX und X. Die Faktoren werden in der Leber produziert. Die Wirkung der Gerinnungshemmer tritt erst in Kraft, wenn die Faktoren ausreichend unterdrückt sind. Der Beginn der gewünschten gerinnungshemmenden Wirkung ist maßgeblich von der Halbwertszeit der Gerinnungsfaktoren abhängig. So kann die erste gerinnungshemmende Wirkung bereits nach 24 Stunden verzeichnet werden. Die volle Wirkung wird erst nach drei bis vier Tagen erreicht, wenn alle Faktoren gehemmt sind. Als Substanzen sind Warfarin, Phenprocoumon und Acenocumarol erhältlich (Flückiger, PMH, 1993).

### 1.8. Fragestellung

Der Schlaganfall im Kindesalter ist eine seltene, jedoch mit hoher Mortalität verbundene Erkrankung (Steinlin, M, 2012). Risikofaktoren und die Ätiologie des kindlichen Apoplex sind umfangreich. Entsprechend ist das Erheben reproduzierbarer und in den klinischen Alltag umsetzbarer Risikoprofile Inhalt intensiver Forschung. Im Gegensatz dazu beruht die Ätiologie des Schlaganfalls im Erwachsenenalter in erster Linie auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Adipositas oder Fettstoffwechselstörungen. Die Bedeutung dieser Faktoren im Rahmen des kindlichen Insults wird kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Zusammenhang aufgenommen und folgende Fragen beantwortet:

- 1.) Gibt es Unterschiede in der Verteilung der Parameter Geschlecht, Blutgruppe, BMI sowie HDL-, LDL- und Cholesterinspiegel zwischen den Kindern mit vaskulär bedingtem Schlaganfall, nicht vaskulär bedingtem Schlaganfall und deren gesunden Geschwisterkindern?
- 2.) Inwieweit lässt sich ein vaskulärer und ein nicht vaskulär bedingter Schlaganfall durch die Verteilung der oben genannten Parameter vorhersagen?

Neben dem Vergleich der Werte des Fettstoffwechsels bei Kindern mit vaskulärem und nicht vaskulär bedingtem Schlaganfall, wurde zusätzlich auf explorativer Basis bei pädiatrischen Patienten mit vaskulär bedingtem Schlaganfall der Einfluss erhöhter Lipoprotein a Spiegel auf das Rezidivrisiko untersucht. Darüber hinaus wurde im selben Patientenkollektiv die Güte der Einstellung der Therapie mit Acetylsalicylsäure (Aspirin®, Bayer©) unter Einsatz zweier Messverfahren, der in vitro Blutungszeit mittels *Platelet-Function-Analyzer* (PFA-100/200®) und der Impedanzaggregometrie im Sinne des Multiplate®-Analyzers, ausgewertet und verglichen. Hier sollte eruiert werden, ob eine der beiden Labormethoden besser zur Überwachung der Aspirin®-Therapie geeignet ist, beziehungsweise, ob eine der beiden Methoden ein Nichtansprechen der Aspirin®-Therapie in einer Schlaganfallhochrisikogruppe im Kindesalter besser erkennen kann.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Ethikvotum**

Die vorliegende klinische Studie wurde unter strenger Einhaltung der ethischen Standards der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1964 und Modifikationen durchgeführt. Ein gültiges Ethik-Votum, erteilt von der Universität zu Münster, liegt dieser Arbeit zugrunde: Aktenzeichen 2008-161-f-S vom 23.04.2009. Es ist dem Anhang ab Seite 66 zu entnehmen.

Des Weiteren wurde das schriftliche Einverständnis aller Patienten bzw. der Sorgeberechtigten eingeholt, dass die erhobenen Daten, anonymisiert im Rahmen von Studienzwecken verwendet und archiviert werden dürfen.

### **2.2. Datenbank**

Alle in dieser Arbeit verwendeten Daten stammten von Kindern, die entsprechend der unten aufgeführten Einschlusskriterien im Zeitraum vom 01.01.2002 bis zum 31.12.2016 in der Abteilung Hämatologie und Onkologie der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Westfälischen Wilhelmsuniversität zu Münster sowie im Institut für klinische Chemie der Universitätsklinik Schleswig-Holstein gesammelt wurden.

### **2.3. Studiendesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Kohortenstudie. Es wurden Kinder vom 0. bis zum 18. Lebensjahr eingeschlossen. Das Patientenkollektiv setzte sich aus den Patientenfällen der Universitätskliniken Schleswig-Holstein und Münster zusammen. Als Ereignis wurde ein Schlaganfall (akutes neurologisches Defizit plus Bildnachweis) oder eine TIA (akutes neurologisches Defizit <24h ohne Bildnachweis) gewertet. Als Rezidiv bzw. zweiter Insult wurde ein Ereignis definiert, dass sich durch akute neurologische Defizite und in der Bildgebung nachweisbares Infarktareal auszeichnete, die länger als 24 Stunden nach dem ersten Ereignis aufgetreten sind.

Die Diagnose Schlaganfall/TIA wurde nach klinischer Untersuchung (neurologische Defizite) und bildgebender Diagnostik (cCT/cMRT) gestellt. Startpunkt der Datenerhebung und der Follow-up-Kontrollen war das Jahr 2002 (Aufnahme des ersten Patienten am 01.01.2002). Der Endpunkt der Studie war der 31.12.2016.

Anhand des Zeitpunktes des ersten Ereignisses wurden fünf Altersgruppen unterschieden, die in Tabelle 5 aufgeführt sind.

Gruppe	Alter
1	Geburt bis einschließlich 6. Lebensmonat
2	Ab 6. Lebensmonat bis 18. Lebensmonat
3	Ab 18. Lebensmonat bis zum 6. Lebensjahr
4	Ab dem 7. Bis zum 10. Lebensjahr
5	Ab dem 11. Bis zum 18. Lebensjahr

**Tabelle 5:** Einteilung des Patientenkollektivs nach Alter bei Erstmanifestation des Schlaganfall/TIA in Gruppen 1-5.

### 2.3.1. Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien für die Studie wurden folgende Punkte definiert:

- 1.) Kinder mit diagnostiziertem Schlaganfall/TIA im Alter vom 0. bis zum 18. Lebensjahr
- 2.) Geschwister der Kinder mit Schlaganfall/TIA ohne Ereignis
- 3.) Patienten des Kollektivs der Universitätskliniken Schleswig-Holstein und Münster
- 4.) Unterzeichnete Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

### 2.3.2. Kohorten

Insgesamt wurden 447 Kinder in die Studie einbezogen und entsprechend der Einschlusskriterien folgenden Gruppen zugeordnet:

#### 2.3.2.1. Kinder mit vaskulär bedingtem Schlaganfall

Als Fälle mit vaskulär bedingtem Schlaganfall wurden Ereignisse definiert, die in direktem Zusammenhang mit Gefäßerkrankungen standen.

Als Risikofaktoren galten Arteriopathien und Vaskulitiden. Zu den gängigsten Arteriopathien gehörten die Moyamoya, die fokale zerebrale Arteriopathie (FCA), meist im Rahmen des Postvaricella-Syndroms, die spontane oder (Bagatell-)Trauma bedingte arterielle Dissektion und die fibromuskuläre Dysplasie. Zu den wichtigsten Vaskulitiden sind neben den progredient oder nicht progredient verlaufenden

Arthritiden der kleinen, mittleren und großen Gefäßen des ZNS (*primary arteritis of central nervous system*, PACNS) die Vaskulitiden im Rahmen des systemischen Lupus erythematoses und das Antiphospholipid-Syndrom zu nennen (Steinlin, M, 2012).

In der Kohorte der Kinder mit vaskulär bedingtem Schlaganfall wurde zudem die Therapie mit Aspirin® untersucht. Alle Patienten wurden dazu auf Acetylsalicylsäure (Aspirin®) umgestellt. Eine Vortherapie mit Aspirin® oder einem anderen Thrombozytenaggregationshemmer (Clopidogrel, Plavix®) oder Antikoagulans (Enoxaparin, Clexane®) war im Rahmen dieser Studie kein Ausschlusskriterium.

Die Aspirin®-Therapie wurde mit der in-vitro Blutungszeit, gemessen via des *Platelet-Funktion-Analyzers* (PFA-100/200®), oder der Kontrolle der Thrombozytenaggregation, mittels der Impedanzaggregometrie (Multiplate®), überwacht.

#### **2.3.2.2. Kinder mit nicht vaskulär bedingtem Schlaganfall**

Als nicht vaskulär bedingte Schlaganfälle galten solche, die nicht in direktem Zusammenhang mit einer Gefäßerkrankung standen oder durch eine solche hervorgerufen worden waren. In erster Linie waren diese kardioembolisch bedingt im Rahmen erworbener oder kongenitaler Herzerkrankungen (Kardiomyopathien, Endokarditiden, Ventrikelseptumdefekt, persistente Foramen Ovale). Weitere Risikofaktoren waren Thrombophilien wie Protein S-, C-Mangel und APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden-Mutation), erhöhte Arteriosklerosemarker wie Lipoprotein a, die Sichelzellanämie oder andere systemische Erkrankungen entzündlicher und metabolischer Genese. Auch Bindegewebserkrankungen (Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom) oder Medikamente waren als Risikokonstellationen für einen nicht-vaskulären Insult zu nennen (Steinlin, M., 2012).

#### **2.3.2.3. Gesunde Geschwisterkinder**

Die Gruppe der gesunden Geschwisterkinder wurde als Kontrollgruppe definiert. Sie umfasste 199 Kinder. Das Einbeziehen gesunder Geschwisterkinder in die Kontrollgruppe machte es aufgrund der parallelen Umweltfaktoren zwischen den betroffenen und nicht betroffenen Kindern möglich, genetische Faktoren als

Risikofaktoren für einen kindlichen Schlaganfall zu definieren (Nowak-Göttl, U et al. 2008).

## **2.4. Diagnostik**

### **2.4.1. Klinische Untersuchung**

Die von einem Schlaganfall betroffenen Kinder wurden durch Fachärzte/Innen der Neuropädiatrie betreut. Neben der ausführlichen Anamnese und klinisch-neurologischen Untersuchung wurden folgende Daten festgehalten: Name, Alter, Geschlecht, Blutdruck, Blutgruppe, Ätiologie des Schlaganfalls, Lipoprotein a Wert, *Body-Mass-Index* (BMI in Kilogramm(kg)/Quadratmeter(m<sup>2</sup>)), Gesamtcholesterinwert, *High-Density*-Lipoprotein (HDL)- und LDL-Spiegel und Abnahmedaten.

Die Kinder wurden im ersten Jahr nach Insult monatlich und bei ausbleibendem Rezidiv in größer werdenden Abständen, aber zumindest ein Mal jährlich, nachuntersucht.

### **2.4.2. Bildgebende Verfahren bei Kindern**

Die Diagnose eines Schlaganfalls wurde leitlinienkonform mit den gängigen bildgebenden Verfahren gesichert wie MRT (Goldstandard, Steinlin, M, 2008), CT (strenge Indikationsstellung im Kindesalter wegen höchster Strahlenexposition, Pearce, MS et al. 2012) und im speziellen Fall der Kinder mit Sichelzellanämie der transkraniellen Dopplersonografie (LaRovere, KL, 2015). Bildmorphologisch wurde ein Insult als akutes, fokales Infarktareal passend zur Gefäßversorgung der vorliegenden akuten Neurologie definiert (deVeber, G et al. 2019).

## **2.5. Laborchemie- Therapiemonitoring**

Im nachstehenden Kapitel werden die verschiedenen Überwachungsmöglichkeiten der unterschiedlichen medikamentösen Therapien dargelegt.

### 2.5.1. Antifaktor-Xa-Aktivität

Die Antifaktor-Xa-Aktivität wird dazu genutzt, um den Spiegel niedermolekularer Heparine wie z. B. Clexane® zu bestimmen. Hierzu wird eine photometrische Messung am BCS XP® (Siemens®) zur Hilfe genommen. Es wird Citratplasma benötigt. Die zu verwendende Probe besteht aus einem Teil Natriumcitrat-Lösung (0,11mol/l) sowie neun Teilen venösem Blut. Die ersten Tropfen der Punktion sind hierbei zu verwerfen. Das benötigte Probenvolumen liegt bei 100 µl. Die Probe kann innerhalb von vier Stunden bei einer Temperatur von 15-25°C verarbeitet werden.

Es werden Natriumcitratmonovetten der Firma Sarstedt® verwendet. Benötigte Reagenzien sind Coamatic Heparin von Chromogenix®. Der Referenzbereich ist indikationsspezifisch. Die verwendete Einheit beträgt U/ml. Vor dem Test wird das Gemisch 10 Minuten bei 3000G zentrifugiert, die Füllhöhe geprüft und auf das Vorhandensein von Gerinnseln geachtet. Um die Antifaktor-Xa-Aktivität zu messen werden die im Plasma gebildeten Antithrombin-Heparin-Komplexe bestimmt. Dazu wird der Faktor Xa mit einem Gemisch aus unverdünntem Plasma und chromogenem Substrat S-2732 versetzt, woraufhin zwei konkurrierende Reaktionen stattfinden. Auf der einen Seite wird der Faktor Xa durch den Antithrombin-Heparin-Komplex gehemmt und auf der anderen Seite spaltet der Faktor Xa vom Substrat S-2732 p-Nitroanilin (pNA) ab. Bei 405nm Lichtwellenlängen wird das freiwerdende pNA gemessen. Das dort registrierte pNA ist umgekehrt proportional zu der Heparinaktivität in der Plasmaprobe.

Als mögliche Störfaktoren werden die Aktivierung der Gerinnung bei Probengewinnung und Aufarbeitung, Hämoglobinkonzentrationen über 200mg/dl, Triglyzeridkonzentrationen über 600mg/dl und Bilirubinspiegel über 12 mg/dl angesehen (Siemens® BCS® XP System Referenzhandbuch 2.7, 2008, Bruhn, HD et al. 2010).

### 2.5.2. Standardisierter Quick- Wert

Der standardisierter Quick- Wert oder auch *International Normalized Ratio* (INR)-Wert ist ein Verfahren, um den Therapieerfolg von Antikoagulantien zu messen. Er berechnet sich aus der Thromboplastinzeit (TPZ) des Patientenplasmas, der TPZ eines Normalplasmas sowie dem *international sensitivity index* (ISI). Der INR gilt ausschließlich für das Monitoring von Patienten, die mit einen Vitamin-K-

Antagonisten wie Marcumar® (Phenprocoumon) antikoaguliert werden (Krause, M & Lindhoff-Last, E, 2007).

### 2.5.3. Impedanzaggregometrie (Multiplate®)

Die Impedanzaggregometrie (Multiplate®-Analyzer: Firma Roche®) wird zur Messung der Thrombozytenfunktion genutzt. Indikationen für die Impedanzaggregometrie sind die Überprüfung der Thrombozytenfunktion sowie die Überwachung der Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern wie Aspirin® oder Clopidogrel. Testprinzip des Multiplates ist die Messung von Änderungen des Widerstands (Impedanz) zwischen zwei silberbeschichteten Sensordrähten, die durch die Anlagerung aktivierter Thrombozyten an die Silberelektroden verursacht werden.

Aktivatoren der Gerinnung sind ADP, Collagen, ASPI, TRAP und Ristocetin. Dabei kommen den unterschiedlichen Zusätzen unterschiedliche Bedeutungen zu. ADP regt die Thrombozytenaktivierung über den ADP-Rezeptor (P2Y<sub>12</sub>-R) an. Der ADP-Test bestimmt die Plättchenaktivierung unter Beeinflussung der ADP-Rezeptor-Funktion. Mit diesem Test lässt sich die Wirkung der ADP-Rezeptor-Hemmer wie Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin messen. Collagen bewirkt durch den aktivierten Kollagenrezeptor eine Freisetzung der endogenen Arachidonsäure. Somit wird durch Thromboxan A<sub>2</sub> die Thrombozytenaktivierung gesteigert. Arachidonsäure (APSI) führt als Substrat über den COX-Arachidonsäure-Signalweg zur Produktion von Thromboxan A<sub>2</sub>. Der ASPI-Test erlaubt die Kontrolle der Wirksamkeit der COX - Hemmer wie Acetylsalicylsäure (Aspirin®). Das Thrombinrezeptor aktivierende Protein (TRAP) erfasst die Wirkung von GPIIb/IIIa-Antagonisten wie Abciximab. Er gilt als Negativkontrolle des Multiplate® zur Qualitätssicherung. Ristocetin gibt Aufschluss über die Aggregation, die von dem von Willebrand-Faktor und dem Glykoprotein Ib abhängig ist.

Zur Überprüfung der Funktion wird 300 µl Vollblut pro Analyse verwendet. Die Referenzwerte sind zum einen vom Alter der Patienten, zum anderen von dem zugegebenen Substrat abhängig (Halimeh, S et al. 2010). Als Reagenzien dienen die oben genannten Thrombozytenaktivatoren sowie Natriumchloridlösung. Die nachstehende Tabelle 6 zeigt alle Reagenzien, Abkürzungen und Endkonzentrationen. Sämtliche Materialien stammten von der Firma Roche®.

Reagenz	Abkürzung	Endkonzentration bei Verwendung von r- Hirudin 2,7 mg
Adenosindiphosphat	ADP	6,5 µM (Molarität)
Arachidonsäure	ASPI	0,5 mM
Thrombinrezeptor-aktivierendes Peptid- 6	TRAP- 6	32 µM
Ristocetin	RISTO	High: 0,77mg/ml Low: 0,2mg/ml
Collagen	COL	3,2 µg/ml

**Tabelle 6:** Reagenzien, Abkürzungen und Endkonzentrationen des Multiplate® **Quelle:** modifiziert nach (Roche® 2013, Kurzanleitung, Roche® 2013, Produktkatalog)

Untersuchungsmaterial ist Hirudin-Blut, das in einer speziellen Monovette der FA Sarstedt® zur Verfügung steht. Diese enthalten 2,7 mg r-Hirudin. Des Weiteren ist Citrat- und Heparin-Blut ebenfalls vom Hersteller als Untersuchungsmaterial zugelassen. Das, durch Zugabe von Hirudin ungerinnbar gemachte Blut, kann nach Probeentnahme 30-180 min bei Raumtemperatur von 15-25°C sicher weiterverarbeitet werden. Mögliche Störfaktoren sind Pipettierfehler.

Die Probe sollte vor der Messung vorsichtig vermischt werden. Typische Ergebnisse je nach verwendetem Thrombozytenfunktionshemmer sind in der Tabelle 7 aufgeführt.

Medikation/Test	ADP-Test	ASPI-Test	TRAP-Test
<b>Physiologisch</b>	Norm	Norm	Norm
<b>Aspirin®-Mono</b>	Norm	↓	Norm
<b>Clopidogrel-Mono</b>	↓	Norm	Norm
<b>Aspirin®+Clopidogrel</b>	↓	↓	Norm
<b>Abciximab/Tirofiban</b>	↓	↓	↓

**Tabelle 7:** Typische Ergebnisse eines Durchlaufs des Multiplate® Analyser unter den in der rechten Spalte angeführten Bedingungen. Der TRAP-Test ist neben der Negativkontrolle der Test zur Überwachung der Wirksamkeit der GbIIb/IIIa-Rezeptorhemmer. **Quelle:** modifiziert nach Roche® 2013, Kurzanleitung, Roche® 2013, Produktkatalog

Die Multiplate®- Methode wird dazu genutzt bei Patienten, die mit Aspirin® therapiert werden, das genaue Ansprechen anhand der *area under the curve* (AUC) zu bestimmen. Es gibt Patienten, die nicht ausreichend auf Aspirin® ansprechen, was sich in erhöhten AUC-Werten niederschlägt. Eine Erhöhung der Dosierung kann teilweise ein Ansprechen und somit auch eine Abnahme der AUC erwirken. Es gibt

Patienten, die auch auf höhere Dosen nicht adäquat reagieren. Diese gelten als Aspirin® resistent. Ihnen ist, aufgrund des immer noch erhöhten Risikos für ein thrombembolisches Ereignis, eine medikamentöse Alternative zur Plättchenaggregationshemmung zu empfehlen, beispielsweise Clopidogrel (Jastrzebska, M et al. 2013; Kitchen S et al. 2013; Bruhn, HD et al. 2011).

#### **2.5.4. In-vitro Blutungszeit (*Platelet-Funktion-Analyzer; PFA-100/200®*)**

Die in-vitro Blutungszeit oder Verschlusszeitmessung ist eine Thrombozytenfunktionsmessverfahren, das die Plättchenaggregation als Zeit für die Benetzung einer definierten Oberfläche einer Kollagenmembran bestimmt. Gemessen wird sie durch den PFA (*platelet function analyzer, PFA- 100/200®* von Siemens®), einem halbautomatischen Analysegerät. Es handelt sich dabei um ein Gerät zur Verschlusszeitmessung, das primäre Blutungsstörungen detektiert. Der PFA- 100/200® kommt vorwiegend zur Abschätzung der Thrombozytenfunktion bzw. Blutungsneigung zum Einsatz. Im Zuge dessen kann es zur Überprüfung der Antiaggregationstherapie mit Aspirin® oder Plavix® eingesetzt werden. Eine weitere Indikation besteht in der Diagnostik einer Thrombozytopathie oder des von Willebrand-Syndroms.

Prinzip des PFA- 100/200® ist es, die Strömungsverhältnisse eines verletzten Gefäßes darzustellen. Das Blut wird aus einem Behälter mit einer Vakuumpumpe durch die Maßeinheit befördert. Die Apparatur besteht aus einer Kapillare, an deren Ende sich eine Membran mit einer standardisierten Öffnung befindet. Die Beschichtung der Membran besteht je nach Messzelle entweder aus Collagen Typ1+ADP oder Collagen Typ 1+Epinephrin. Epinephrin und ADP sind Agonisten der Thrombozytenaggregation. Aufgrund des Blutflusses entstehen am Austrittspunkt Scherkräfte. Dies hat zur Folge, dass es mit einem der beiden Agonisten und dem Kollagen zuerst zur Anlagerung und anschließend zur Aggregation der Thrombozyten führt. Je potenter die Thrombozyten sind, desto schneller kommt es zum Verschluss der Öffnung. Die Verschlusszeit ist die Zeit, die die Thrombozyten einer Vollblutprobe benötigen, um eine 150µm messende Membran zu benetzen und zu verschließen (Siemens®, 2010).

Zweck der Verwendung zweier Membranen ist die Möglichkeit der Differenzierung zwischen Medikamenten induzierter Thrombozyten-

funktionsstörungen, z. B. unter einer Aspirin®-Therapie, und anderen Thrombozytenfunktionsstörungen wie beispielsweise dem von Willebrand- Syndrom. Dabei besitzt die Collagen/Epinephrin-Membran eine hohe Sensitivität für alle Thrombozytenfunktionsstörungen, einschließlich der Aspirin® induzierten.

Die Kollagenmembran dient als geladene Oberfläche zur Initiation der Thrombozytenaggregation. Tabelle 8 zeigt typische Resultate einer PFA-100/200® Messung. Für die Messung wird Vollblut in einem Natriumcitrat-Röhrchen verwendet.

	Physiologisch	Aspirin®	Von Willebrand-Syndrom	Kongenitale Thrombozytenfunktionsstörungen
Col/Epi-M	Normal	↑	↑	↑
Col/ADP-M	Normal	Normal	↑	↑

**Tabelle 8:** Übersicht der Ergebnisse und Interpretation einer PFA-100/200® Messung. **Quelle:** modifiziert nach Leistungsverzeichnis der klinischen Chemie der Universitätsklinik Ulm, 2019 ([https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/09\\_Sonstige/Klinische-Chemie/Seiteninhalte/Seiteninhalte\\_P/PFA\\_Stand\\_24.01.2019.pdf](https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/09_Sonstige/Klinische-Chemie/Seiteninhalte/Seiteninhalte_P/PFA_Stand_24.01.2019.pdf)).

Es werden hellblauen Monovetten mit einer Tri-Natrium-Citratlösung/Zitronensäure- Pufferlösung von 0,129mol/l verwendet. Die Citratkonzentration beträgt 3,8%. Referenzwerte für die Verschlusszeit an der Collagen/ADP-Membran liegen zwischen 68- 121s und bei der Collagen/Epinephrin-Membran zwischen 84-160s.

Es werden 800 Mikroliter Vollblut pro Messung benötigt. Aufgrund der zwei Durchläufe (für beide Membranen) sind 1600 Mikroliter Blut notwendig.

Zur Probenvorbereitung wird das abgenommene Blut gut mit dem Antikoagulans in der Monovette vermischt und kann bei einer Raumtemperatur von 15- 25°C bis zu vier Stunden verarbeitet werden. Bei der Messung wird zunächst die Verschlusszeit an der Collagen/Epinephrin-Membran gemessen. Ist diese im Normbereich, ist das Vorliegen einer Thrombozytenfunktionsstörung unwahrscheinlich. Ist die Verschlusszeit jedoch verlängert, schließt sich die Messung an der Collagen/ADP-Membran an. Ist die hier gemessene Verschlusszeit normal, kann am ehesten von einer Aspirin® induzierten Thrombozytenfunktionsstörung ausgegangen werden. Bei einer verlängerten Verschlusszeit an der Collagen/ADP-Membran muss neben einer Thrombozytopenie oder Anämie von einer weitreichenderen

Thrombozytenfunktionsstörung als der Aspirin® induzierten ausgegangen werden, z.B. von einem von Willebrand- Syndrom Typ 3.

Typische Fehlerquellen des PFA-100/200® sind Mikrothromben sowie Verunreinigungen bei der Blutabnahme oder Thrombozytenzahlen  $<100.000/\mu\text{l}$  und  $>500.000/\mu\text{l}$  oder Hämatokritwerte von  $<35\%$  und  $>50\%$ . Hier kommt es zu keinen validen Ergebnissen (Siemens®, 2010).

## 2.6. Medikamente

Angesichts der unterschiedlichen Genesen des Schlaganfalls wurden die Kinder mit verschiedenen, adäquaten, medikamentösen Präparaten behandelt. Zum Einsatz kamen Aspirin® (Acetylsalicylsäure), Clexane® (Enoxaparin) und Plavix® (Clopidogrel).

## 2.7. Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe der Software *MedCalc v.13.1.2* (Microsoft®, Redmond, USA). Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Die gewonnenen Daten wurden als Median plus/minus Spannweite oder Mittelwert plus/minus Standardfehler angegeben. Zur Analyse der statistischen Signifikanz kamen unten aufgeführte Testverfahren zum Einsatz. Aufgrund der Annahme, dass im vorliegenden Kollektiv nicht von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden kann, kamen ausschließlich nicht-parametrische Testverfahren zur Anwendung.

Wichtiger Punkt in der Analyse war das Erfassen der ereignisfreien Intervalle, also der Zeit ohne erneuten Schlaganfall.

Dafür verwendeten wir das Kaplan-Meier-Verfahren. Das Kaplan-Meier-Verfahren dient zur Schätzung der Wahrscheinlichkeit, dass in der untersuchten Kohorte ein Ereignis (in der vorliegenden Arbeit Schlaganfall/ TIA) in dem beobachteten Zeitintervall nicht eintritt. Dabei wird in der Kaplan-Meier-Kurve der Kaplan-Meier-Schätzer in Prozent gegenüber der Zeit in Monaten bzw. Jahren aufgetragen. Daraus lässt sich die Prozentrage bis zum Eintritt eines erneuten Schlaganfallereignis bzw. einer TIA ableiten (Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R., 2007).

Zur Untersuchung eines Einfluss bzw. eines Zusammenhangs zwischen den Variablen Alter, Geschlecht, Blutgruppe, HDL-/LDL- und Cholesterinspiegel auf

vaskulär bzw. nicht vaskulär bedingtem Schlaganfall wurde die logistische Regression angewendet. Mit der logistischen Regressionsanalyse wird untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen einer binären bzw. dichotomen abhängigen Variabel und einer oder mehrerer unabhängiger Variablen gibt. Die dichotome, abhängige Variable wurde in unserer Arbeit als Vorliegen (1) oder nicht Vorliegen (0) eines Schlaganfalls definiert. Untersucht wurde, ob eine der oben genannten, unabhängigen Variablen einen Einfluss auf das Auftreten eines Schlaganfalls (1) hat (Schäfer, T, 2012). Dazu wurden die *Odds Ratios* (OR) bestimmt (Zwiener, I et al. 2011). Eine *Odds* oder Chance ist in der Wahrscheinlichkeitsrechnung das Verhältnis bzw. der Quotient aus der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt und ihrer Gegenwahrscheinlichkeit, dem Nicht Eintreten des Ereignis. Die OR ist damit ein Chancenverhältnis, der Quotient zweier Chancen. Sie gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit dem ein Ereignis aufgrund des Vorliegens eines Risikos eintritt, also beispielsweise, ob erhöhte LDL-Werte einen Einfluss auf das Vorliegen eines Schlaganfallereignisses haben. Beträgt die OR 1 liegt keine Beeinflussung durch den Risikofaktor vor. Ist die OR  $>1$  spricht man von einer Erhöhung des Risikos, bei  $<1$  von einer Abnahme des Risikos, dass z.B. ein Schlaganfall eintritt (Fahrmeir, L et al. 2016). Zusätzlich wurde mithilfe der ROC-Kurven-Analyse (*receiver operating characteristic*, ROC) die Güte der logistischen Regressionsanalyse bestimmt. Diese prüft den Voraussagewert des Modells. Erleidet ein Patient mit einer bestimmten Risikokonstellation nun einen Schlaganfall oder nicht? Dazu wird ein Grenzwert definiert, oberhalb dessen der eine Fall und unterhalb dessen der andere Fall zutrifft. Für jeden Grenzwert wird eine Vierfeldertafel erstellt mit den Kategorien korrekt zugeordnet, falsch positiv und falsch negativ zugeordnet. Die ROC-Kurve entsteht durch Gegenüberstellung der relativen Häufigkeiten richtig positiv (y-Achse) und falsch positiv (x-Achse) eingeordneter Fälle. Dabei entsteht eine Kurve, die die Punkte (0/0) und (1/1) enthält. Entscheidend ist die Fläche unter der Kurve (AUC). Im schlechtesten Fall beträgt diese 0,5 mit der zugehörigen ROC-Kurve in Form einer Winkelhalbierenden (Münzwurf-Modell). Je weiter der AUC-Wert über dem Wert 0,5 liegt, desto aussagekräftiger das Model der logistischen Regression (<https://www.ruhr-uni-bochum.de/imperia/md/content/mathematik3/lehre/ss09/statmethlehre2/teil2-regression220609.pdf>). Die Signifikanz des Regressionsmodells wurde mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht (s.u.).

Des Weiteren wurde in der Gruppe der Kinder mit vaskulär bedingtem Schlaganfall die Effektivität einer Aspirin®-Therapie untersucht. Für die Berechnung des Auftretens eines Schlaganfalls unter Aspirin®-Therapie in dieser Kohorte verwendeten wir die Cox-Regression. Diese Form einer Regressionsanalyse schätzt den Einfluss unabhängiger Variablen auf die Überlebenszeit bzw. das Eintreten des Ereignis/der abhängigen Variabel. Im Bezug zur hier untersuchten Aspirin®-Therapie schätzt sie den Therapieerfolg auf das Eintreten eines Rezidivs, wobei sämtliche andere Einflussfaktoren heraus gerechnet. Das Modell der Cox-Regression ist die Hazard-Funktion. Sie gibt das Risiko pro Zeiteinheit an zu Sterben bzw. zum Eintreten des Ereignis (Schlaganfall) zum Zeitpunkt  $t$  ( $H(t)$ ). Sie gilt als momentane Sterberate bzw. momentane Rezidivrate. Vergleicht man nun zwei Gruppen und deren Hazard-Funktionen erhält man die Hazard-Ratio (Hazardrate). Sie gibt an wie groß das Risiko für ein Ereignis in der Gruppe 2 im Vergleich zur Gruppe 1 ist. Bei einer Hazard-Ratio von  $> 1$ , ist das Risiko für einen Schlaganfall in Gruppe 2 größer, bei einem Wert von  $< 1$  ist es in der Gruppe 1 größer. Die Gruppe 1 fungiert dabei als Referenzgruppe (Zwiener, I et al. 2011, Ziegler, A et al. 2004).

Zudem wurde die Effektivität des Monitoring der Aspirin®-Therapie mittels PFA-100/200® und Multiplate® untersucht. Es wurde die Abhängigkeit bzw. Unabhängigkeit zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und einer Aspirin®-Therapie bzw. einer durch PFA-100/200® oder Multiplate® observierten Aspirin®-Therapie geprüft. Dazu wurde der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest (CQT) verwendet. Dieser prüft ob zwei nominalskalierte Variablen unabhängig voneinander sind also sich nicht gegenseitig beeinflussen.

Zur Berechnung steht eine Vierfelder- bzw. Kreuztafel-/tabelle zur Verfügung in der, die Merkmalsausprägungen der einen Variabel in Spalten und der anderen in Zeilen aufgelistet werden. In einer umfangreichen Rechnung erhält man schließlich den Chi-Quadrat-Koeffizient, den Freiheitsgrad, das Signifikanzniveau und das Konfidenzintervall. Bei einem p-Wert  $> 5\%$  sind die untersuchten Variablen unabhängig voneinander, somit beeinflussen sie sich nicht (<https://matheguru.com/stochastik/chi-quadrat-test.html>). Alternativ wurde der exakte Fisher Test genutzt, der die Unabhängigkeit zweier dichotomer Merkmale untersucht. Er ist unabhängig von der Stichprobengröße und vor allem bei kleinen Stichproben sehr aussagekräftig. Jedoch ist die Testgüte gering, weshalb bei einem größeren

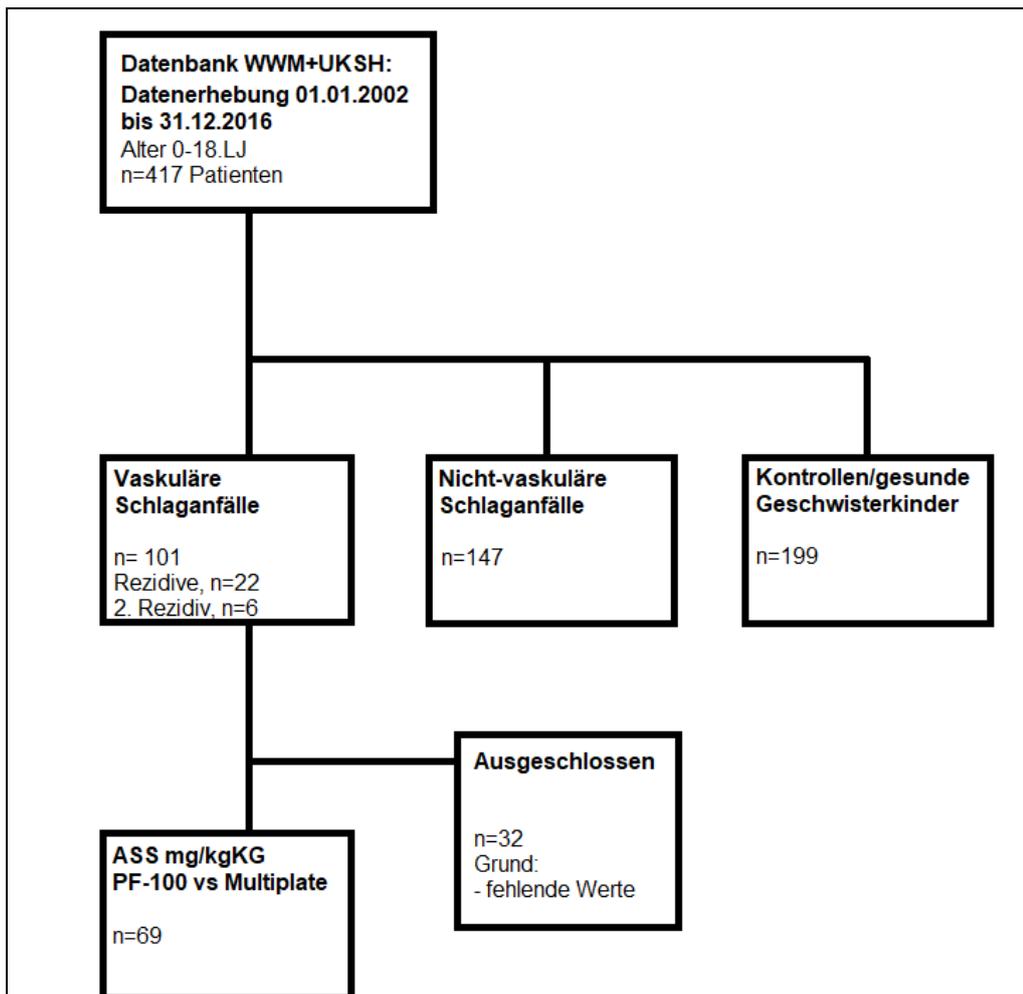
Stichprobenumfang auf den Chi-Quadrat-Test zurückgegriffen werden sollte (du Prel, JB et al. 2010, Mehta, CR 1986).

Zuletzt wurde auf den Kruskal-Wallis Test (KWT) zurückgegriffen einem nicht-parametrischem Test, ähnlich der Varianzanalyse. Dieser gibt an, ob zwei oder mehrere ordinal oder höher skalierte Merkmale sich signifikant unterscheiden oder nicht, ohne anzugeben worin der Unterschied liegt. Zur Berechnung werden für jede Variabel Ränge gebildet und diese zu Rangsummen addiert. Anschließend erfolgt die Berechnung der Teststatistik aus den Rangsummen, dem gesamten Stichprobenumfang, den Umfang der einzelnen Variabel und der Anzahl der Variablen. Bei einem H-Wert von  $>5\%$  ist von einem Unterschied zwischen den Variablen auszugehen (Kruskal, WH, & Wallis WA, 1952).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Überblick

Die vorliegende Kohortenstudie setzte sich wie in Abbildung 3.1 dargestellt zusammen.



**Abbildung 3.1 Übersicht der Kohortenstudie, Gruppeneinteilung und ausgeschlossene Studienteilnehmer (drop outs).**

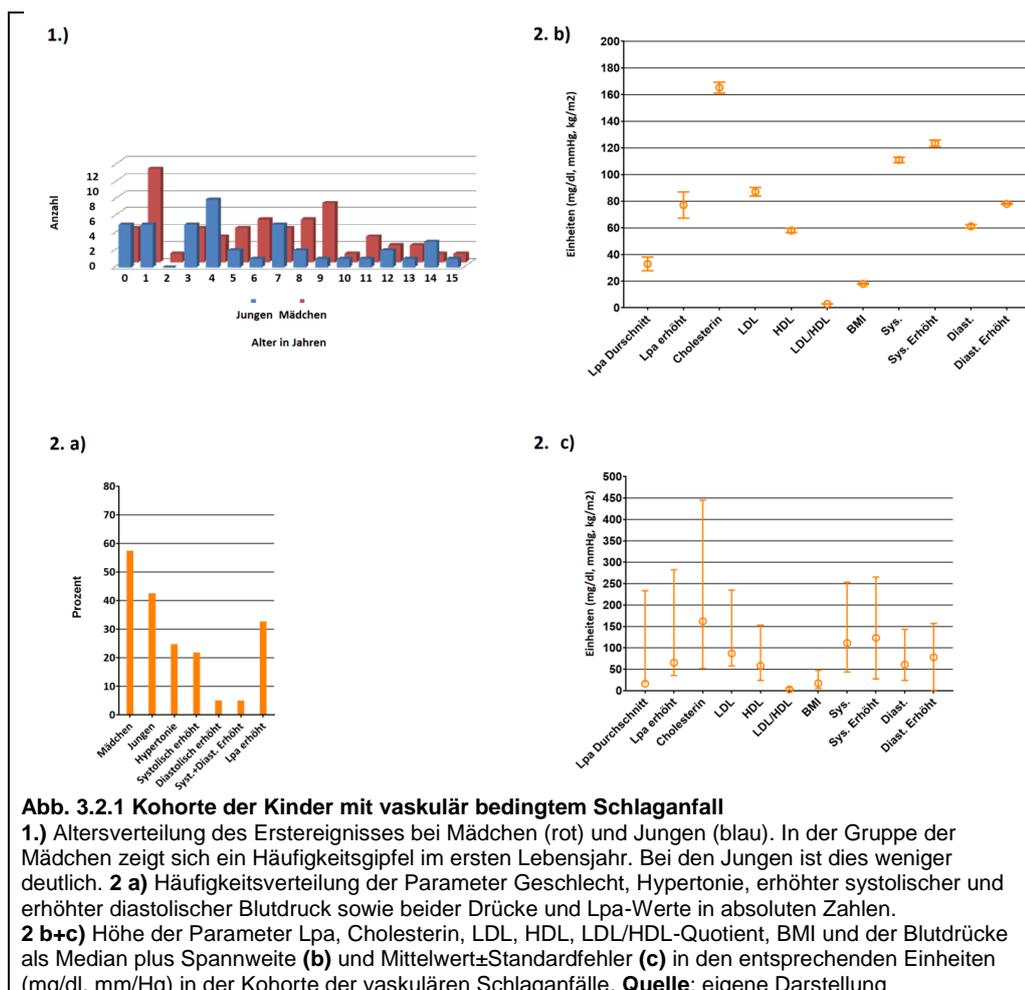
Schwerpunkt der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Kohorte der vaskulären Schlaganfälle mit der Effektivität der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer Aspirin® und die Untersuchung von Einflüssen vaskulärer Risikofaktoren des *Stroke* bei Erwachsenen wie Cholesterin-, LDL-, HDL-Spiegel und BMI zur Vorhersage eines *Insults* in der Gruppe der betroffenen Kinder.

(Quelle: eigene Darstellung)

## 3.2. Kinder mit vaskulär bedingtem Schlaganfall

### 3.2.1. Gruppenüberblick

Die Gruppe der Kinder mit vaskulär bedingtem Schlaganfall umfasste 101 Indexpatienten. Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen und betrug 43 Jungen (43%) und 58 Mädchen (57%). Der Zeitpunkt des ersten Schlaganfallereignisses lag im Median bei 6,9 Jahren mit einer Spannweite von 0,6 bis 19,9 Jahren. Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation belief sich auf  $7,6 \pm 0,6$  Jahren. Die Abbildung 3.2.1 zeigt die Altersverteilung des Erstereignisses beider Geschlechter und gibt einen Überblick über die durchschnittliche Ausprägung und Verteilung der Variablen BMI, arterielle Hypertonie, erhöhter systolischer und diastolischer Druck, Cholesterin-, LDL-, HDL- und Lpa-Werte.

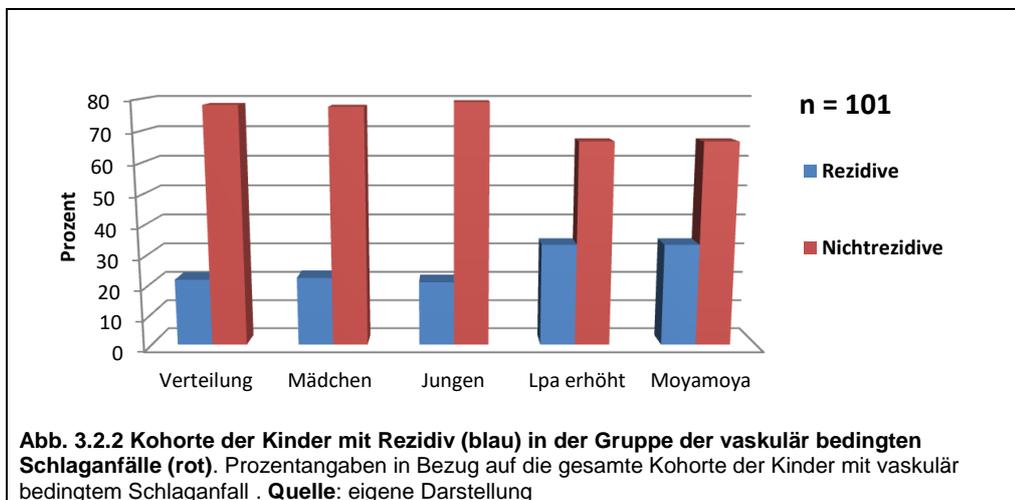


Das Gewicht der Patienten lag im Median bei 29kg (6,5; 95 kg), der Mittelwert 35,1kg. Aus der Größe der Patienten, die zwischen 62 m und 196cm lag, ergibt sich, verrechnet mit dem jeweiligen Gewicht, der mittlere BMI von  $18\pm 0,5\text{kg/m}^2$ .

Als besondere Risikofaktoren in der Kohorte der vaskulär bedingten Schlaganfälle sind erhöhte Lpa-Werte ( $>30\text{mg/dl}$ ) bei 33 Kindern (32,7%) mit im Schnitt  $77,1\pm 9,8\text{mg/dl}$  (vgl. Abb. 3.2.1.3) und die Diagnose Moyamoya bei sechs Kindern (5,94%) zu nennen. Bei einem Patienten war ein MELAS-Syndrom bekannt, bei einem weiteren Patient das McCune-Albright-Syndrom. Wieder ein Patient war an der fibromuskulären Dysplasie erkrankt. Bei vier Patienten konnte eine spontane/traumatische, arterielle Dissektion festgestellt werden und bei zehn Patienten ein Insult im Rahmen eines Post-Varicella-Syndroms.

Im Verlauf erlitten 22 der 101 Kinder einen zweiten Schlaganfall. Bei sechs der 22 Patienten konnte noch mindestens ein drittes Ereignis beobachtet werden.

### 3.2.2. Kinder mit erstem Rezidiv



Aus der Kohorte von 101 Kindern erlitten 22 Patienten ein Rezidiv. Davon waren neun (41%) Jungen und 13 (59%) Mädchen betroffen. Das Alter der betroffenen Kinder beim ersten Ereignis lag im Median bei 4 Jahren (0; 14) und im Durchschnitt bei  $5,3\pm 0,9$  Jahren. Das zweite Ereignis stellte sich mit einer Latenzzeit von gemittelten 23,4 Monaten bzw.  $2,6\pm 0,75$  Jahren ein. Das Alter der Kinder zum Zeitpunkt des zweiten Ereignisses betrug im Median 8,5 Jahre (1; 15) und im Mittel  $7,9\pm 0,9$  Jahre.

Als bekannte Risikofaktoren konnte bei 50% der Kinder mit erstem Rezidiv eine genetisch determinierte Lpa-Erhöhung nachgewiesen werden. Bei zwei Kindern (9%) bestand die Diagnose Moyamoya. Bei den Rezidiven handelte es sich in acht der Fälle (36,4%) um eine TIA und bei 14 Kindern um einen Reinfarkt (63,6%).

### 3.2.3. Kinder mit zweitem Rezidiv

Von den 22 Kindern mit erstem Rezidiv erlitten sechs Kinder ein drittes Ereignis. Darunter befanden sich vier (66,7%) weibliche und zwei (33,3%) männliche Patienten. Bei zwei Kindern war als Grunderkrankung eine Moyamoya (66,6%) bekannt. Im Folgenden werden die Kinder mit zweitem Rezidiv kurz vorgestellt.

Das erste Mädchen erlitt im Rahmen einer zerebralen Vaskulitis, die mehrere Gefäße des *Circulus arteriosus willisii* betraf, rezidivierende Infarkte. Die Infarkte traten im Bereich der linken ACM und ACA zwischen Februar und Mai 2006 auf. Eine Antikoagulation erfolgte gewichtsadaptiert mit Clexane®. Unter Medikation kam es zu Reinfarkten.

Bei dem zweiten Mädchen wurde eine Moyamoya-Erkrankung diagnostiziert. Sie erlitt im Januar 2001 das erste und im März 2002 das zweite Rezidiv. Ab dem Frühjahr 2007 entwickelte die Patientin symptomatische, fokale, epileptische Anfälle. Die Sekundärprophylaxe erfolgte mit 50 mg Aspirin®. Bei fehlendem Ansprechen auf PFA-100/200® (Epinephrin) wurde eine Therapieempfehlung mit täglich 100 mg Aspirin® in Kombination mit einer Revaskularisierungstherapie ausgesprochen, was von den Eltern nicht wahrgenommen wurde. Der Verdacht auf ein Protein S Mangel Typ III konnte bis dato nicht eindeutig geklärt werden.

Bei dem nächsten Mädchen wurde ebenfalls eine Moyamoya-Erkrankung festgestellt. Im Juni und September 2005 erlitt sie ihren ersten und zweiten Reinfarkt. Im Oktober desselben Jahres wurde eine beidseitige Revaskularisierungsoperation durchgeführt. Im Dezember 2005 stellte sie sich mit dem dritten Reinfarkt und im April 2006 mit einer TIA vor. Das Kind wurde mit Aspirin® antikoaguliert. Ein Ansprechen der Aspirin®-Therapie auf PFA-100/200® (Epinephrin) im April 2007 war ungenügend.

Beim ersten Jungen dieser Gruppe konnten fünf Episoden von TIAs unter laufender Aspirin®-Therapie beobachtet werden. Die Gerinnungsdiagnostik konnte keine erhöhte Thromboseneigung nachweisen.

Der andere Junge litt unter einer genetisch determinierten Lpa-Erhöhung. Er erlitt im September 2005 einen Mediateilinfarkt sowie zwei unsichere Rezidive im September und Oktober 2005. Die antikoagulatorische Therapie bestand in gewichtsadaptiertem Clexane®. Nach Umstellung der Therapie auf abwechselnd 100mg und 200mg Aspirin® im Februar 2006 zeigte sich der Patient stabil.

#### **3.2.4. Kinder ohne Rezidiv**

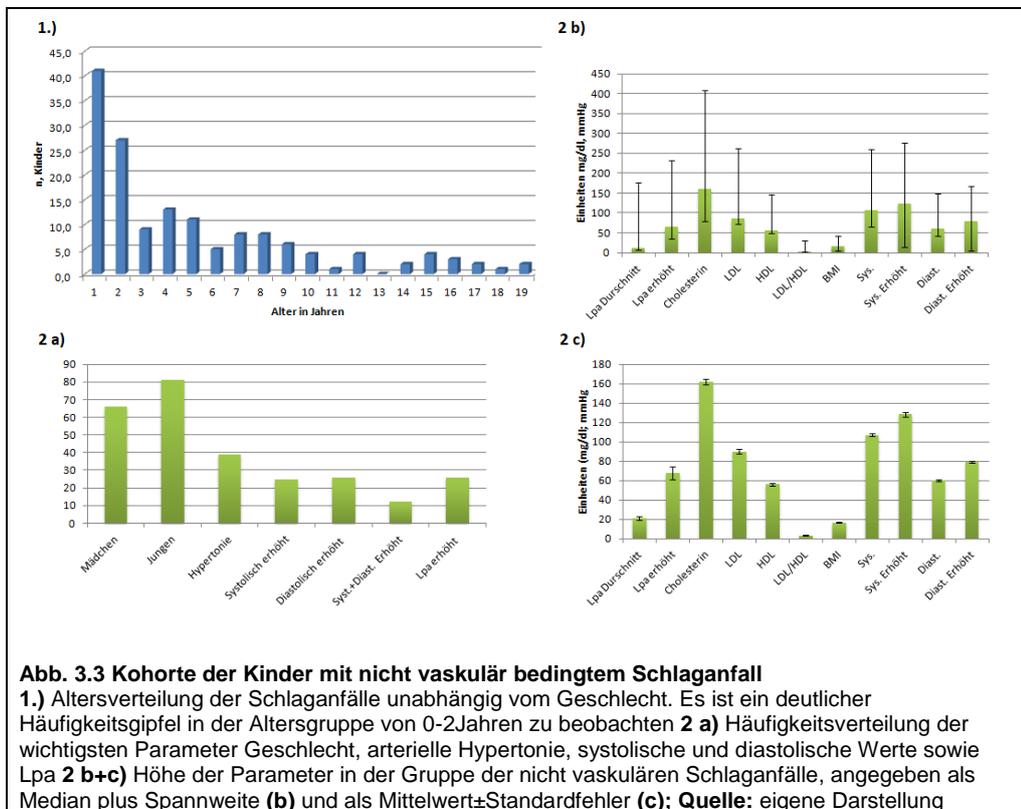
In der Gruppe der Kinder mit vaskulär bedingtem Schlaganfall erlitten 79 Kinder ein einziges Schlaganfallereignis. Die Geschlechterverteilung betrug 35 Jungen (44,3%) und 44 Mädchen (55,7%). Das Alter zum Zeitpunkt des Schlaganfalls lag im Median bei 5 Jahren (0; 15) und im Durchschnitt bei  $5,9 \pm 0,5$  Jahren.

Bezüglich der Risikofaktoren konnte bei 22 Kindern (27,9%) eine genetisch bedingte Lpa-Erhöhung nachgewiesen werden. Bei drei Kindern (3,8%) konnte eine Moyamoya-Erkrankung festgestellt werden.

### **3.3. Kinder mit nicht vaskulär bedingtem Schlaganfall**

Die Gruppe der nicht vaskulär bedingten Schlaganfälle umfasste 147 Kinder mit einer Geschlechterverteilung von 81 Jungen (55%) und 66 Mädchen (45%).

Das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag im Median bei 2,8 Jahren (0; 18,8) und im Mittel bei  $4,5 \pm 0,4$  Jahren.



**Abb. 3.3 Kohorte der Kinder mit nicht vaskulär bedingtem Schlaganfall**

**1.)** Altersverteilung der Schlaganfälle unabhängig vom Geschlecht. Es ist ein deutlicher Häufigkeitsgipfel in der Altersgruppe von 0-2 Jahren zu beobachten **2 a)** Häufigkeitsverteilung der wichtigsten Parameter Geschlecht, arterielle Hypertonie, systolische und diastolische Werte sowie Lpa **2 b+c)** Höhe der Parameter in der Gruppe der nicht vaskulären Schlaganfälle, angegeben als Median plus Spannweite (**b**) und als Mittelwert±Standardfehler (**c**); **Quelle:** eigene Darstellung

Bezüglich der zu untersuchenden Risikofaktoren konnte in der Gruppe der nicht-vaskulär bedingten Schlaganfälle folgendes beobachtet werden. Erhöhte Lpa-Spiegel konnten bei 26 Kindern (17,7%) gefunden werden mit durchschnittlichen Werten um  $67,5 \pm 6,6$  mg/dl (Median 65(31; 166)) (vgl. Abb. 3.3.2b+c). Eine arterielle Hypertonie unter Berücksichtigung der altersentsprechenden Normen konnte bei 39 Kindern (26,5%) diagnostiziert werden. Dabei wiesen 25 Kinder (17%) erhöhte systolische Blutdrücke, 26 Kinder (17,7%) erhöhte diastolische Blutdrücke und 12 Kinder (8,2%) sowohl erhöhte systolische als auch diastolische Blutdrücke auf. Die durchschnittlich gemessenen Werte für die erhöhten Blutdrücke sind Abb. 3.3.2a zu entnehmen.

Der BMI der Kinder lag im Median bei  $16,0 \text{ kg/m}^2$  (11,24; 25,26) und im Mittel bei  $16,6 \pm 0,23 \text{ kg/m}^2$ . Die Cholesterinwerte beliefen sich im Durchschnitt auf  $162 \pm 2,6$  mg/dl bei einem Median von 160 mg/dl (82; 249). Für die LDL-Spiegel konnten gemittelte Werte von  $89,7 \pm 2,4$  mg/dl (Median 85,5(14; 177)) und für HDL im Schnitt  $55,9 \pm 1,1$  mg/dl (Median 56(7; 91)) gemessen werden. Der LDL/HDL-Quotient betrug  $3,2 \pm 0,2$  (Median 3 (2,4; 27,1)) (vgl. Abb. 3.3.2b).

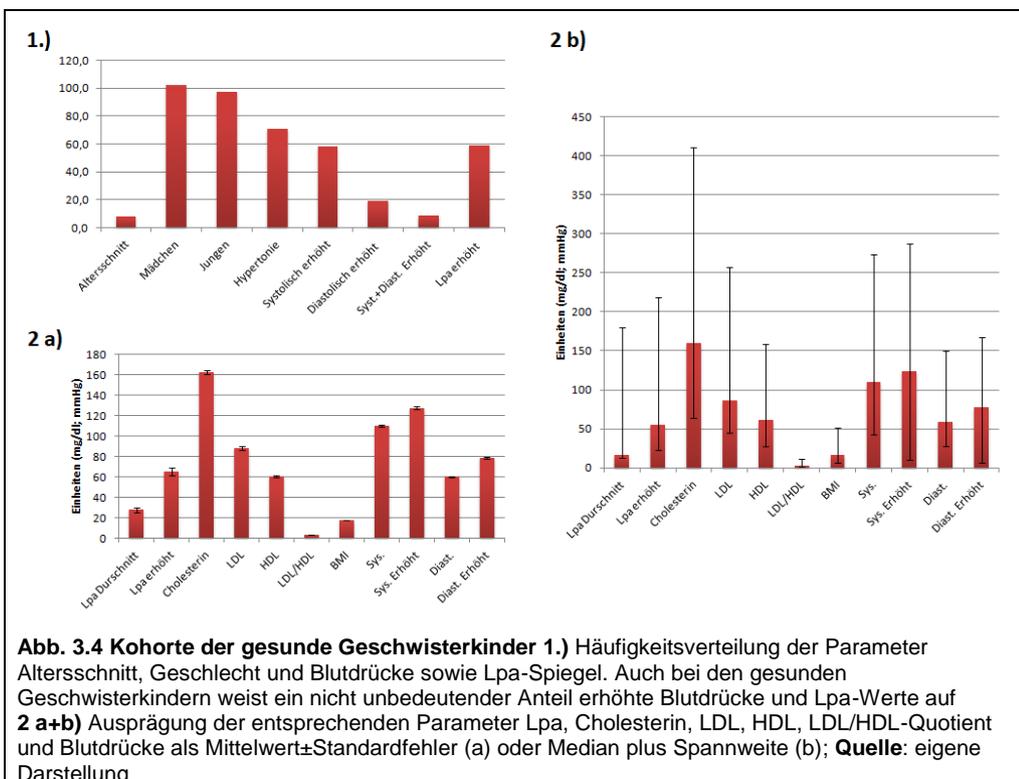
### 3.4. Nicht betroffene Geschwisterkinder

Als Kontrollgruppe wurden die nicht betroffenen Geschwisterkinder definiert.

Die Kohorte umfasste 199 Kinder, mit 97 Jungen, 102 Mädchen und einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis (m:w, 48,7%:51,3%).

Der Altersmedian betrug bei 8,1 Jahre (0,1; 26,5). Der Altersdurchschnitt lag bei  $8,3 \pm 0,4$  Jahren. Hypertone Blutdrücke konnten bei 71 Kindern (35,7%) festgestellt werden. Davon wiesen 58 Kinder (81,7%) erhöhte systolische Drücke und 19 Kinder (26,8%) erhöhte diastolische Blutdrücke auf. Bei 9 Kindern (4,5%) konnten sowohl erhöhte systolische als auch diastolische Drücke gemessen werden (Abb. 3.4.1). Ebenfalls konnten erhöhte Lpa-Werte bei den Geschwisterkindern gefunden werden.

So wiesen 59 Kinder (29,6%) Lpa-Werte über dem *Cut off* von 30mg/dl mit durchschnittlichen Werten von  $65,4 \pm 3,96$ mg/dl (Median 55mgdl, (32; 164)) auf (vgl. Abb. 3.4.2 a+b). Bezüglich des Gewichtsverhaltens zeigte sich ein mittlerer BMI von  $17,6 \pm 0,24$ kg/m<sup>2</sup>. Der Gewichtsmedian belief sich auf 17,0kg/m<sup>2</sup> (10,92; 33,95). Alle weiteren Parameter sind in ihrer durchschnittlichen Ausprägung und dem entsprechenden Median in der Abbildung 3.4 aufgeführt.



### 3.5. Vergleich der Kohorten

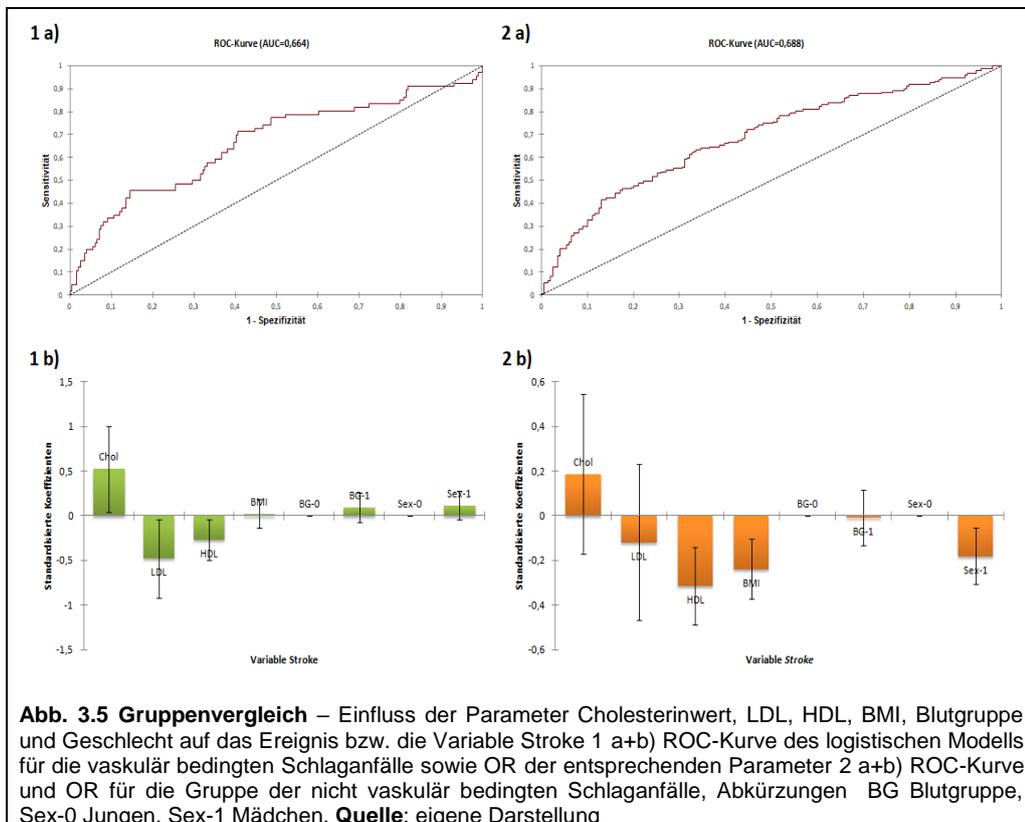
Um eventuelle Risikofaktoren für die kindlichen Schlaganfälle, insbesondere der vaskulär bedingten Insulte, der vorliegenden Kohortenstudie zu erkennen, wurden die beiden Kohorten der Kinder mit Schlaganfällen untereinander und mit der Kontrollgruppe der gesunden Geschwisterkinder verglichen. Es wurden die entsprechenden Gruppen bezüglich eines statistisch signifikanten Unterschieds in der Verteilung der Parameter Geschlecht, arterielle Hypertonie, erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte, Cholesterin-, LDL-, HDL- und Lpa-Werte sowie des BMI untersucht. Zudem wurde das Erkrankungsalter der beiden Schlaganfallkohorten betrachtet. Das Geschlecht konnte nicht als Risikofaktor für einen Schlaganfall im Kindesalter identifiziert werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen den drei Gruppen ( $p > 0,1$ , CQT). Gleiches gilt für die Parameter arterielle Hypertonie ( $p > 0,13$ , CQT), Cholesterin- ( $p > 0,89$ , CQT) und HDL-Spiegel ( $p > 0,21$ , CQT) sowie den BMI ( $p > 0,53$ , CQT) (vgl. Abb. 3.5). Bezüglich der Verteilung der erhöhten systolischen und diastolischen Blutdrücke konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten gefunden werden. Wenngleich sich die Gruppe der Kontrollen und vaskulär bedingten Schlaganfälle nicht unterschieden, zeigte sich in der Kohorte der nicht vaskulär bedingten Schlaganfälle signifikant weniger erhöhte systolische Drücke ( $p > 0,04$ , CQT) und signifikant mehr erhöhte Drücke in der Diastole ( $p < 0,0001$ , CQT). Ein ähnlicher Zusammenhang konnte in der Verteilung erhöhter Lpa- und LDL-Spiegel beobachtet werden. In der Gruppe der nicht vaskulär bedingten Schlaganfälle waren signifikant weniger Kinder mit erhöhten Lpa-Werten, aber signifikant mehr Kinder mit erhöhten LDL-Werten ( $p < 0,02$ , CQT) zu verzeichnen. Zwischen den Kontrollen und den Kindern mit vaskulär bedingtem Schlaganfall konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Bezüglich des Alters beim Erstereignis konnte zwischen den Kindern mit vaskulär und nicht vaskulär bedingtem Schlaganfall ein signifikanter Unterschied gefunden werden. Kinder mit einem vaskulär bedingten Schlaganfall erlitten diesen signifikant später als Kinder mit einem nicht vaskulär bedingten Insult ( $7,6 \pm 0,6$  Jahre versus  $4,5 \pm 0,4$  Jahre;  $p < 0,0001$ , MWT).

Ein Versuch zur Vorhersage des Ereignis erneuter Schlaganfall in der Kohorte der vaskulär und nicht vaskulär bedingten Schlaganfälle anhand der Parameter Cholesterin-, LDL- und HDL-Spiegel sowie Blutgruppe (0 versus Nicht 0) und dem Geschlecht im Vergleich zur Kontrollgruppe der gesunden Geschwisterkinder erfolgte

mithilfe logistischer Regression. Im Modell für den vaskulären Schlaganfall konnte für die genannten Parameter nur ein geringer Einfluss zur Vorhersage des Ereignis zweiter *Stroke* beobachtet werden. Die OR betragen in etwa den Wert 1. Für die Parameter LDL- und HDL-Wert konnte ein leicht negativer Einfluss auf das Ereignis *Stroke* gefunden werden (OR 0,96). Die ROC betrug 0,664 und liegt dementsprechend nur gering über der, der Winkelhalbierenden. Die Spezifität lag bei 99,5%, die Sensitivität jedoch nur bei 4,5%. Von den 199 Kontrollpatienten wurden 198 als gesund vorausgesagt. Das Modell konnte aber nur für 3 der 66 Patienten mit dem Ereignis Rezidivschlaganfall das Ereignis vorhersagen (vgl. Abb. 3.5.1).

In der Gruppe der nicht vaskulär bedingten Schlaganfälle zeigte sich ebenfalls nur ein geringer Einfluss der entsprechenden Parameter zur Vorhersage des Ereignis *Stroke*. Für die Parameter LDL und HDL sowie den BMI zeigte sich ein schwach negativer Einfluss auf das Ereignis *Stroke*. Die OR lagen bei 0,99, 0,96 und 0,87. Den stärksten negativen Einfluss wurde für den Parameter weibliches Geschlecht gefunden. Die OR betrug 0,51 ( $p < 0,001$ ).

Die ROC entsprach 0,688. Die Spezifität lag bei 80,4%, die Sensitivität bei 46,9%. Von den 199 gesunden Patienten wurden vom Modell 160 als gesund erkannt. In der Kohorte der Schlaganfälle wurden von den 147 Patienten immerhin 69 vom Modell als *Stroke* erkannt (vgl. Abb. 3.5.2).



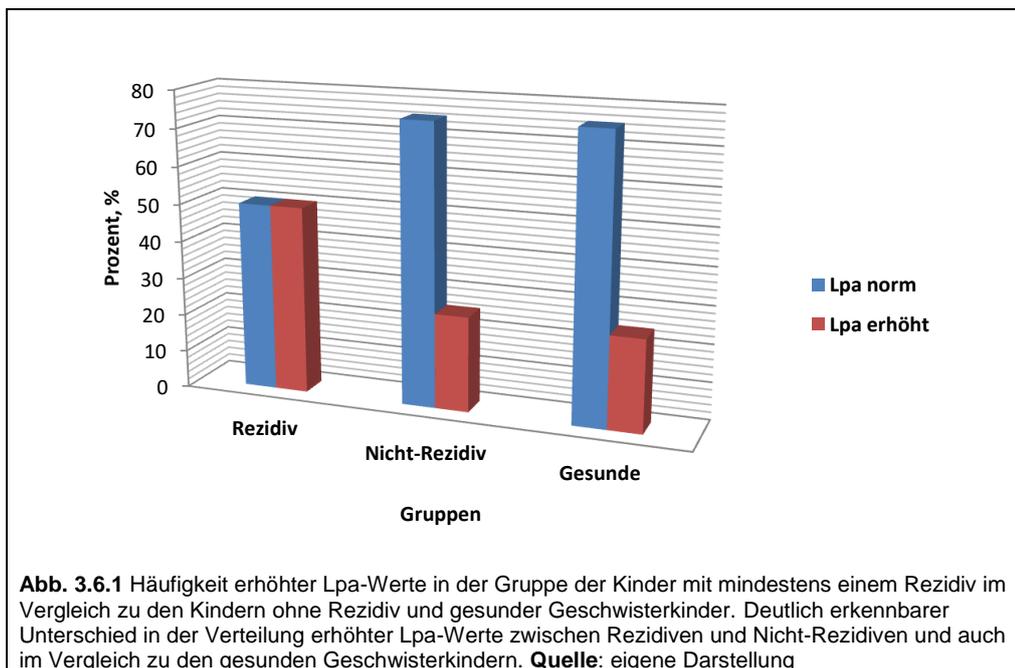
Die relevanten Parameter, die bei Erwachsenen für die Genese eines Schlaganfalls verantwortlich sind, scheinen im Kindesalter nicht entsprechend von Gewicht zu sein. Vor allem in der Gruppe der nicht vaskulär bedingten Schlaganfälle zeigte sich, dass die typischen vaskulären Parameter LDL, HDL und der damit zusammenhängende Risikofaktor Übergewicht (BMI) für die Ätiologie dieser Kategorie von Schlaganfällen wenig relevant zu sein scheinen.

### 3.6. Vaskulär bedingter Schlaganfall im Kindesalter – Lpa-Werte und Aspirin®-Therapie

#### 3.6.1. Erhöhte Lpa-Werte und Rezidivrisiko

Zur Suche eines Risikofaktors für Rezidive in der Gruppe der vaskulär bedingten Schlaganfälle wurden die Häufigkeit und das Ausmaß erhöhter Lpa-Werte untersucht. Der Anteil der Kinder mit erhöhten Lpa-Werten betrug in der Gruppe der

Kinder mit mindestens einem Rezidiv 50% (Median 61mg/dl). Bei den Kindern ohne Rezidiv wurden erhöhte Lpa-Werte in 25% der Fälle gefunden (Median 41mg/dl). Es konnte ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der erhöhten Lpa-Werte zwischen den Kindern mit und ohne Rezidiv gefunden werden ( $p$  0,03, CQT). Im Vergleich zu den gesunden Geschwisterkindern zeigte sich der Unterschied in ähnlichem Ausmaß ( $p$  0,011, CQT, vgl. Abb. 3.6.1)



### 3.6.2. Aspirin®-Therapie bei Kindern mit vaskulär bedingtem Schlaganfall – PFA-100/200® versus Multiplate®

Aufgrund fehlender Daten für die in-vitro Blutungszeit mittels PFA- 100/200® und die Thrombozytenaggregation durch Multiplate® wurden 32 Kinder von den Berechnungen ausgeschlossen. Somit umfasste die Kohorte der Kinder mit vaskulär bedingtem Schlaganfall unter Aspirin®-Therapie 69 Kinder.

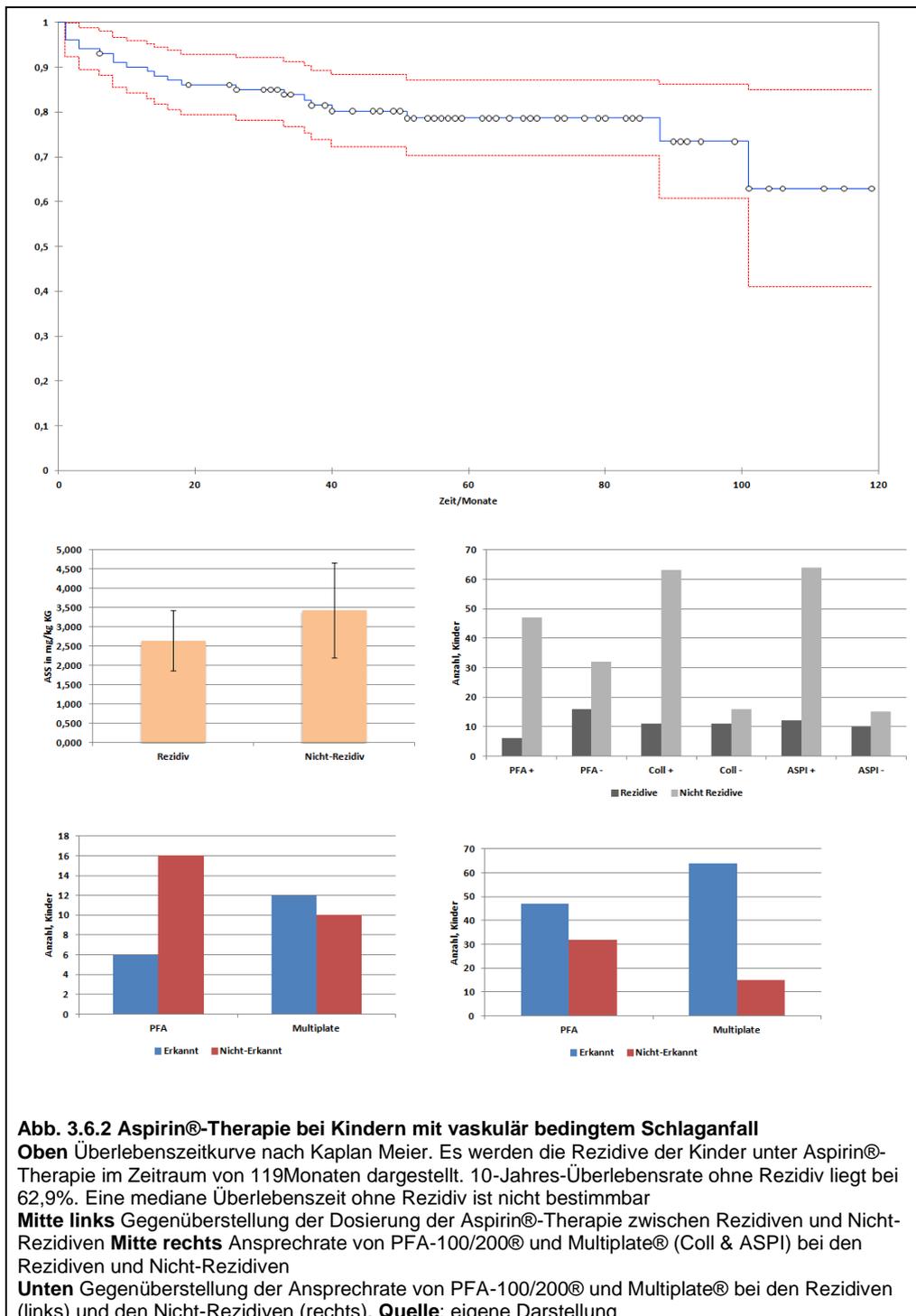
Der Anteil der Rezidive in der Gruppe der Kinder mit vaskulär bedingtem Schlaganfall betrug 21,8%. Die Rezidive traten zwischen 1 Monat und 101 Monaten nach dem Erstereignis auf (Median, 13,5 Monate, vgl. Abb. 3.6.2). Die rezidivfreie Überlebensrate für das erste Jahr betrug etwa 89,1%. Für den gesamten Beobachtungszeitraum von 119 Monaten und damit knapp 10 Jahren ist die

rezidivfreie Überlebensrate mit 62,9% anzugeben. Die kumulative Rezidivrate nach einem Monat betrug 4% (95% KI 2,1–5,9%) und nach einem Jahr 10,9% (95% KI 7,8–14%). Bezüglich der Antikoagulation der Kinder mit erstem Rezidiv erhielten vier Kinder (18,2%) zum Zeitpunkt des Rezidivs 1,6mg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag Clexane®. Weitere fünf Kinder (22,7%) hatten beim Eintreten des ersten Rezidivs keine medikamentöse Therapie erhalten. Die verbleibenden 13 Kinder waren zum Zweitereignis auf im Mittel  $2,65 \pm 0,5$  mg/kg KG pro Tag Aspirin® eingestellt. Nach dem Rezidiv wurde die Dosis auf 3,3mg/kg KG pro Tag erhöht.

Die Kinder ohne Rezidiv wurden mit durchschnittlich  $3,3 \pm 0,2$  mg/kg KG pro Tag Aspirin® therapiert. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Dosierung der Aspirin®-Therapie zwischen den Kindern mit einem Rezidiv und den Kindern ohne Rezidiv. Letztere erhielten eine signifikant höhere tägliche Aspirin®-Dosis ( $p < 0,02$ , KWT, Abb. 3.6.2).

Das Monitoring der Aspirin®-Therapie zur Kontrolle einer effektiven Plättchenaggregation wurde mittels PFA-100/200® und Multiplate® durchgeführt. Dabei wurde die Ansprechrate der beiden Tests im Monitoring der Aspirin®-Therapie zwischen den Gruppen der Rezidive und Nicht-Rezidive verglichen. Bei den Rezidiven konnte ein Ansprechen auf Multiplate® Collagen bei 50% der Patienten festgestellt werden. Das Ansprechen auf Multiplate® ASPI lag bei etwa 54,5%. Insgesamt zeigte sich beim Multiplate® ein durchschnittliches Ansprechen bei 52% der Aspirin®-Therapien. Die Ansprechrate auf PFA-100/200® betrug in der Gruppe der Rezidive 27,3%. In der Gruppe der Kinder ohne Rezidiv lag die Ansprechrate von Multiplate (Coll/ASPI) im Durchschnitt bei 80,4% und vom PFA-100/200® bei 59,5%.

Es zeigte sich sowohl für den PFA-100/200® als auch für Multiplate® eine signifikant höhere Ansprechrate bei den Kindern ohne Rezidiv (PFA-100/200®,  $p = 0,007$ , Multiplate® Coll,  $p = 0,005$ , Multiplate® ASPI,  $p = 0,01$ , CQT, vgl. Abb. 3.6.2). Beim Vergleich der Ansprechraten vom PFA-100/200® und Multiplate® zwischen Rezidiven und Nichtrezidiven zeigte der Multiplate® bei ersteren eine nicht statistisch signifikant höhere Ansprechrate ( $p = 0,13$ , CQT), jedoch bei den Kindern ohne Rezidiv eine eindeutig signifikant höhere Ansprechrate der Aspirin®-Therapie als der PFA-100/200® ( $p = 0,003$ , CQT, vgl. Abb. 3.6.2).



## 4. Diskussion

### 4.1. Überblick der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde die Verteilung der klassischen Risikofaktoren des Schlaganfall im Erwachsenenalter wie Geschlecht, Cholesterin-, LDL-, HDL-, Lpa-Spiegel, arterielle Hypertonie und BMI bei vaskulären und nicht vaskulär bedingten Schlaganfällen im Kindesalter untersucht. Für keinen der genannten Risikofaktoren konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Fällen vaskulär und nicht vaskulär bedingter Insulte gefunden werden.

Der Versuch der Unterscheidung zwischen einem vaskulär oder einem nicht vaskulär bedingtem Schlaganfall im logistischen Regressionsmodell mithilfe der Parameter Geschlecht, Blutgruppe, Cholesterin-, LDL-, HDL-Spiegel und BMI zeigte sich wenig viel versprechend mit Sensitivitäten von 4,5% und 46,9%.

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Schlaganfalltypen im Kindesalter konnte im Erkrankungsalter (Erstereignis) nachgewiesen werden. Kinder mit nicht vaskulärem Schlaganfall erkrankten im Schnitt 3 Jahre früher als Kinder mit vaskulär bedingtem Insult ( $4,5 \pm 0,4$  Jahre versus  $7,6 \pm 0,6$  Jahre).

Für die Gruppe der Kinder mit vaskulär bedingtem Schlaganfall konnten erhöhte Lpa-Werte ( $>30$ mg/dl) als signifikanter Risikofaktor für das Erleiden eines Rezidivs identifiziert werden. In der entsprechenden Kohorte ereigneten sich 22 Rezidive im Beobachtungszeitraum von 119 Monaten. Dabei betrug die kumulative Ein-Jahres-Rezidivrate 10,9%. Als relevant für eine Sekundärprophylaxe des vaskulär bedingten Insults im Kindesalter zeigte das ansprechen auf eine adäquate Aspirin®-Therapie. Die Kinder mit mindestens einem Rezidiv erhielten signifikant geringere Dosen Aspirin®. Beim Monitoring der Plättchenhemmung mittels PFA-100/200® und Multiplate® zeigte sich ein deutlich besseres Ansprechen beider Verfahren in der Gruppe der Nicht-Rezidive, also der Kinder mit höheren Aspirin®-Dosierungen. Insgesamt konnte für den Multiplate® eine signifikant höhere Ansprechrate gefunden werden.

## **4.2. Die Rolle der typischen Risikofaktoren beim Schlaganfall im Erwachsenenalter und beim Schlaganfall im Kindesalter**

Aus Arbeiten wie der PROCAM-Studie (Berger, K et al 1998) oder Framingham-Studie (Wolf, PA et al. 1991) ist bekannt, dass arteriosklerotische Veränderungen der zerebralen arteriellen Gefäße und die damit in Verbindung stehenden Risikofaktoren die Hauptursachen für einen Schlaganfall im Erwachsenenalter darstellen. Laut Wolf, PA et al. 1991 ist der Risikofaktor mit dem höchsten Schlaganfallpotential die arterielle Hypertonie, gefolgt vom Alter, einer bestehenden antihypertensiven Therapie, Diabetes mellitus, Rauchen, früheren kardiovaskulären Erkrankungen (KHK, Myokardinfarkt, Claudicatio), dem Vorhofflimmern und der, im EKG nachgewiesenen, linksventrikulären Hypertrophie. Demgegenüber stehen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zur Ursache eines Schlaganfalls im Kindesalter. Weder für die Gruppe der Kinder mit einem vaskulär bedingten Insult noch für die mit einem nicht vaskulären Apoplex konnte anhand der Variablen Geschlecht, BMI, Blutgruppe, Cholesterin-, LDL- und HDL-Spiegel eine zuverlässige Prognose für die Ursache eines Schlaganfallereignisses gegeben werden.

Ein möglicher Erklärungsansatz bietet die Arbeit von Bucher, BS et al. 2013. Diese argumentiert, dass eine arterielle Hypertonie oder Fettleibigkeit und die damit in Verbindung stehenden Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter im Kindesalter dahingehend relevant sind, da sie den Weg für kardiovaskuläre Ereignisse im Erwachsenenalter bahnen. Nur in wenigen Fällen führen sie bereits zu einem Herzinfarkt oder einem Schlaganfall in der Kindheit. Dies gilt beispielsweise für familiäre Hypercholesterinämien oder Dyslipidämien. So konnten Sultan, S et al. 2013 für eine türkische Population von Kindern zeigen, dass in der Gruppe der Kinder mit einem akuten ischämischen Schlaganfall (AIS) im Vergleich zur gesunden Bevölkerung vermehrt Dyslipidämien oder Hypertriglyzeridämien vorkommen. Zum Screening für Schlaganfallrisikoprofile im Kindesalter scheinen die typischen kardiovaskulären Risikofaktoren jedoch ungeeignet zu sein, Grund dafür ist die im Gegensatz zum Erwachsenenalter ausgeprägte Heterogenität der Ätiologie des kindlichen Schlaganfall (Steinlin, M, 2012). Es existieren eine Vielzahl von Review-Artikeln und Metaanalysen zu diesem Thema (Daseking, M et al. 2003, Kirkham, F et al. 2004, Kenet, G et al. 2010). Zusammenfassend sind die wichtigsten Ursachen kardiale Vitien, hämatologische Erkrankungen wie die Sichelzellerkrankheit insbesondere im

afrikanischen/afroamerikanischen Kollektiv und Thrombophilien, Traumata im Sinne von Dissektionen, arterielle Vaskulopathien wie bei der Moyamoya, dem Postvarizella-Syndrom oder im Rahmen eines systemischen Lupus, akute Infektionen des Gehirns oder der Meningen, Medikamente (Drogen (Kokain), Sympathomimetika, orale Kontrazeptiva), iatrogene Ursachen (Operationen etc.), Bindegewebserkrankungen wie das Ehlers-Danlos- und Marfan-Syndrom, Migräne und metabolische Erkrankungen (Homocysteinurie, MELAS) (Kirkham, F et al. 2004).

Die Bandbreite der Ätiologie ist frappierend und macht ein Screening extrem schwierig. Wichtig ist daher die prospektive Untersuchung betroffener Kinder und ihrer gesunden Geschwister wie sie in der vorliegenden Arbeit umgesetzt ist, da Erbfaktoren sowie Umweltfaktoren eine wichtige Rolle zu spielen scheinen (Nowak-Göttl, U et al. 2008). Entscheidend ist, wie bei Nowak-Göttl et al. 2003 beschrieben, die frühzeitige Diagnose von Thrombophilien (Protein C/S, Antithrombin-Mangel) und Koagulopathien (Faktor V/II Mutationen) sowie metabolischen Erkrankungen (Hyperhomocysteinämie/-urie bei MTHFR-Mutation) und das Erheben einer lückenlosen Anamnese bezüglich der oben genannten Risikoprofile (Varizella-Infektion, Moyamoya, Vaskulitiden, Vitien, Bindegewebserkrankungen, Anämien, Traumata, Medikamente, Operationen).

### **4.3. Erhöhte Lpa-Werte als Risikofaktor für Rezidive bei Kindern mit vaskulär bedingtem Schlaganfall**

Ein Rezidiv ist eine schwerwiegende Komplikation einer Erstmanifestation des AIS. In der vorliegenden Arbeit konnte in 21,8% der Fälle ein Zweitereignis dokumentiert werden. Im Studienvergleich gehen die Daten weit auseinander von wenigen 6,6% bei Sträter et al. 2002 bis 37% bei Ganesan et al. 2006. In Verbindung mit der Publikation von deVeber et al. 2019, die eine Rezidivrate von 17,9% postulierten, scheint eine gemittelte Rezidivrate nahe der hier angeführten 20% zu liegen. Als Ursachen für die divergierenden Angaben sind der Stichprobenumfang, der Beobachtungszeitraum, die Compliance der Studienteilnehmer sowie die Zusammensetzung des Patientenkollektivs (Ethnien, Altersverteilung etc.) zu nennen. Bessere Vergleichbarkeit besteht in der kumulativen Rezidivrate nach beispielsweise einem Monat oder einem Jahr. Dabei ist die vorliegende Arbeit ausgesprochen repräsentativ mit einer kumulativen Rezidivrate von 4% nach einem

Monat und 10,9% nach 12 Monaten, wenn man zum Beispiel mit der Studie von Fullerton et al. 2016 vergleicht, die in einer ähnlich großen Kohorte eine kumulative Rezidivrate von 6,8% nach einem Monat und 12% nach einem Jahr beschrieben.

Wie bereits erwähnt, gestalten sich die Ursachenklärung eines Schlaganfallereignisses und die Etablierung eines reproduzierbaren Risikoprofils für einen Schlaganfall oder dessen Rezidiv im Kindesalter als schwierig. Erhöhte Lipoprotein a Spiegel gelten als anerkannter Risikofaktor für einen AIS und dessen Rezidiv (deVeber, G et al. 2019, Nowak-Göttl, U et al. 1999).

In der vorliegenden Arbeit weisen 50% der Kinder mit mehr als einem Schlaganfall Lpa- Werte oberhalb der Grenze von 30mg/dl auf im Vergleich zu 25% bei den Kindern mit nur einem Apoplex. Diese Erkenntnis deckt sich mit dem Gros der aktuellen Studien. Divergenzen gibt es jedoch in der Deklaration erhöhter Lpa-Werte als genereller Risikofaktor für einen AIS oder lediglich für ein Rezidiv eines AIS. So beschrieben Nowak-Göttl, et al. 1999 bei 26,4% der Kinder mit einem AIS erhöhte Lpa-Werte gegenüber 4,7% in der Kontrollgruppe, was einer OR von 13,8 gleich kam. In deVeber et al. 2019 konnte zudem sowohl in der Gruppe der Kinder mit erstem AIS als auch in der Gruppe der Rezidive ein Anteil erhöhter Lpa-Werte von etwa 20% nachgewiesen werden. Der hier angeführte Anteil von 50% der Kinder mit Rezidiv und erhöhten Lpa-Spiegeln ist am ehesten auf den geringen Stichprobenumfang (n=22) zurückzuführen. Der fehlende signifikante Unterschied in der Verteilung erhöhter Lpa-Werte zwischen Kindern mit einem AIS und ihren gesunden Geschwisterkindern ist genetische bedingt. Dabei ist zu erwähnen, dass als Kontrollgruppe die gesunden Geschwisterkinder der Indexpatienten verwendet wurden. Da das Lipoprotein a einem ausgeprägten Genpolymorphismus unterliegt, der extrem große Variationen der Lpa-Spiegel innerhalb einer Population verursacht und unter anderem ethnische Unterschiede aufweist mit beispielsweise hohen Spiegeln bei Afroamerikanern (Maranhao, RC et al. 2014), ist von einer familiären Häufung erhöhter Lpa-Spiegel auszugehen. Dies ist als Grund für den hohen Anteil erhöhter Lpa-Spiegel bei den gesunden Geschwisterkindern (25%) im Vergleich zu der Kontrollgruppe von Nowak-Göttl, et al. 1999 mit 4,7% (gesunde Nicht-Geschwisterkinder) anzunehmen.

#### **4.4. Dosis der Aspirin®-Therapie bei Kindern mit vaskulär bedingten Schlaganfällen und Monitoring mittels Multiplate®**

Seit der Leitlinie zum Management eines Schlaganfalls im Kindes- und Jugendalter von Roach, et al. 2008 ist nun im vergangenen Jahr (2019) eine Aktualisierung der Handlungsempfehlungen publiziert worden (Ferriero, DM et al. 2019). Bezüglich der Akuttherapie eines ischämischen Schlaganfall gilt es weiterhin in Anlehnung an die Therapie im Erwachsenenalter das adäquate Einstellen von Blutdruck (weder Hypertension noch Hypotension), Blutzucker (keine Hyperglykämie, keine Hypoglykämie), Körpertemperatur (keine Hyperthermie), Hirndruck (ggf. Kraniotomie) und Atemfrequenz. Eine akute thrombolytische Therapie (rtPA) ist nur bestimmten Risikokonstellationen vorbehalten. Bezüglich der Präferenz einer Plättchenhemmung mit Aspirin® oder einer Antikoagulation mit Heparin gibt es immer noch keine sichere Datenlage. Bei kardialen Ursachen oder dem Vorliegen einer Thrombophilie wird von der aktuellen Leitlinie eher eine Antikoagulation mit Heparin empfohlen. Demgegenüber steht das 1,5 bis 2 fach erhöhte Rezidivrisiko bei Fehlen einer Antikoagulation. Empfehlungen für eine Plättchenhemmung sind 3-5mg Aspirin® pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag für mindestens zwei Jahre. Aufgrund dieser fortbestehenden Unsicherheit in der Verwendung von Gerinnungshemmern in der Therapie des Schlaganfall im Kindesalter wurden in der vorliegenden Arbeit konsequent alle Kinder auf eine körperlsgewichtsadaptierte Aspirin®-Therapie umgestellt, wobei die adäquate Dosis an Aspirin® pro Kilogramm Körpergewicht (kg KG) zu evaluieren galt. In der Gruppe der Kinder mit Rezidiv lagen die verwendeten Aspirin®-Dosen unter 3mg/kgKG (Median 2,5mg/kgKG). Die Gruppe der Kinder ohne Rezidiv wiesen signifikant höhere Aspirin®-Gaben auf mit durchschnittlich 3,3mg/kgKG (Median 2,96mg/kgKG). Damit stehen die vorliegenden Daten in Einklang mit den Forderungen der aktualisierten Leitlinie (Ferriero, DM et al. 2019). Essentiell für eine effektive Plättchenhemmung ist das Vorhandensein eines zuverlässigen Monitoring. Dazu wurden die Plättchenfunktionstests PFA-100/200® und Multiplate® angewendet. Dabei stellte sich heraus, dass der ASPI-Test des Multiplate® sowohl bei den Rezidiven als auch den Nicht-Rezidiven die höchste Ansprechrate aufwies und diese in einer positiven Korrelation zur Höhe der verwendeten Aspirin®-Dosis stand. Die vorliegenden Ergebnisse stehen in Einklang mit der aktuellen Studienlage. So konnten sowohl Grove et al. 2010 als auch Jámbor

et al. 2011 den ASPI-Test des Multiplate® als Thrombozytenfunktionstest mit der höchsten Sensitivität und Spezifität für die Aspirin®-Aktivität nachweisen. Jedoch beschrieben Grove et al., dass aufgrund großer Variationskoeffizienten des Multiplate® und einer fehlenden Korrelation zur Serumkonzentration des Metaboliten Thromboxan B2, der als zuverlässiger Marker der Plättchenaktivität in Abhängigkeit der Aspirinwirkung gilt, die Testgenauigkeit und Reproduzierbarkeit eher gering ist. Problematisch scheint auf jeden Fall die Vergleichbarkeit der Plättchenfunktionstests zu sein, da sie sich bezüglich der Art der Plättchenaggregationsmessung und den Messgrößen grundlegend unterscheiden (Grove, EL et al. 2010). Zudem ist der Anteil Aspirin® resistenter Patienten zu berücksichtigen, die in der vorliegenden Arbeit nicht vorgenommen wurde. Für eine effektive Aspirin®-Therapie und entsprechender Primär- und Sekundärprophylaxe ist ein zuverlässiges Monitoringmodul unerlässlich. Die Frage nach der richtigen Aspirin®-Dosis für jedes Kind bleibt weiterhin offen und die Zuverlässigkeit der Plättchenfunktionsdiagnostik gilt es zu prüfen. So bleibt eine inadäquate Aspirin®-Therapie ein weiterer Risikofaktor für ein Rezidiv des AIS.

#### **4.5. Einschränkungen der Dissertation**

Die vorliegende Arbeit hat einige Einschränkungen. Zuerst ist die geringe Patientenzahl insbesondere der Kinder mit AIS und Rezidiven zu nennen, was eine Übertragung der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation schwierig macht. Eine Möglichkeit die Fallzahl zu erhöhen, ist beispielsweise in der international angelegten Studie von deVeber, et al. 2019 ansatzweise umgesetzt.

Zudem sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie auf die moderne, zentraleuropäische Bevölkerung beschränkt. Diese ist von der, klassisch als weiße, Kaukasier definierte Ethnie zu differenzieren, da ein nicht zu vernachlässigender Anteil der untersuchten Kinder orientalischen Ursprungs war. Afrikanische oder asiatische Ethnien sind in der Studie jedoch nicht berücksichtigt. Ethnische Unterschiede in Risikofaktoren beschreiben beispielsweise Fullerton et al. 2003.

So haben afroamerikanische Kinder ein erhöhtes Risikoprofil bezüglich eines Schlaganfalls wegen der Häufung einer Sichelzellerkrankung oder die, von der weißen, kaukasischen Ethnie signifikant abweichende Lipoproteinverteilung (Fullerton, HJ et al. 2003; Howard, G et al 2011, Maranhao, R et al. 2013).

Eine weitere Einschränkung ist die lange Zeitspanne der Studie (2002-2016), die mit, von aktuellen Standards differierenden Behandlungsstrategien einhergegangen

sein mag. Zudem sind Lücken in den Follow-up Untersuchungen der Kinder zu nennen, die als Folge mangelnder Compliance oder auch eines Arztwechsels entstanden sein können. Dazu kommen zum Teil sehr kurze Nachuntersuchungszeitspannen von weniger als einem Jahr, was zu einer Verfälschung der Rezidivraten geführt haben kann. Zuletzt ist das Monitoring der Aspirin®-Therapie mit den Plättchenfunktionstests PFA-100/200® und Multiplate® zu nennen. Dabei wurde keine Validierung, vor allem des als effektiver befundenen Multiplate®, bezüglich Reproduzierbarkeit und Testgenauigkeit durchgeführt wie es beispielsweise bei Grove et al. 2010 beschrieben wurde.

#### **4.6. Schlussfolgerung**

Schlaganfälle im Kindesalter sind ein seltenes Ereignis, aber mit einer hohen Mortalität verbunden. Die typischen Risikofaktoren eines Schlaganfalls im Erwachsenenalter (arterielle Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie, Hypercholesterinämie etc.) lassen sich nur unzureichend auf die Fälle im Kindesalter übertragen. Im Mittelpunkt stehen Veränderungen der Gerinnungsfaktoren, Häufung prothrombotischer Serumbestandteile, kardiale Vitien, Vaskulopathien, Infektionen, Traumata, hämatologische und metabolische Erkrankungen, Bindegewebsatypien und iatrogene Faktoren. Erhöhte Lipoprotein a Spiegel und eine inadäquat dosierte Aspirin®-Therapie sind Risikofaktoren für ein Rezidiv eines ischämischen Schlaganfall im Kindesalter. Für zukünftige Untersuchungen gilt es, ein zuverlässiges, valides Messinstrument für eine wirksame Plättchenhemmung zu finden, womit Aspirin®-Resistenzen einerseits und eine Patienten bezogene, adäquate Aspirin®-Dosierung ermittelt werden kann. Darüber hinaus gilt es Risikofamilien zu identifizieren und die gesunden Geschwisterkinder im Vergleich zur gesunden Nicht-Geschwisterkindern und ihren betroffenen Geschwistern zu untersuchen, um Risikoprofile und den Einfluss von genetischen sowie Umweltfaktoren weiter zu beleuchten. Eine groß angelegte, wie in deVeber et al. 2019 umgesetzte, internationale Studie wird notwendig sein, wobei ethnische Unterschiede unbedingt zu berücksichtigen sind. Zudem sind Studienpopulationen hierzulande dem modernen, multikulturellen Europa anzupassen und pauschale Zusammenfassungen unter dem Begriff der weißen kaukasischen Ethnie überholungsbedürftig und nicht mehr zeitgemäß.

## 5. Zusammenfassung

Der Schlaganfall im Kindesalter ist eine seltene Erkrankung mit hoher Mortalität (Steinlin, M, 2012). Risikofaktoren und die Ätiologie des kindlichen Apoplex sind umfangreich. Entsprechend ist das Erheben reproduzierbarer und in den klinischen Alltag umsetzbarer Risikoprofile Inhalt intensiver Forschung. Im Erwachsenenalter beruht die Ätiologie des Schlaganfalls in erster Linie auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Adipositas oder Fettstoffwechselstörungen. Die Bedeutung dieser Faktoren im Rahmen des kindlichen Insults wird kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Zusammenhang aufgenommen und die Verteilung der klassischen Risikofaktoren des Schlaganfall im Erwachsenenalter wie Geschlecht, Cholesterin-, LDL-, HDL-, Lpa-Spiegel, arterielle Hypertonie und BMI bei vaskulären und nicht vaskulär bedingten Schlaganfällen im Kindesalter untersucht. Für keinen der genannten Risikofaktoren konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Fällen vaskulär und nicht vaskulär bedingter Insulte gefunden werden. Der Versuch der Unterscheidung zwischen vaskulär oder nicht vaskulär bedingtem Schlaganfall im logistischen Regressionsmodell mithilfe der Parameter Geschlecht, Blutgruppe, Cholesterin-, LDL-, HDL-Spiegel und BMI zeigte sich wenig viel versprechend mit Sensitivitäten von 4,5% und 46,9%.

Darüber hinaus wurde im Kollektiv der Kinder mit vaskulär bedingtem Schlaganfall der Einfluss erhöhter Lipoprotein a Spiegel auf das Rezidivrisiko untersucht. Bei 50% der Kinder mit AIS und einem oder mehreren Rezidiven konnten erhöhte Lpa-Werte (>30mg/dl) nachgewiesen und damit als signifikanter Risikofaktor für ein Rezidiv identifiziert werden. Darüber hinaus wurde im selben Patientenkollektiv die Effektivität der Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure (Aspirin®) mittels dem *Platelet-Function-Analyzer* (PFA-100/200®) und dem Multiplate®-Analyzer überprüft. Es konnten bei Kindern mit mindestens einem Rezidiv signifikant geringere Dosen Aspirin® gefunden werden. Die Kinder ohne Rezidiv erhielten durchschnittlich 3,3mg/kgKG (Median 2,96mg/kgKG), was sich mit den Empfehlungen der neuen Leitlinie deckt (Ferriero, DM et al. 2019). Zudem erwies sich der Multiplate® als sensitiverer Plättchenfunktionstest im Gegensatz zum PFA-100/200® mit signifikant höheren Ansprechraten. So konnte zusätzlich zu den erhöhten Lpa-Spiegeln eine inadäquate Aspirin®-Therapie als ein weiterer Risikofaktor für ein Rezidiv des AIS gefunden werden.

## 6. Literaturverzeichnis

### Publikationen

- Bara, L., & Samama, M. (1988), Pharmacokinetics of low molecular weight heparins. *Acta Chirurgica Scandinavica. Supplementum*, 543, 65–72.
- Bathala, L., Mehndiratta, M. M., & Sharma, V. K. (2013), Transcranial doppler: Technique and common findings (Part 1). *Annals of Indian Academy of Neurology*, 16(2), 174–9. <http://doi.org/10.4103/0972-2327.112460>
- Bauman, M. E., Belletrutti, M. J., Bajzar, L., Black, K. L., Kuhle, S., Bauman, M. L., & Patricia Massicotte, M. (2009), Evaluation of enoxaparin dosing requirements in infants and children. Better dosing to achieve therapeutic levels., *Thrombosis and Haemostasis*, 101(1), 86–92.
- Béguin, S., & Hemker, H. C. (1990), Mode of action of enoxaparin in plasma. *Acta Chirurgica Scandinavica. Supplementum*, 556, 51–6.
- Berger, K., Schulte, H., Stogbauer, F., & Assmann, G. (1998). Incidence and risk factors for stroke in an occupational cohort: the PROCAM study. *Stroke*, 29(8), 1562-1566.
- Boyce, A. M., Florenzano, P., de Castro, L. F., & Collins, M. T. (2019). Fibrous dysplasia/mccune-albright syndrome. In *GeneReviews@Internet*. University of Washington, Seattle.
- Braun, K. P. J., Bulder, M. M. M., Chabrier, S., Kirkham, F. J., Uiterwaal, C. S. P., Tardieu, M., & Sébire, G. (2009) The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke. *Brain : A Journal of Neurology*, 132(Pt 2), 544–57. <http://doi.org/10.1093/brain/awn313>
- Bruhn, H. D., Schambeck, C. M., Hach- Wunderle, V., (2010) *Hämostaseologie für die Praxis (2. Auflage)* Stuttgart, Deutschland, Schattauer
- Bucher, B. S., Ferrarini, A., Weber, N., Bullo, M., Bianchetti, M. G., & Simonetti, G. D. (2013) Primary hypertension in childhood. *Current hypertension reports*, 15(5), 444-452. <http://doi.org/10.1007/s11906-013-0378-8>
- Chen, X., Zhou, L., Zhang, Y., Yi, D., Liu, L., Rao, W., Wu, Y., Ma, D., Liu, X., Zhou, X.-H. A., Lin, H., Cheng, D., Yi, D. (2014) Risk factors of stroke in Western and Asian countries : A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Public Health*, 14(1), 776. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-776>
- Daseking, M., Heubrock, D., Hetzel, a, & Petermann, F. (2003)[Stroke in children

Feldfunktion geändert

and adolescents. Epidemiology--etiology--neurological deficits—  
neuropsychological manifestations]. *Der Nervenarzt*, 74(12), 1088–97.  
<http://doi.org/10.1007/s00115-003-1588-0>

Daseking, M., & Petermann, F. (2007) Schlaganfälle im Kindes- und Jugendalter.  
*Kindheit Und Entwicklung*, 16(1), 27–39. <http://doi.org/10.1026/0942-5403.16.1.27>

Degener, N., Pathw, C., & Kornblum, C. (2017) Was gibt es Neues ? Definition und  
Klassifikation, Kapitel Degenerative Erkrankungen, Mitochondriale  
Erkrankungen, 1–19. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Entwicklungsstufe S1, Stand  
September 2012, Gültig bis September 2017, Stuttgart, Deutschland, Thieme

deVeber, G., Kirkham, F., Shannon, K., Brandão, L., Sträter, R., Kenet, G., ... &  
MacGregor, D. (2019). Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large  
international pediatric stroke population. *haematologica*, 104(8), 1676-1681.

DiFazio, M., Hinds, S. R., Depper, M., Tom, B., & Davis, R. (2000) Intracranial  
fibromuscular dysplasia in a six-year-old child: a rare cause of childhood  
stroke. *Journal of Child Neurology*, 15(8), 559–62.  
<http://doi.org/10.1177/088307380001500814>

Dornbos III, D., Katz, J. S., Youssef, P., Powers, C. J., & Nimjee, S. M. (2017).  
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in prevention and rescue treatment of  
thromboembolic complications during endovascular embolization of  
intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 82(3), 268-277.  
<http://doi.org/10.1093/neuros/nyx170>

Feldfunktion geändert

du Prel, J.-B., Röhrig, B., Hommel, G., & Blettner, M. (2010) Choosing statistical  
tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches  
Ärzteblatt International*, 107(19), 343–8.  
<http://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0343>

Fahrmeir, L., Heumann, C., Künstler, R., Pigeot, I., & Tutz, G. (2016). *Statistik: Der  
weg zur Datenanalyse*. Springer-Verlag, 114

Flückiger, P. M. H. (1993) Übersicht Orale Antikoagulation mit Warfarin, 15(28), 29–  
32. (Stand 05.04.2019: <https://www.infomed.ch/attachments/pk08-93.pdf>)

Feldfunktion geändert

Fluri, F., & Lyer, P. (2008). Hirnschlag und Stroke-Units. *Die Behandlung in  
spezialisierten Einheiten bringt Schlaganfallpatienten Vorteile. Ars  
Medici*, 17, 743-746.

- Foulkes, M. A., Wolf, P. A., Price, T. R., Mohr, J. P., & Hier, D. B. (1988) The stroke data bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 19(5), 547–554. <http://doi.org/10.1161/01.STR.19.5.547>
- Ferriero, D. M., Fullerton, H. J., Bernard, T. J., Billinghamurst, L., Daniels, S. R., DeBaun, M. R., ... & Meldau, J. (2019). Management of stroke in neonates and children: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 50(3), e51-e96.
- Fullerton, H. J., Wu, Y. W., Zhao, S., & Johnston, S. C. (2003). Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology*, 61(2), 189-194. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000078894.79866.95>
- Ganesan, V., Prengler, M., Wade, A., & Kirkham, F. J. (2006). Clinical perspective. *Circulation*, 114(20), 2170-2177.
- Geiger, J., Brich, J., Höning-Liedl, P., Eigenthaler, M., Schanzenbächer, P., Herbert, J. M., & Walter, U. (1999). Specific impairment of human platelet P2Y (AC) ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 19(8), 2007.
- Gould, D. (1987) Varicella zoster virus: chickenpox and shingles. *Nursing Standard (Royal College of Nursing (Great Britain) : 1987)*, 28(33), 52–8; quiz 60. <http://doi.org/10.7748/ns2014.04.28.33.52.e8249>
- Greene, L. A., Law, C., Jung, M., Walton, S., Ignjatovic, V., Monagle, P., & Raffini, L. J. (2014) Lack of anti-factor Xa assay standardization results in significant low molecular weight heparin (enoxaparin) dose variation in neonates and children. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 12(9), 1554–7. <http://doi.org/10.1111/jth.12641>
- Greinacher, A., Lubenow, N., Hinz, P., & Eckernkamp, A. (2003). Medizin-Heparininduzierte Thrombozytopenie. *Deutsches Ärzteblatt-Ärztliche Mitteilungen-Ausgabe A*, 100(34-35), 2220-2228
- Grove, E. L., Hvas, A. M., Johnsen, H. L., Hedegaard, S. S., Pedersen, S. B., Mortensen, J., & Kristensen, S. D. (2010). A comparison of platelet function tests and thromboxane metabolites to evaluate aspirin response in healthy individuals and patients with coronary artery disease. *Thrombosis and haemostasis*, 103(06), 1245-1253.
- Hensler, S., Barzel, A, Koneczny, N. (2012) DEGAM- Leitlinie Nr. 8: Schlaganfall, omikron publishing, Düsseldorf, Deutschland

Feldfunktion geändert

- Halimeh S., de Angelis G., Sander A., Edelbusch C., Rott H., Thedieck S., Mesters R., Schlegel N., Nowak-Göttl U. (2010) Multiplate® whole blood impedance point of care aggregometry: Preliminary reference values in healthy infants, children and adolescents. *Klinische Pädiatrie*, 222(03), 158-163.  
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1249081>
- Hertzka, J., Loughan, A., Perna, R., Davis, A. S., Segraves, K., & Tiberi, N. L. (2014) Moyamoya disease: a review of the literature. *Applied Neuropsychology Adult*, 21(1), 21–7. <http://doi.org/10.1080/09084282.2012.721147>
- Heuschmann, P. U., Busse, O., Wagner, M., Endres, M., Villringer, a., Röther, J., Kolominsky-Rabas, P. L., Berger, K. (2010) Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie*, 37, 333–340. <http://doi.org/10.1055/s-0030-1248611>
- Howard, G., Cushman, M., Howard, V. J., Kissela, B. M., Kleindorfer, D. O., Moy, C. S., ... & Woo, D. (2013). Risk factors for intracerebral hemorrhage: the Reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Stroke*, 44(5), 1282-1287.
- Jámbor, C., von Pape, K. W., Spannagl, M., Dietrich, W., Giebl, A., & Weisser, H. (2011). Multiple electrode whole blood aggregometry, PFA-100, and in vivo bleeding time for the point-of-care assessment of aspirin-induced platelet dysfunction in the preoperative setting. *Anesthesia & Analgesia*, 113(1), 31-39.
- Jastrzebska, M., Chelstowski, K., Wódecka, A., Siennicka, A., Clark, J., & Nowacki, P. (2013). Factors influencing multiplate whole blood impedance platelet aggregometry measurements, during aspirin treatment in acute ischemic stroke: a pilot study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 24(8), 830-838.  
<http://doi.org/10.1097/MBC.0b013e3283655640>
- Kenet, G., Lutkhoff, L. K., Albisetti, M., Bernard, T., Brandao, M., Chabrier, S., & Chan, A. (2010). deVeber G., Fiedler B., Fullerton HS, Goldenberg NA Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*, 121(16), 1838-1847.  
<http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673>
- Kitchen S., Olson J. D., Preston E. F. (2013) *Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis (2. Auflage)*, John Wiley & Sons, West Sussex, UK
- Kirkham, F., Sebire, G., Steinlin, M., & Strater, R. (2004) Arterial ischaemic stroke in

- children. Review of the literature and strategies for future stroke studies. *Thromb Haemost*, 92(4), 697–706. <http://doi.org/10.1267/thro04040697>
- Kraemer, R., & Schöni, M. H. (2013) *Berner Datenbuch der Pädiatrie. (7. Auflage)* Hans Huber, Bern, Schweiz
- Kruskal, W. H., & Wallis, W. A. (1952). Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American statistical Association*, 47(260), 583-621. DOI: 10.2307/2280779
- LaRovere, K. L. (2015) Transcranial doppler ultrasound in children with stroke and cerebrovascular disorders. *Current Opinion in Pediatrics*, 27(6), 712–8. <http://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000282>
- Lovett, P. B., Sule, H. P., & Lopez, B. L. (2014). Sick cell disease in the emergency department. *Emergency Medicine Clinics*, 32(3), 629-647. <http://doi.org/10.1016/j.emc.2014.04.011>
- Maranhão, R. C., Carvalho, P. O., Strunz, C. C., & Pileggi, F. (2014). Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 103(1), 76-84. <http://doi.org/10.5935/abc.20140101>
- Mehta, C. R., & Patel, N. R. (1986). Algorithm 643: Fexact: a fortran subroutine for Fisher's exact test on unordered  $r \times c$  contingency tables. *ACM Transactions on Mathematical Software (TOMS)*, 12(2), 154-161. <http://doi.org/10.1145/6497.214326>
- Mohr, V. D., & Lenz, J. (1991). [Heparin-associated thrombocytopenia, thrombosis and embolism. Side effects of thromboembolism prevention with low molecular weight heparin enoxaparin?]. *Der Chirurg; Zeitschrift Für Alle Gebiete Der Operativen Medizin*, 62(9), 686–90.
- Neuner, B., von Mackensen, S., Krümpel, A., Manner, D., Friefeld, S., Nixdorf, S., Frühwald, M., deVeber, G., Nowak-Göttl, U. (2011) Health-related quality of life in children and adolescents with stroke, self-reports, and parent/proxies reports: cross-sectional investigation. *Annals of Neurology*, 70(1), 70–8. <http://doi.org/10.1002/ana.22381>
- Nowak-Göttl, U., Sträter, R., Heinecke, A., Junker, R., Koch, H. G., Schuierer, G., & von Eckardstein, A. (1999). Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood*, 94(11), 3678-3682.

- Nowak-Göttl, U., Duering, C., Kempf-Bielack, B., & Sträter, R. (2003). Thromboembolic diseases in neonates and children. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*, 33(5-6), 269-274.  
<https://doi.org/10.1159/000083813>
- Nowak-Göttl, U., Günther, G., Kurnik, K., Sträter, R., & Kirkham, F. (2003). Arterial ischemic stroke in neonates, infants, and children: an overview of underlying conditions, imaging methods, and treatment modalities. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 29, No. 04, pp. 405-414).
- Nowak-Göttl, U., Langer, C., Bergs, S., Thedieck, S., Sträter, R., & Stoll, M. (2008). Genetics of hemostasis: differential effects of heritability and household components influencing lipid concentrations and clotting factor levels in 282 pediatric stroke families. *Environmental Health Perspectives*, 116(6), 839–43.
- Pappachan, J., & Kirkham, F. J. (2008). Cerebrovascular disease and stroke. *Archives of disease in childhood*, 93(10), 890-898.  
<http://doi.org/10.1136/adc.2008.142836>
- Pearce, M. S., Salotti, J. A., Little, M. P., McHugh, K., Lee, C., Kim, K. P., Howe, N., Ronchers, C. M., Rajaraman, P., Craft, A. W., Parker, L., Berrington de González, A. (2012). Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 380(9840), 499–505.  
[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60815-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60815-0)
- Rafay, M. F., Armstrong, D., Dirks, P., MacGregor, D. L., & deVeber, G. (2014). Patterns of cerebral ischemia in children with moyamoya. *Pediatric Neurology*, 52(1), 65–72. <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.007>
- Rivkin, M. J., Bernard, T. J., Dowling, M. M., & Amlie-Lefond, C. (2016). Guidelines for urgent management of stroke in children. *Pediatric neurology*, 56, 8-17. <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016>
- Roach, E. S., Golomb, M. R., Adams, R., Biller, J., Daniels, S., Deveber, G., Ferriero, D., Jones, B. V., Kirkham, F. J., Scott, R. M., Smith, E. R. (2008). Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a special writing group of the American Heart Association Stroke Council and the council on cardiovascular disease in the young. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 39(9), 2644–91. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.189696>
- Roche® (2013). Kurzanleitung, Multiplate® Analyser(Stand: 04.12.2018:

[http://www.rochediagnostics.ch/content/dam/corporate/roche-dia\\_ch/documents/broschueren/professional\\_diagnostics/coagulation/DE\\_EA\\_Multiplate\\_Analyser\\_Kurzanleitung.pdf](http://www.rochediagnostics.ch/content/dam/corporate/roche-dia_ch/documents/broschueren/professional_diagnostics/coagulation/DE_EA_Multiplate_Analyser_Kurzanleitung.pdf))

Roche® (2013). Produktkatalog, Multiplate® Analyser (Stand 04.12.2018:

[https://www.roche.de/res/content/7814/multiplate\\_produkt-katalog2013.pdf](https://www.roche.de/res/content/7814/multiplate_produkt-katalog2013.pdf))

Santa, K. M. (2010). Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. *Pharmacotherapy*, 30(11), 1179–96. <http://doi.org/10.1592/phco.30.11.1179>

Sato, S., & Minematsu, K. (2013). [Transient ischemic attack: past, present, and future]. *Brain and Nerve = Shinkei Kenkyū No Shinpo*, 65(7), 729–38. <https://doi.org/10.11477/mf.1416101536>

Schäfer, T. (2012) Logistische Regression (Stand: 04.12.2018: <https://www.tu-chemnitz.de/hsw/psychologie/professuren/method/homepages/ts/methodenlehre/LogistischeRegression.pdf>)

Schrör, K. (2007). Aspirin and Reye syndrome: A review of the evidence. *Pediatric Drugs*, 9(3), 195–204.

Science, M., MacGregor, D., Richardson, S. E., Mahant, S., Tran, D., & Bitnun, A. (2014). Central nervous system complications of varicella-zoster virus. *The Journal of Pediatrics*, 165(4), 779–85. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.014>

Siemens® (2008) BCS® XP System Referenzhandbuch 2.7, Dokumenten-ID: RG-12-02-2.7

Siemens® (2010) PFA- 100® System Bedienungsanleitung, Gebrauchsanweisung, Handbuchversion 1.3, Ausgabedatum 2010/01, Bestellnummer: 1 000 1486.0110

Simma, B., Höliner, I., & Luetsch, J. (2013) Therapy in pediatric stroke. *European Journal of Pediatrics*, 172(7), 867–75. <http://doi.org/10.1007/s00431-012-1863-9>

Feldfunktion geändert

Smith, J. L. (2009). Understanding and treating moyamoya disease in children. *Neurosurgical focus*, 26(4), E2.

Spanaus, K. (1998) Synopsis Clopidogrel.

(Stand: 04.12.2018: <https://www.infomed.ch/attachments/pk18-98.pdf>)

Steiner, T. (2015) Vaskuläre Erkrankungen Intrazerebrale Blutungen *Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Deutsche Gesellschaft für

Neurologie, Entwicklungsstufe: S2e Stand: September 2012 Gültig bis:  
Dezember 2015 Thieme, Stuttgart, Deutschland

- Steinlin, M. (2008) Kindlicher ischämischer Schlaganfall. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 156(12), 1223–1232. <http://doi.org/10.1007/s00112-008-1908-3>
- Steinlin, M. (2012) A clinical approach to arterial ischemic childhood stroke: Increasing knowledge over the last decade. *Neuropediatrics*, 43(1), 1–9.
- Sträter, R., Becker, S., von Eckardstein, A., Heinecke, A., Gutsche, S., Junker, R., Krunik, K., Schobess, R., Nowak-Göttl, U. (2002) Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood--a 5-year follow-up study. *Lancet (London, England)*, 360(9345), 1540–5.
- Strupp, M. (2011) Stroke: new TIA definition, new anticoagulation, no stenting. *Journal of Neurology*, 258(11), 2107–9.
- Sutor, A. H., Chan, A. K. C., & Massicotte, P. (2004) Low-molecular-weight heparin in pediatric patients. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 30 Suppl 1, 31–9.
- Sultan, S., & Elkind, M. S. (2013). The growing problem of stroke among young adults. *Current cardiology reports*, 15(12), 421.
- Swaiman K., Ashwal S., Ferriero, D., Schor N., Finkel R., Gropman A., Pearl P., Shevell M., (2017) *Swaiman's Pediatric Neurology*, (6. Auflage) Elsevier, Vereinigte Staaten von Amerika,
- Thomas, S. L., Minassian, C., Ganesan, V., Langan, S. M., & Smeeth, L. (2014) Chickenpox and risk of stroke: a self-controlled case series analysis. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(1), 61–8. <http://doi.org/10.1093/cid/cit659>
- Tsze, D. S., & Valente, J. H. (2011). Pediatric stroke: a review. *Emergency medicine international*, 2011.
- Vas, N., Pathw, C., & Veltkamp, R. (2014) Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls Was gibt es Neues ? Definion und Klassifikation. Allgemeine Empfehlungen zur Organisation der Behandlung, 1–17. *Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Kapitel vaskuläre Erkrankungen. Entwicklungsstufe S1.Stand September 2012. Gültig bis Dezember 2014. Thieme, Stuttgart, Deutschland
- Völkl, T. M. K., & Dörr, H. G. (2006) McCune-Albright syndrome: clinical picture and natural history in children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology*

Feldfunktion geändert

& *Metabolism : JPEM*, 19 Suppl 2, 551–9.

Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Belanger, A. J., & Kannel, W. B. (1991). Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*, 22(3), 312-318.

Wypasek, E., Undas, A., (2013) Protein C and protein S deficiency. *Adv Clin Exp Med* 2013, 22, 4, 459–467

Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2007) [Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*, 132 Suppl(15), e36-8. <http://doi.org/10.1055/s-2007-959038>

Zwiener, I., Blettner, M., & Hommel, G. (2011). Übersichtsarbeit-Überlebenszeitanalyse-Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe B*, 108(10), 163. <http://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0163>

### Internetquellen

1. [https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/09\\_Sonstige/Klinische-Chemie/Seiteninhalte/Seiteninhalte\\_P/PFA\\_Stand\\_24.01.2019.pdf](https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/09_Sonstige/Klinische-Chemie/Seiteninhalte/Seiteninhalte_P/PFA_Stand_24.01.2019.pdf)  
Stand 08.04.2020

2. <https://www.ruhr-uni-bochum.de/imperia/md/content/mathematik3/lehre/ss09/statmethlehre2/teil2-regression220609.pdf> Stand 08.04.2020

Feldfunktion geändert

3. <https://matheguru.com/stochastik/chi-quadrat-test.html> Stand 05.04.2020

Feldfunktion geändert

## **7. Anhang**

- Anhang 1: Ethikvotum
- Anhang 2: Erklärung zur Dissertation
- Anhang 3: Danksagung
- Anhang 4: Lebenslauf
- Anhang 5: Veröffentlichung

## Anhang 1: Ethikvotum



WESTFÄLISCHE  
WILHELMS-UNIVERSITÄT  
MÜNSTER

Medizinische Fakultät  
- Ethikkommission -  
- Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe -

Universität Münster - Medizinische Fakultät - Ethikkommission -  
D - 48129 Münster

Frau Prof.Dr.med. Ulrike Nowak-Göttl  
Klinik und Poliklinik f. Kinderheilkunde  
Albert-Schweitzer-Str. 33

D - 48129 Münster,

Hausnummer:  
Waldoystraße 27  
D - 48149 Münster

13.10.2000  
edm/wei

Telefon: Verwaltung (03 51) 83 - 0  
Telefax: (03 51) 83 - 5 53 99  
Telefon: Durchwahl (03 51) 83 - 5 52 90  
e-mail: ethikkom@uni-muenster.de

hier

### Reg.Nr.: 0VINov1 (Beim Schriftwechsel bitte stets angeben.)

Betr.: Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission

Hier: Ihr Antrag vom 05.05.2000: „Modifikation des Phänotyps einer Hämophilie A oder B durch eine genetische Rekombination mit prothrombotischen Risikofaktoren.“  
Folgende Unterlagen haben uns vorgelegen: Der Antrag vom 05.05.2000, die Patientenaufklärung und das Einwilligungsformular und die Dokumentationsbögen (CRF).

Sehr geehrte Frau Professor Nowak-Göttl,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 12.10.2000 (Eingang), mit dem Sie uns zur o.g. Studie folgende Dokumente senden:

Die gemäß unseren Empfehlungen vom 14.06.2000 modifizierte Patientenaufklärung und das Einwilligungsformular sowie die ergänzte Unterschriftenseite 9 des Antrages.

Wir bestätigen Ihnen gerne, dass seitens der Kommission nunmehr weder ethische noch juristische Bedenken gegen die Durchführung Ihres Forschungsvorhabens bestehen.

Mit freundlichen Grüßen

Claus-Dieter Middell M.A.  
(Assistent der Geschäftsführung)

Mitglieder: I. van de Loo (Vorsitzende), P. Hochhaus (Geschäftsführer und stellv. Vorsitzende),  
B. Brinkmann, H. Kufhauer, H. Krosch, J. Föhr, B. Schäfer, L. Sapp, H. Van Alsen, J. Wolf



Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
und der Medizinischen Fakultät der WWU Münster

Frau Prof. Dr. med. U. Nowak-Göttl  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Albert-Schweitzer-Str. 33

Hier

D-48129 Münster, 18.08.2004

Geschäftsstelle: scho/wel  
Von-Samarach-Str. 62  
D-48149 Münster

Vermittlung: ++49 (0) 251 83 - 0

Durchwahl: ++49 (0) 251 83-55290

Fax: ++49 (0) 251 83-57027

E-Mail: eth@kcm@uni-muenster.de

<http://www.klinikum.uni-muenster.de/ethikkommission>

**Reg.Nr.: Sitzung 08.08.1997 und 13.02.1998 (Ohne diese Angabe keine Bearbeitung möglich!)**

Betr.: Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsverfahrens am Menschen durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Hier: Beteiligung an einem multizentrischen Forschungsverfahren, das bereits von einer unabhängigen und nach Landesrecht gebildeten deutschen Ethikkommission zustimmend bewertet wurde

-X  
Titel: „Parallele Thrombophilie: Prä- und postpartale Ereignisse im Kindesalter“ und Erweiterungsantrag: Erfassung thromboembolischer Risiken bei Thrombosen und Schlaganfall im Erwachsenenalter.“ Erweiterungsantrag I: „Interaktion prothrombotischer Risikofaktoren in der Ätiologie cerebraler Durchblutungsstörungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen < 45 Jahre“ und II „Thromboembolische Risikoprofile bei habituellen Aborten und IVF“ und III „

Folgende Unterlagen haben uns vorgelegen: Die o.g. Anträge (Erweiterungsantrag I vom 23.07.04 und II vom 29.07.04), die entsprechenden Patientenaufklärungen und -einwilligungen, Dokumentationsbögen (CRF)

Sehr geehrte Frau Kollegin Nowak-Göttl,

am 02.08.2004 erhielten wir Ihre Anträge zu den o.g. Vorhaben. Die Erweiterungsanträge sind satzungsgemäß durch den geschäftsführenden Vorstand der Ethikkommission im Exequatur-Verfahren geprüft worden.

Seitens der Ethikkommission bestehen weder ethische noch juristische Bedenken gegen die Durchführung der o.g. Vorhaben.

Mit freundlichen Grüßen

Univ.-Prof.Dr.med.Dr.phil. Peter Hucklenbroich  
Stellvertretender Vorsitzender der Ethikkommission



Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
und der Medizinischen Fakultät der WWU Münster

Frau Prof. Dr. med. U. Nowak-Göttl  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Albert-Schweitzer-Str. 33

Hier

D-48129 Münster, 18.08.2004

Geschäftsstelle: scho/wei  
Von-Emanrich-Str. 62  
D-48149 Münster

Vermittlung: ++49 (0) 251 83-0 - 0

Durchwahl: ++49 (0) 251 83-55290  
Fax: ++49 (0) 251 83-57097

E-Mail: [ethikkom@uni-muenster.de](mailto:ethikkom@uni-muenster.de)

<http://www.klinikum.uni-muenster.de/ethikkommission>

**Reg.Nr.: Sitzung 08.08.1997 und 13.02.1998 (Ohne diese Angabe keine Bearbeitung möglich!)**

Betr.: Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Hier: Beteiligung an einem multizentrischen Forschungsvorhaben, das bereits von einer unabhängigen und nach Landesrecht gebildeten deutschen Ethikkommission zustimmend bewertet wurde

-X  
Titel: „Familläre Thrombophilie: Prä- und postpartale Ereignisse im Kindesalter“ und Erweiterungsantrag: „Altersabhängige Normalwerte für die Funktion der Blutplättchen, Blutgerinnung und Parameter des Fettstoffwechsels“  
Erweiterungsantrag: Altersabhängige Normalwerte für die Funktion der Blutplättchen, Blutgerinnung und Parameter des Fettstoffwechsels

Folgende Unterlagen haben uns vorgelegen: Die o.g. Anträge (Erweiterungsantrag vom 29.07.04), die entsprechenden Patientenaufklärungen und -einwilligungen, Dokumentationsbögen (CRF)

Sehr geehrte Frau Kollegin Nowak-Göttl,

am 02.08.2004 erhielten wir Ihren Antrag zu o.g. Vorhaben. Der Erweiterungsantrag ist satzungsgemäß durch den geschäftsführenden Vorstand der Ethikkommission im Exequatur-Verfahren geprüft worden.

Seitens der Ethikkommission bestehen weder ethische noch juristische Bedenken gegen die Durchführung des o.g. Vorhabens.

Wir bitten weiterhin um einen kurzen Bericht zum Stand der Projekte.

Mit freundlichen Grüßen

Univ.-Prof.Dr.med.Dr.phil. Peter Hucklenbroich  
Stellvertretender Vorsitzender der Ethikkommission



Ethik-Kommission Münster • Von-Esmarch-Str. 62 • 48149 Münster

Frau  
Prof. Dr. med. Ulrike Nowak-Göttl  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und  
Jugendmedizin  
- Pädiatrische Hämatologie und Onkologie -  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Str. 33  
48149 Münster

**ETHIK-KOMMISSION**  
der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
und der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Von-Esmarch-Str. 62  
D-48149 Münster

Telefax: +49 0251 81 - 5 52 98  
Telefax: +49 0251 81 - 5 70 97  
E-Mail: [ethik@mwl.uni-muenster.de](mailto:ethik@mwl.uni-muenster.de)  
Webseite: <http://www.aekwestfal.de/ethikkommission>

Besteller: **Fa**  
gedruckt: **23. April 2009**

Unser Aktenzeichen: **2008-161-F-S** (bitte immer angeben!)

Studiencode:

**Titel des Forschungsvorhabens:**

„Assoziation zwischen genetischen Polymorphismen, Grunderkrankungen und Umwelteinflüssen für die Entstehung und den Verlauf thromboembolischer Erkrankungen im Kindesalter - und jungen Erwachsenenalter“

**Ihr Ergänzungsantrag vom 07. April 2008**

Sehr geehrte Frau Professor Nowak-Göttl,

für das oben genannte Forschungsvorhaben (Ergänzungsantrag) haben Sie die Beratung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.

Die Ethik-Kommission hat Ihren Antrag einschließlich ergänzender Unterlagen vom 13.02.2009, 11.03.2009 und 24.03.2009 in einem Ausschuss nach § 5 Abs. 1 Satz 3 ihrer Satzung geprüft und beschlossen:

**Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.**

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Über die Gebühren erhalten Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid.

#### Allgemeine Hinweise:

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät Sie die Ethik-Kommission zu den mit Ihrem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Satz 1 Berufsordnung Ärztekammer Westfalen-Lippe.

Die Einschätzung der Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

An der Beratung und Beschlussfassung haben keine Kommissionsmitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. In Betracht kommende Register sowie ausführliche weiterführende Informationen stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

<http://www.who.int/ictpp/en/>

Zu den von zahlreichen Fachzeitschriften aufgestellten Anforderungen wird hingewiesen auf:

[http://www.icmje.org/clin\\_trialup.htm](http://www.icmje.org/clin_trialup.htm)

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und geht davon aus, dass Sie nach Abschluss des Vorhabens über die Ergebnisse berichten werden.

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Otmar Schober  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

## Anhang 2: Erklärung zur Dissertation

### **Parameter des Fettstoffwechsels bei Kindern mit Schlaganfall (vaskulär & thrombembolisch)**

#### **Explorativ: Monitoring ASS-Therapie (Multiplate® vs. PFA-100/200®)**

Die oben genannte Dissertation wurde unter der Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Ulrike Nowak-Göttl am Institut für Klinische Chemie, UKSH Campus Kiel durchgeführt.

Ich versichere hiermit, dass ich die Dissertation ohne fremde Hilfe angefertigt und keine anderen als die in der Arbeit genannten personellen, technischen und sachlichen Hilfen und Hilfsmittel benutzt habe.

Die vorliegende Dissertation wurde entsprechend den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1964 und Modifikationen durchgeführt. Ein entsprechendes Ethik-Votum der Universität zu Münster liegt vor: Aktenzeichen 2008-161-f-S vom 23.04.2009.

Ich versichere hiermit, dass ich für die vorliegende Dissertation nicht vorher oder gleichzeitig andernorts einen Zulassungsantrag gestellt habe oder diese Dissertation vorgelegt habe.

Ich versichere hiermit, dass ich mich nicht bereits einem anderen Promotionsverfahren unterzogen habe.

Ich möchte hiermit der Zulassung von Zuhörerinnen oder Zuhörern bei der mündlichen Prüfung widersprechen.

Martina Kausch

Viersen, April 2020

### Anhang 3: Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen aufrichtigen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein ganz besonderer Dank gilt zunächst Frau Professor Dr. med. Ulrike Nowak-Göttl, meiner Doktormutter, für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der mannigfachen Ideengebung, die mir einen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Ganz außerordentlich möchte ich mich für die überaus große Geduld bedanken. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Ralf Junker für die Möglichkeit, die Dissertation am Institut der klinischen Chemie zu schreiben, bedanken.

Ich danke Frau Professor Dr. med. Kisten Zeuner für die hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung als Zweitgutachter, sowie Frau Professor Dr. med. Hanna Kaduskiewicz für die zeitnahe Abnahme der mündliche Prüfung.

Mein außerordentlicher Dank gilt Wilhelm Baumgärtel, meinem Ehemann. Seine mühevollen Geduld und liebevolles Verständnis, vor allem aber sein moralischer Beistand haben mir Kraft und Mut zur Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation gegeben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinen Schwestern, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten.

## Anhang 4: Lebenslauf

### Persönliche Daten

Geburtsdatum und –ort: 24. März 1990 in Straubing  
Staatsangehörigkeit: deutsch



### Schulbildung

06/2009 Abitur am Gymnasium der Ursulinen  
Schulstiftung, Straubing

### Studium

09/2010- 09/2012 Studium an der Universität von Szeged, HU  
09/2012 Physikum an der Universität von Szeged, HU  
09/2012-04/2013 Studium an der Semmelweis Universität Budapest,  
HU  
04/2013- 05/2017 Studium an der Christian- Albrechts Universität  
(CAU) zu Kiel  
05/2017 Dritte ärztliche Prüfung an der CAU mit Approbation

### Promotion

ab 09/2014 am Institut der klinischen Chemie

### Ärztliche Tätigkeit

10/2017- 07/2018 Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe  
an Donauklinik in Neu- Ulm  
07/2018 bis 11/2019 Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe  
an den Sana Kliniken Biberach  
01/2020 bis jetzt Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe  
am AKH Viersen

Viersen, 2021

Martina Baumgärtel (geb. Kausch)

## Anhang 5: Veröffentlichung

Gabrielle deVeber, Fenella Kirkham, Kelsely Shannon, Leonardo Brandão, Ronald Sträter, Gili Kenet, Hartmut Clausnizer, Mahendranath Moharir, **Martina Kausch**, Rand Askalan, Daune MacGregor, Monika Stoll, Antje Torge, Nomazulu Dlamini, Vijeja Ganesan, Mara Prengler, Jaspal Singh, Ulrike Nowak-Göttl,

"Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population." *Haematologica* (2019): haematol-2018.