

Aus der Klinik für Herzchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Artur Lichtenberg

Risikokonstellationen der Blutgerinnung,
die einen Schlaganfall voraussagen

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Abbas Karout
2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Alexander Albert

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Stephan Urs Sixt

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Dissertationsschrift niemals zustande gekommen wäre.

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Prof. Dr. Alexander Albert, der meine Doktorarbeit betreut und begutachtet hat. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Ich bedanke mich ebenfalls bei Dr. Georgi Petrov, der mich sowohl in der Statistik als auch mit vielen Anregungen unterstützt hat.

Weiterhin bedanke ich mich bei Dr. Till Hoffmann, den Leiter des SUBITO-Programms der Universitätsklinik Düsseldorf und Frau Elisabeth Roussel für die Ideen und Anregungen.

Außerdem möchte ich Max Münzberg, Alexandra Eckey, Hannah Grundmann und Daniela Nitsch für ihre Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit danken.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und stets für mich da waren.

Abkürzungsverzeichnis

ACVB	–	Aortocoronarer-Venenbypass
ADP	–	Adenosindiphosphat
AKE	–	Aortenklappenersatz
APC	–	Aktiviertes Protein C
aPTT	–	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AUC	–	Area under the curve
Ca ²⁺	–	Calciumionen
cAVK	–	zentrale arterielle Verschlusskrankheit
cCT	–	cranio-Computertomografie
CI	–	Konfidenzintervall
cMRT	–	cranio-Magnetresonanztomografie
COX	–	Cyclooxygenase
COVID	–	Coronavirus disease
CT	–	Computertomografie
EXTEMCT	–	externe Thrombelastografie clotting time
FibClauss	–	Fibrinogenbestimmung nach Clauss
FIBTEMA10	–	Gerinnungsamplitude nach 10 Min bei Thrombelastografie bei Fibrinogenhemmung
FPR	–	False positive Rate
FXII	–	Faktor XII
FXI	–	Faktor XI
FXIII	–	Faktor XIII

GCDMP	–	Good Clinical Data Management Practices
INTEMCT	–	intrinsische Thromboelastographie clotting time
IQR	–	Interquartilbereich
MPADP	–	Multiplate-Adenosinphosphat
MPARA	–	Multiplate-Arachidonsäure
MPTRAP	–	Multiplate-Thrombin receptor activating peptide
OR	–	Odds Ratio
PACS	–	Picture Archiving and Communication System
PBM	–	Patient-Blood-Management
QS-Datenbank	–	Qualitätssicherungs-Datenbank
Quick	–	Thromboplastinzeit
RATIO-Studie	–	The Risk of Arterial Thrombosis In relation to Oral contraceptives
RCS	–	Restricted cubic splines
ROC	–	Receiver Operating Characteristic
SUBITO	–	“Speed-Up” bleeding investigation for therapeutic optimisation
TcZ	–	Thrombozytenzahl
tPA	–	tissue Plasminogenaktivator
TPR	–	True positive Rate
TRAP	–	Thrombin Receptor Activating Peptide
UKD	–	Universitätsklinikum Düsseldorf

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strobe-Flowchart _____	14
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Datenbankstruktur _____	21
Abbildung 3: Eingabemaske zur Reevaluation für Schlaganfälle _____	21
Abbildung 4: Zeigt die Ergebnisse der binominalen Regressionsanalyse für die Parameter FIBTEM, EXTEM und INTEM _____	24
Abbildung 5: Zeigt die Ergebnisse der binominalen Regressionsanalyse für die Parameter MP-ADP, MP-ARA und MP-TRAP _____	25
Abbildung 6: Zeigt die Ergebnisse der binominalen Regressionsanalyse für die Parameter TcZ, INR und Quick _____	26
Abbildung 7: Zeigt die Ergebnisse der binominalen Regressionsanalyse für die Parameter pTT, FibClauss und D-Dimere _____	27
Abbildung 8: Zeigt die Ergebnisse der binominalen Regressionsanalyse für die Parameter FXIII, AT und vWF-Aktivität _____	28
Abbildung 9: Zeigt die Ergebnisse der binominalen Regressionsanalyse für die Parameter vWF-Antigen und vWF-Ratio _____	28
Abbildung 10: Die Ergebnisse der Binominalen Regressionsanalyse für die Variablen FIBTEMA10 und INTEMCT in RCS dargestellt _____	29
Abbildung 11: Die Ergebnisse der Binominalen Regressionsanalyse für die Variablen EXTEMCT und MPADP in RCS dargestellt _____	29
Abbildung 12: Die Ergebnisse der Binominalen Regressionsanalyse für die Variablen MPARA und MPTRAP in RCS dargestellt _____	30
Abbildung 13: Die Ergebnisse der Binominalen Regressionsanalyse für die Variablen TcZ und Quick in RCS dargestellt _____	30

Abbildung 14: Die Ergebnisse der Binominalen Regressionsanalyse für die Variablen aPTT und FibClauss in RCS dargestellt_____31

Abbildung 15: Die Ergebnisse der Binominalen Regressionsanalyse für die Variablen D-Dimere und FXIII in RCS dargestellt_____31

Zusammenfassung (Deutsch)

Der Schlaganfall stellt eine seltene, aber sehr relevante Komplikation bei kardiochirurgischen Eingriffen dar. Je nach Operation erleiden 3-9% aller elektiv operierten Patienten einen Schlaganfall. Schlaganfälle unterteilt man in ischämische und hämorrhagische Ätiologie. Dabei ist die Rolle der Gerinnung weitestgehend ungeklärt und die Studienlage zur Relevanz einzelner Gerinnungsfaktoren und -werte für die Entstehung eines Schlaganfalls ist nach wie vor lückenhaft.

In unserer Studie haben wir mit Hilfe des *Patient-Blood-Management* im Rahmen des SUBITO-Programms des Universitätsklinikum Düsseldorf eine ausführliche Gerinnungsanalyse aller kardiochirurgischen Patienten präoperativ – und somit auch vor dem Schlaganfall durchgeführt.

Bei dem seltenen *Outcome* „Schlaganfall“ haben wir uns für ein Retrospektives Studiendesign entschieden.

Wir haben in verschiedenen Schritten eine Selektion der Patienten durchgeführt. Zuletzt ergibt sich unter *Case-Control-Matching* der cerebrovaskulären Risikofaktoren ein Datensatz mit 50 Fällen und 50 Kontrollen.

Wir haben „*Restricted cubic splines*“ für die Parameter Faktor XII (FXII), D-Dimere, Fibrinogenbestimmung nach Clauss (FibClauss), aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Thromboplastinzeit (Quick), Thrombozytenzahl (TcZ), Multiplate-Thromboin receptor activating peptid (MPTRAP), Multiplate-Arachidonsäure (MPARA), Multiplate-Adenosinphosphat (MPADP), intrinsische Thromboelastographie clotting time (INTEMCT), externe Thrombelastografie clotting time (EXTEMCT), Gerinnungsamplitude nach 10Min bei Thrombelastografie bei Fibrinogenhemmung (FIBTEMA10) verwendet, um die log-linearen Beziehungen der einzelnen Gerinnungsparameter mit dem Outcome Schlaganfall optimal abzubilden.

Anhand von Schwellenwerten aus den „*Restricted cubic splines*“ haben wir einen Risikoscore entwickelt mit 14 maximal möglichen Punkten. Bei einem Score-Wert von 3 oder mehr zeigt sich ein signifikanter Anstieg des Risikos für einen Schlaganfall.

Für die weitere Forschung ist es notwendig diese Ergebnisse mit einer größeren Fallzahl zu festigen. Auch besteht die Frage der klinischen Relevanz dieser Ergebnisse. Zunächst ist es möglich das Risiko für einen perioperativen Schlaganfall einzuschätzen.

In weiteren Untersuchungen müsste man herausfinden, ob man das Risiko für perioperative Schlaganfälle senken kann, indem man präoperativ die oben aufgeführten Risikoparameter so beeinflusst, dass der Risikoscore minimal ausfällt.

Dazu ist eine multizentrische prospektive Studie notwendig, um bei dem seltenen *Outcome* „*Stroke*“ eine ausreichende Fallzahl zu erreichen.

Zusammenfassung (Englisch)

Stroke is a rare but very relevant complication in cardiac surgery. Depending on the type of surgery 3-9% of all elective patients are affected by stroke. Strokes are divided into ischemic and hemorrhagic etiology. However, the contribution of the coagulation system to the stroke emergence remains poorly understood and there is a lack of precise studies to corroborate the relevance of individual coagulation factors and values.

In our study, we used patient blood management as part of the SUBITO program at Düsseldorf University Hospital to carry out a detailed coagulation analysis of all cardiac surgery patients preoperatively - and therefore before a stroke occurs.

For the rare outcome "stroke", we opted for a retrospective study design.

We carried out a selection of patients in various steps. Finally, case-control matching of the cerebrovascular risk factors resulted in a data set with 50 cases and 50 controls.

We performed a restricted cubic spline analysis for the parameters factor XII (FXII), D-dimers, fibrinogen determination according to Clauss (FibClauss), activated partial thromboplastin time (aPTT), thromboplastin time (Quick), platelet count (TcZ), multiplate thrombin receptor activating peptide (MPTRAP), multiplate arachidonic acid (MPARA), multiplate adenosine phosphate (MPADP), intrinsic thromboelastography clotting time (INTEMCT), external thromboelastography clotting time (EXTEMCT), coagulation amplitude after 10 min in thromboelastography with fibrinogen inhibition (FIBTEMA10), which is best suitable to display the log-linear relationships between the distinct coagulation parameters and stroke.

By means of cut-off values from the restricted cubic splines we developed a risk score with 14 maximum possible points. Thereby, a score of 3 or more points indicates a significant increase in the risk of stroke.

For further research, it is necessary to consolidate these results with a larger number of cases.

There is also the question of the clinical relevance of these results. First of all, it is possible to estimate the risk of perioperative stroke.

Further studies should determine whether the risk of perioperative stroke can be reduced by preoperatively influencing the risk parameters listed above in such a way that the risk score is minimized.

This would require a multicenter prospective study in order to achieve a sufficient number of cases for the rare outcome "stroke".

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Gerinnung	1
1.1.1.	Physiologische Gerinnung	1
1.1.2.	Prokoagulatorische Störungen der Gerinnung	3
1.1.3.	Patient-Blood-Management	5
1.2.	Schlaganfall bei kardiovaskulärer Operation	6
1.2.1.	Definition	6
1.2.2.	Diagnostik	6
1.2.3.	Therapie	7
1.3.	Die Rolle der Gerinnung bei der Schlaganfallentstehung	7
1.4.	Fragestellung der Doktorarbeit	8
2.	Material & Methoden	9
2.1.	Studiendesign und Setting	9
2.1.1.	Limitationen	10
2.2.	Variablen	10
2.2.1.	QS-Datensatz	10
2.2.2.	Stroke-Parameter	11
2.2.3.	Selektion des Datenfensters	12
2.2.4.	SUBITO-Datensatz	13
2.3.	Statistische Methoden	15
2.3.1.	Propensity Score	15
2.3.2.	Matching Parameter	15
2.3.3.	Propensity-Score Matching	16
2.3.4.	Binäre logistische Regression	16
2.3.5.	Restricted Cubic Splines	16
2.3.6.	ROC-Kurven	17
2.3.7.	Allgemeine Statistische Methoden	17
3.	Ergebnisse	20
3.1.	Implementierung der Gerinnungsdatenbank	20
3.2.	Qualitätssicherung und Datenschutz	22
3.2.1.	Formal hierarchische Datenbankstruktur	22

3.2.2.	Automatische Generierung der Datenbankindizes	22
3.2.3.	Variablen und angewandte Datentypen in der Gerinnungs-Datenbank	22
3.3.	Ergebnisdarstellung	24
3.4.	Score-System nach Odds-Ratio	32
4.	Diskussion	34
5.	Literaturverzeichnis	38
6.	Anhänge	43

1. Einleitung

In dieser Einleitung werde ich zunächst auf die erforderlichen Grundkenntnisse der Hämatologie mit deren physiologischen Grundlagen eingehen. Dieses Wissen hat sich über die Zeit verfeinert und mit Hilfe dieser gewonnenen Erkenntnisse ist seit einigen Jahren auch ein *Patient-Blood-Management* (PBM) intraoperativ möglich. Das PBM ist die Grundlage für die Fragestellung dieser Dissertation, weswegen ich mit Hilfe des hiesigen PBM dieses näher erläutern werde. Anschließend gehe ich auf die kardiochirurgischen Operationsrisiken ein, da der von uns betrachtete Endpunkt eines dieser Risiken – genauer, den Schlaganfall – darstellt.

1.1. Gerinnung

1.1.1. Physiologische Gerinnung

Die Physiologische Gerinnung unterteilt sich in die primäre und sekundäre Hämostase.^{1,2}

1.1.1.1. Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase beschreibt die Zusammensetzung eines Thrombus am Bereich des Endotheldefekts durch Thrombozyten.¹ Dieser Prozess besteht aus drei Phasen: der Thrombozytenadhäsion, der Thrombozytenaktivierung und der Thrombozytenaggregation.^{1,2}

Bei der Adhäsion bindet der von-Willebrand-Faktor an das Kollagen, welches bei Schädigung des Endothels freigelegt wird. Thrombozyten besitzen auf ihrer Membran den von-Willebrand-Faktor-Rezeptor, welche ebenfalls an den vWF anheften. Dadurch kommt es zu einer Bedeckung des Endothelschadens durch Thrombozyten.²

Die Aktivierung der Thrombozyten wird durch die Adhäsion getriggert: die Thrombozyten bilden Pseudopoden aus und entleeren ihre Granula, welches unter

Anderem ADP enthält. Dieses bindet an den ADP-Rezeptor weiterer Thrombozyten, welche dann ebenfalls aktiviert werden. Weiterhin wird durch die Aktivierung auch die COX stimuliert, was zu einer gesteigerten Thromboxan-A₂-Synthese führt, welches neben der Aktivierung weiterer Thrombozyten auch eine Vasokonstriktion zur Folge hat.^{1,2}

Anschließend kommt es zu einer Aggregation der Thrombozyten. Die Aktivierung bewirkt eine Änderung des Fibrinogen-Rezeptors (GPIIb/IIIa), sodass Fibrinogen aus dem Blut daran binden können. Es entstehen Fibrinogen-Brücken zwischen den aktivierten Thrombozyten und es entsteht ein dichtes Netzwerk aus Thrombozyten, der sogenannte weiße Thrombus.²

1.1.1.2. Sekundäre Hämostase

Die sekundäre Hämostase hat als Folge von verschiedenen Enzymaktivierungen eine Fibrinanhäufung. Diese Prozesse werden unter dem Begriff „Gerinnungskaskade“ zusammengefasst.

Man unterscheidet den *intrinsischen* und *extrinsischen* Weg, welche in einer gemeinsamen Endstrecke münden.¹

Der *intrinsische* Weg beginnt mit der Aktivierung von Faktor XII zu Faktor XIIa durch Kollagen, Kallikrein und Kininogen. Der aktivierte Faktor XIIa und Thrombin katalysieren Faktor XI zu Faktor XIa, welches dann Faktor IX zu Faktor IXa aktiviert. Neben der Umwandlung von Faktor XI bewirkt das Thrombin auch eine Aktivierung des Faktor VIII zum Faktor VIIIa.¹

Aus den aktivierten Faktoren IXa und VIIIa bildet sich zusammen mit Phospholipiden und Ca²⁺-Ionen die sogenannte *intrinsische* Tenase, einen Enzymkomplex, welcher die gemeinsame Endstrecke einleitet.^{1,2}

Der *extrinsische* Weg hingegen wird durch den *tissue Factor* (Faktor III) ausgelöst. Der *tissue Factor* ist ein Transmembranprotein der Fibroblasten und glatten Muskelzellen. Durch die Endothelverletzung kommt es zum Kontakt des *tissue Factors* mit dem Blut, wo sich unter anderem Faktor VII befindet. Faktor VII wird durch den *tissue Factor* zu Faktor VIIa aktiviert und bildet zusammen mit dem *tissue Factor*, Phospholipiden und Ca²⁺-Ionen die sogenannte *extrinsische* Tenase, einen Enzymkomplex, welcher wie die *intrinsische* Tenase die gemeinsame Endstrecke einleitet.^{1,2}

Die gemeinsame Endstrecke beginnt mit der enzymatischen Spaltung von Faktor X zu Faktor Xa durch die *intrinsische* und *extrinsische* Tenase. Neben der Spaltung von Faktor X wird Faktor V durch Thrombin zu Faktor Va gespalten. Die aktivierten Faktoren Xa und Va bilden zusammen einen Komplex (Prothrombinase), welcher die Reaktion von Prothrombin in Thrombin katalysiert. Thrombin führt zu einer Aktivierung von Faktor XIII zu Faktor XIIIa und spaltet Fibrinogen in Fibrin-Monomere. Diese Fibrin-Monomere werden durch den aktivierten Faktor XIIIa quervernetzt und bilden so einen Fibrinthrombus (roter Thrombus).^{1,2}

1.1.1.3. Gerinnungshemmung

Da eine überschießende Gerinnung nicht vorteilhaft ist, gibt es bestimmte Proteine, welche die Gerinnung regulieren. Darunter ist das Antithrombin, welches die enzymatische Aktivität von Thrombin und Faktor Xa hemmt. Neben dem Antithrombin reguliert auch das Thrombomodulin die Gerinnung. Das Thrombomodulin ist ein Rezeptor auf den Endothelzellen, welches durch Bindung an Thrombin dafür sorgt, dass weniger freies Thrombin im Plasma vorhanden ist. Weiterhin aktiviert das gebundene Thrombin die Protein C zum Protein Ca (APC). Protein S ist der Cofaktor vom APC und zusammen hemmen sie die Faktoren Va und VIIIa, womit Sie eine antikoagulatorische Wirkung haben. Daneben gibt es noch weitere Regulatoren, welche ich hier nicht näher ausführen werde.^{1,2}

1.1.2. Prokoagulatorische Störungen der Gerinnung

Prokoagulatorische Störungen bewirken eine Verschiebung des Gleichgewichtes in Richtung der Thrombenbildung. Im Folgenden gehe ich auf die wichtigsten Prokoagulatorischen Störungen in der Hämatologie ein.

1.1.2.1. Antiphospholipidsyndrom

Das Antiphospholipidsyndrom ist eine systemische Autoimmunerkrankung mit Antiphospholipid-Antikörper (Antikörper gegen an phospholipidgebundene Proteine). Die Antikörper entstehen wahrscheinlich durch molekulares Mimikri.^{3,4}

Durch Bindung der Autoantikörper an die Endothelzellen (meistens über β 2GPI) wird ein prokoagulatorischer Zustand induziert durch Aktivierung der Adhäsion (siehe 1.1.1.1.) und durch vermehrte Expression des *tissue Factors* (siehe 1.1.1.2.). Weiterhin wird das Komplementsystem aktiviert.³

Es konnte bisher keine direkte Korrelation zwischen dem Antiphospholipidsyndrom und einem thrombogenen Ereignis bewiesen werden. Jedoch konnte man zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit für ein thrombogenes Ereignis bei bekannten Triggern (z.B. bei Operationen) durch das Antiphospholipidsyndrom erheblich gesteigert wird.³

1.1.2.2. Prokuagulatorische Zustände bei Adipositas und Diabetes Mellitus

Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen Adipositas und Thrombophilie. Dabei handelt es sich um eine verstärkte Expression der prothrombotischen Moleküle *Plasminogen activator inhibitor-1* und dem *tissue Factor*, sowie einer verstärkten Thrombozytenaktivierung.⁵

Es konnte gezeigt werden, dass Adipöse Patienten eine erhöhte Plasmakonzentration von Faktor VII, Thrombin und *tissue Factor* haben. Es konnte dabei auch gezeigt werden, dass eine Gewichtsreduktion auch eine Reduktion der Konzentrationen zur Folge hat.⁵

Auch konnte man eine Vielzahl erhöhter prokuagulatorischer Molekülkonzentrationen und eine vermehrte Aktivierung von Thrombozyten, sowie eine Endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 1 und Typ 2 feststellen.^{5,6}

Somit spielt die Adipositas und der Diabetes Mellitus Typ 1 und Typ 2 eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Thrombose und thrombembolischen Ereignissen.^{5,6}

1.1.2.3. Faktor-V-Leiden Mutation

Die Faktor-V-Leiden Mutation ist der am häufigsten vererbte thrombolytische Defekt und geht mit einer APC-Resistenz einher, bei der der Faktor V resistent gegenüber des antikoagulatorisch wirkenden aktivierten Protein C ist. ^{7,8}

Neben einer APC-Resistenz konnte bei symptomatischen sowie asymptomatischen Patienten mit der Faktor V Leiden Mutation eine erhöhte Aktivität und Konzentration des von-Willibrand-Faktors mit einer erhöhten intravaskulären Thrombozytenaktivierung nachgewiesen werden. ⁹

Das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall der großen Gefäße wird wahrscheinlich durch die Faktor V Leiden Mutation begünstigt, jedoch müssen größere prospektive Studien für eine definitive Aussage durchgeführt werden. ⁸

1.1.3. Patient-Blood-Management

Blutverlust und Anämie ist häufig bei elektiven Operationen und ist ein unabhängiger Risikofaktor für Morbidität und Mortalität. Um dem entgegenzuwirken, wird Fremdblut transfundiert, was jedoch ebenfalls mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht. ¹⁰

Mit dem *Patient-Blood-Management* wird versucht, das Blut des Patienten zu konservieren, um weniger Fremdblutbestandteile zu transfundieren und das klinische *Outcome* in Form von Morbidität und Mortalität zu verbessern. ^{10,11}

Es konnte gezeigt werden, dass das intraoperative Management der Gerinnung mit Echtzeit-Messung der Koagulation und dementsprechender hämatologischer Empfehlung zur Optimierung der Patientengerinnung intraoperativ insgesamt zu einem besseren *Outcome* mit verbesserter Morbidität und Mortalität führt. ¹¹

Jedoch ist der Grad zwischen optimaler Blutgerinnung und einem prothrombotischen Zustand schmal, sodass das Risiko für ein embolisches Geschehen zum Beispiel in Form eines Schlaganfalls durch die intraoperative Substitution von Gerinnungsfaktoren erhöht ist. ¹¹

1.2. Schlaganfall bei kardiovaskulärer Operation

Bei einem kardiovaskulären Eingriff besteht das Risiko eines unmittelbar perioperativen Schlaganfalls. Häufig ist die Ursache ein embolisches Geschehen, welches aufgrund der Manipulation während der Operation stattfindet.¹²⁻¹⁵

1.2.1. Definition

Ein Schlaganfall ist definiert durch ein fokalneurologisches Defizit, welches entweder plötzlich auftritt oder womit man aufwacht.^{15,16}

Neben den Symptomen wurde der Begriff „*Stroke*“ erweitert durch einen Konsensus 2013 durch die *American Heart Association* und *American Stroke Association* und beschreibt nun alle Zentralnervösen Infarzierungen im Gehirn, im Spinalkanal oder in der Retina, bedingt durch eine unterbrochene oder reduzierte Blutversorgung.¹⁷

Man unterscheidet ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle.^{15,16} Dabei sind 80% ischämisch und 20% hämorrhagisch.¹⁸

Im weiteren Verlauf dieser Dissertation werde ich hauptsächlich auf die ischämischen Schlaganfälle eingehen.

1.2.2. Diagnostik

Trotz Hospitalisierung gibt es Hinweise darauf, dass nosokomiale Schlaganfälle eine schlechtere Prognose haben aufgrund des schwer zu definierenden Symptombeginns. Dies lässt sich vermutlich auf die atypische Präsentation der Symptome aufgrund der perioperativen Anästhesie zurückführen. Dadurch kommt es zur verspäteten Diagnosestellung und damit einhergehend einer verminderten Rate an Reperfusionen.¹⁹

Die Diagnostik mittels *cranio*-Computertomographie oder Angiographie sollte daher frühzeitig bei kleinsten Anzeichen erfolgen können.¹⁵ Ein ischämischer Schlaganfall stellt sich mit einer demarkierten, hypodensen Zone im CT dar, welche jedoch erst nach einigen Stunden sichtbar wird. Deswegen hilft eine Angiographie bei der frühen Detektierung eines Schlaganfalls, da sie die arterielle Okklusion darstellen kann.¹⁵

1.2.3. Therapie

Für eine optimale Behandlung eines ischämischen Schlaganfalls ist eine Sauerstoffsättigung über 94% zusammen mit einer Vermeidung von Hypotonie und Hypovolämie die Grundlage. Zur Thrombolyse ist neben einer systemischen *tissue Plasminogenaktivator* (tPA) Therapie auch eine endovaskuläre Embolektomie (mechanisch oder chemisch) möglich.¹⁵

Eine frühe Therapie führt zu einer reduzierten Morbidität und Mortalität. Eine permissive Hypertonie bis 220/120 mmHg ist bis zur Embolektomie anzustreben. Ein reduzierter Blutdruck konnte mit stärkeren neurologischen Defiziten assoziiert werden.²⁰

Ist eine frühe intravasale Intervention nicht möglich, sollte ohne Verzögerungen zu einer systemische thrombolytischen Therapie (z.B. mit Heparin) angefangen werden. Bevor man diese Therapie beginnt, muss jedoch ein Ausschluss einer cerebralen Hemorrhagie angestrebt werden.¹⁶

1.3. Die Rolle der Gerinnung bei der Schlaganfallentstehung

Die Rolle der Gerinnung bei der Entstehung von Schlaganfällen ist weitestgehend unklar. Im Rahmen der COVID-Pandemie wurde mit Hilfe einer retrospektiven Studie in Indonesien ein Zusammenhang zwischen dem D-Dimer Wert und einer erhöhten Mortalität mit akutem Schlaganfall bei COVID-19 Patienten festgestellt. Der D-Dimer-Wert war signifikant höher bei Patienten mit schlechtem *Outcome*.²¹

1.4. Fragestellung der Doktorarbeit

Ziel der vorliegenden Dissertation ist herauszufinden, ob es Risikokonstellationen der Blutgerinnung gibt, welche einen Schlaganfall voraussagen können.

2. Material & Methoden

2.1. Studiendesign und Setting

Die Studie ist als retrospektive Studie konzipiert. Es werden alle Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen untersucht, welche in der QS-Datenbank erfasst wurden. Dazu stehen uns die Daten von 2013 bis 2018 zur Qualitätssicherung im Rahmen der SUBITO-Studie für das *Patient-Blood-Management* zur Verfügung. Wir haben vor, mit Hilfe eines *Matching*-Verfahrens die im Endpunkt „*Stroke*“ Positiven und Negativen zu vergleichen. Dazu werden wir das präoperative Risiko beider Gruppen, durch die im Rahmen des SUBITO erhobenen Daten möglichst gleich halten, sodass wir kaum *Confounder* für unsere Fragestellung haben. Dies erreichen wir mit einem *Propensity-Score Matching*.

Das Datenmanagement erfolgt softwaregestützt nach der aktuellen Richtlinie „*Good Clinical Data Management Practices (GCDMP©)*“ der *Society for Clinical Data Management*, die auch die aktuell innerhalb der EU geltenden Datenschutzbestimmungen erfüllt und ihren Fokus auf medizinische Anwendungen hat. Voraussetzungen für den Zugang zu den Originaldaten (Patientenakten) sind unter anderem eine unterschriebene Verschwiegenheitserklärung der UKD, medizinischer Zugang zu Medico/Pegasos und Teilnahme an unserem wissenschaftlichen Vorhaben. Die Datenerfassung erfolgt pseudonymisiert, dabei kann eine Entschlüsselung im notwendigen Einzelfall ausschließlich durch die Studienleiter erfolgen. Die Zuordnungsschlüssel werden in einer Datenbank mit geregelten Zugriffsrechten aufbewahrt. Nur die Studienleiter haben Zugriff zu dem Zuordnungsschlüssel. Die Daten werden nach der Datenerfassung anonymisiert und wie üblich nach 10, jedoch spätestens nach 15 Jahren, gelöscht. Die Auswertung erfolgt anonymisiert.

2.1.1. Limitationen

In unserem Modell haben wir uns für ein *Propensity-Score Matching* entschieden. Mögliche Nachteile sind, dass der wahre *Propensity-Score* unbekannt ist und daher nicht überprüft werden kann, ob der berechnete *Propensity-Score* korrekt ist. Weiterhin nimmt durch den Ausschluss nicht gematchter Patienten die Stichprobengröße ab. Unbekannte und nicht erhobene *Confounder* werden auch nicht berücksichtigt.

Vorteile dieses Vorgehens sind jedoch, dass sich mit dem *Propensity-Score Matching* Unausgewogenheiten zwischen Behandlungsgruppen ausgleichen. Auch ist das *Matching*-Verfahren gegenüber extremen Beobachtungen robust. Der *Propensity-Score* geht nicht in die Analyse zur Therapieeffektbestimmung ein.

Bei seltenen *Outcomes* liefert das *Propensity-Score Matching* eine bessere *Performance* gegenüber anderen Verfahren. Auch nicht gematchte Personen werden analysiert. Es kann also spezifiziert werden, für welche Gruppe die Aussagen gelten.

2.2. Variablen

2.2.1. QS-Datensatz

Der von uns verwendete Datensatz ist die QS-Datenbank der UKD, welche auch in dem zuvor veröffentlichten Paper „*The Impact of Intraoperative Patient Blood Management on Quality Development in Cardiac Surgery*“ verwendet wurde.¹¹

In der Datei sind die kardiochirurgisch operierten Patienten von 2007 bis einschließlich 2018 vorhanden (insgesamt 8990 Fälle, davon 245 mit dem Parameter „CEREBROEREIGNIS“ positiv).

Zu den Prozeduren, welche in diese Datenbank aufgenommen wurden, gehören die Anlage eines koronaren Bypasses, die isolierte Klappenrekonstruktion/ Klappenersatz, sowie die kombinierte Prozedur aus der Koronarbypassanlage und dem Klappenersatz.

Zu diesen Patienten wurden verschiedene Variablen erhoben. (S. Tabelle 1 im Anhang)

2.2.2. Stroke-Parameter

2.2.2.1. Neu eingeführte Eigenschaften

Bei der Datenbank handelt es sich um die Qualitätssicherungs-Datenbank der kardiovaskularchirurgischen Klinik der UKD. In dieser war der Wert „CEREBROEREIGNIS“ enthalten. Jedoch war dieser Wert nicht näher spezifiziert, da die erhobenen Daten bei Erstellung der Qualitätssicherung dienten.

Um noch einmal alle Patienten mit dem Wert „CEREBROEREIGNIS“ positiv neu zu evaluieren, haben wir den Datensatz für diese 245 Fälle um weitere Parameter erweitert (siehe Anhang).

Dabei haben wir auch unsere Definition für den Schlaganfall angepasst:

Bei einer neu aufgetretenen fokal-neurologischen Störung auch ohne eindeutiges Korrelat in der Bildgebung besteht ein Schlaganfall. Weiterhin besteht auch ein Schlaganfall, wenn es trotz uneindeutiger Klinik einen eindeutigen Befund (frische, neu aufgetretene Demarkierung) in der Bildgebung gibt.²²

Aus dieser Definition ergeben sich folgende Kriterien:

- Neue fokal neurologische Symptome (Ausgenommen Krampfanfälle)
- Neue Läsionen im cCT/ cMRT (Auch bei unklarer Symptomatik)
- Beides

2.2.2.2. Selektion Falsch-Positive

Mit Hilfe dieser Definition haben wir alle Fälle mit „CEREBROEREIGNIS“ positiv neu evaluiert und weiter differenziert.

Wenn in der Krankengeschichte ein neu aufgetretenes Fokal-neurologisches Defizit perioperativ beschrieben wurde und/ oder es ein bildmorphologisches Korrelat gab, so haben wir diese Patienten mit dem Wert [„CEREBROEREIGNIS_corrected“ positiv AND „CEREBROEREIGNIS_status“ negativ] kodiert. Die Fälle, welche laut der oben genannten Definition keinen Schlaganfall darstellen, haben wir mit dem Wert [„CEREBROEREIGNIS_corrected“ positiv AND „CEREBROEREIGNIS_status“ positiv] kodiert. Bei uneindeutigen Symptomen und komplexen Fällen haben wir jeden einzelnen Fall in unserer Gruppe multidisziplinär (Kardiochirurgisch und Hämatologisch) evaluiert und eingeteilt.

Durch die Anpassung der Definition und Differenzierung der Schlaganfälle haben wir von den initial 245 Fällen mit dem Wert „CEREBROEREIGNIS“ positiv insgesamt 54 Fälle herausselektieren können, welche laut der Definition keinen Schlaganfall hatten und somit falsch-positiv waren. Mit dem Herausselektieren der Falsch-Positiven haben wir im Zeitraum von 2007 bis 2018 noch 191 Schlaganfall-Positive Fälle.

2.2.2.3. Selektion Falsch-Negative

Da wir es auch umgekehrt machen wollten, um herauszufinden, ob es unter Fällen mit dem Wert „CEREBROEREIGNIS“ negativ vielleicht übersehene Schlaganfälle, sprich Falsch-Negative, gibt, haben wir eine Abfrage im Radiologieprogramm der UKD gemacht (PACS). Die Anfrage beinhaltet alle im Zeitraum 2010 bis 2018 durchgeführten Stroke Protokolle durch die kardiochirurgische Klinik. Für die Auswertung haben wir die Fälle ausgenommen, welche nicht in der QS-Datenbank enthalten waren, sowie die Fälle, welche in der QS-Datenbank mit „CEREBROEREIGNIS = wahr“ kodiert waren. Mit dieser Selektion hatten wir am Ende 30 Fälle übrig, welche in der QS-Datenbank mit „CEREBROEREIGNIS = falsch“ kodiert waren und ein *Stroke* Protokoll erhalten haben.

Diese 30 fraglich Falsch-negativen Fälle haben wir dann mit den in 1.2.1 aufgelisteten Kriterien neu evaluiert und ergänzt. Bei der neuen Evaluation stellte sich heraus, dass 23 dieser 30 Fälle einen Schlaganfall nach den oben genannten Kriterien und Selektionsprozess erlitten haben und somit Falsch-Negativ waren.

2.2.3. Selektion des Datenfensters

Wir haben für die Analyse zunächst alle Fälle aus den Jahren 2013-2018 berücksichtigt. Alle Fälle der Jahre davor sind irrelevant, da das SUBITO-PBM erst im Jahr 2013 etabliert wurde. So haben wir in dem ausgewählten Zeitraum 4617 Fälle.

Als nächsten Schritt haben wir alle Notfalleingriffe ausgenommen, da in diesen sowohl die Dokumentation als auch die Umstände viele *Confounder* aufweisen. So haben wir noch 4584 Fälle für die Analyse. Davon haben 97 Fälle nach unseren oben genannten Kriterien einen perioperativen Schlaganfall erlitten.

2.2.4. SUBITO-Datensatz

Der SUBITO-Datensatz beinhaltet die perioperativen Gerinnungsanalysen und die Dokumentationen der perioperativen Substitutionen von Gerinnungsfaktoren bei kardiochirurgischen Operationen. ¹¹

2.2.4.1. Joining mit SUBITO-Datensatz

Um unseren Datensatz vor der Analyse zu vervollständigen, erfolgte ein *Joining* des QS-Datensatz mit dem SUBITO-Datensatz. 541 Fälle der QS-Datenbank wurden nicht mit SUBITO betreut. Daraus ergibt sich eine Gesamtfallzahl von 4076. Auch waren einige Dokumentationen in der SUBITO-Datenbank unvollständig, sodass von den 97 Fällen mit einem perioperativen Schlaganfall 60 Fälle verbleiben.

Bei einer weiteren Besprechung haben wir von diesen 60 Fällen $n=2$ mit Endokarditis und $n=6$ mit Rethorakotomie herausgenommen, da diese Variablen einen zu großen Störfaktor für die Analyse darstellen würden. Somit verbleiben im bereinigten Datensatz $n=52$ mit einem perioperativen Schlaganfall.

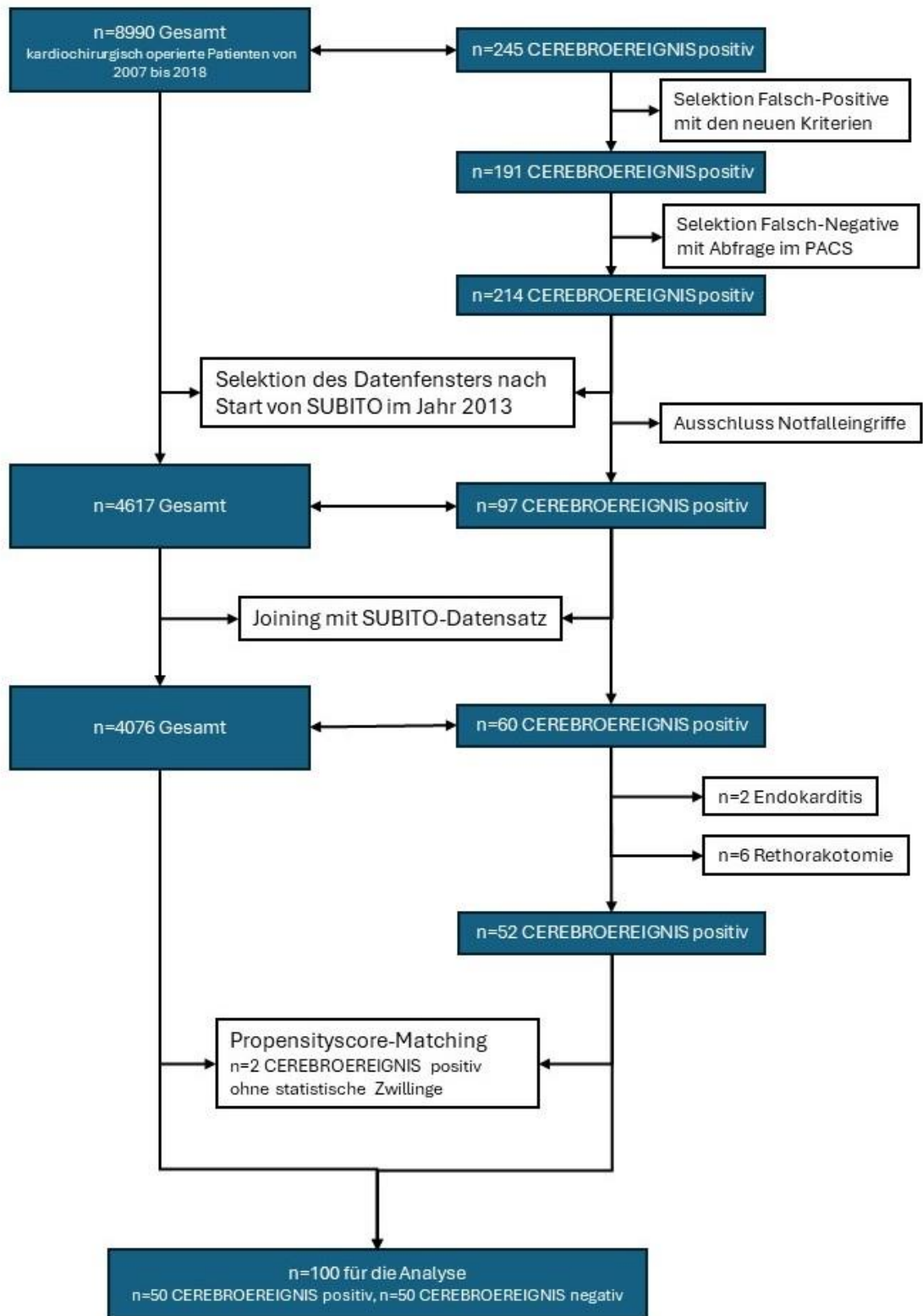


Abbildung 1: Strobe-Flowchart zur Visualisierung der zuvor genannten Selektionsprozesse

2.3. Statistische Methoden

Für die Analyse haben wir uns bei retrospektivem Studiendesign und gut angelegter Datenbank für ein *Propensity-Score Matching* entschieden. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren in der Analyse was den *Propensity-Score* der Gruppen schätzt, da im retrograden Studiendesign der wahre *Propensity-Score* unbekannt ist.²³⁻²⁵ Dazu werden mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells die Einflussvariablen, welche auf die Zielvariabel (in diesem Fall *Stroke*) einwirken, herausgerechnet.

2.3.1. Propensity Score

Der *Propensity-Score* beschreibt die Wahrscheinlichkeit in einem Kollektiv, in der ein Patient einer Gruppe zugewiesen wird.^{23,24} Dieser wird mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells berechnet. Hierbei werden Risikofaktoren und *Confounder* berücksichtigt, sodass die Wahrscheinlichkeit der Gruppenzugehörigkeit annähernd geschätzt werden kann. So ist es möglich den *Propensity-Score* einer randomisierten kontrollierten Studie nachzuahmen. Im prospektiven Studiendesign der randomisierten kontrollierten Studie beträgt der *Propensity-Score* 0,5, also die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient einer Gruppe zugeordnet wird 50% bzw. 1:1.²³⁻²⁵

2.3.2. Matching Parameter

Als *Matching*-Kriterien haben wir die klassischen klinischen Schlaganfall-Risikofaktoren genommen:

- Alter
- Geschlecht
- Vorhofflimmern
- Z.n. Schlaganfall
- cAVK
- Notfall-OP
- Art des Eingriffs: AKE, ACVB, AKE+ACVB

2.3.3. Propensity-Score Matching

Beim *Propensity-Score Matching* wird für jeden Patienten ein Kontrollpatient zur Seite gestellt. Das heißt, dass jeder Fall einen statistischen Zwilling erhält. Diese Zuweisung erfolgt anhand des *Propensity-Scores*. Dieser ist identisch oder nur minimal abweichend für jedes *Matching*-Paar. Das Kollektiv ergibt sich dann aus den gepaarten Fällen. Fälle ohne *Matching*-Partner werden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.²³⁻²⁵

2.3.4. Binäre logistische Regression

Die binäre logistische Regression stellt eine Form der multiplen Regression dar. Sie wird angewendet, wenn die abhängige Variable dichotom ist. Hier wird darauf getestet, ob man mit einer oder mehreren Variablen die Gruppenzugehörigkeit vorhersagen kann. Dabei stellt das *Outcome* bzw. die abhängige Variable die Gruppen dar. Die binominale logistische Regressionsanalyse ist also für Fälle geeignet, welche ein binäres Outcome haben.²⁶ Um die binominale logistische Regression verwenden zu können gibt es verschiedene Voraussetzungen:²⁷

- Die abhängige Variable ist dichotom
- Die unabhängige Variable ist nominal- oder intervallskaliert
- Lineare Beziehung zwischen den unabhängigen und der Logit-Transformation der abhängigen Variable
- Unabhängigkeit der Beobachtungen, sprich keine Beziehung zwischen den einzelnen Variablen
- Größe der Stichprobe

2.3.5. Restricted Cubic Splines

In Regressionsanalysen werden die Zusammenhänge zwischen Variablen und *Outcome* oft mit *Restricted Cubic Splines* (RCS) dargestellt. Da die Zusammenhänge oft nicht linear sind, wird mit Hilfe der RCS eine bessere Interpolation zwischen den Zusammenhängen geschaffen. Die Interpolation beschreibt die Schätzung der Werte zwischen zwei Datenpunkten. In Regressionsanalysen sind diese Werte nicht linear, sondern bilden eine Kurve. Mit den RCS werden zwischen den einzelnen Datenpunkten

harmonische Übergänge geschaffen mit gleichzeitig wenigen Schwankungen am Start- und Endpunkt der Kurve, sodass sich die Kurve möglichst natürlich verhält.²⁸

2.3.6. ROC-Kurven

ROC steht für „*Receiver Operating Characteristic*“. Die ROC-Kurven sind eine grafische Darstellung der Leistungsfähigkeit für alle Klassifizierungsschwellenwerte eines binären Klassifizierungsmodell. Hierbei wird für einen bestimmten Parameter die *True-positive Rate* (TPR) und die *False Positive Rate* (FPR) für jeden Schwellenwert errechnet. Die TPR und die FPR stellen hierbei die Achsen der Grafik dar. Die Kurve errechnet sich aus den einzelnen Raten für jeden möglichen Schwellenwert.²⁹

Wichtig für die Bewertung der ROC-Kurve ist die *Area under the Curve* (AUC). Diese bezeichnet die Fläche unter der ROC-Kurve. Der AUC-Wert schwankt zwischen 0 und 1. Je größer die Fläche, also der AUC-Wert ist, desto besser ist der Parameter für die Klassifizierung geeignet.²⁹

2.3.7. Allgemeine Statistische Methoden

2.3.7.1. Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik wird verwendet, um Daten zu beschreiben und auszuwerten. Hierzu zählen Mittelwerte, Mediane, Standardabweichung, Interquartil-Bereiche und prozentuale Häufigkeiten.

Mittelwerte beschreiben den statistischen Durchschnittswert. Hierfür addiert man alle Werte und teilt das Ergebnis der Addition durch die Anzahl aller Werte.³⁰

Der Median hingegen ist der Wert im Datensatz, welcher genau in der Mitte liegt, wenn man die Werte nach Größe sortiert. Es bedeutet also, dass die Hälfte aller Werte größer und die andere Hälfte kleiner ist. Bei einem Datensatz mit gerader Anzahl an Werten werden die beiden mittleren Werte addiert und die Summe halbiert, um den Median zu erhalten.³¹

Die Standardabweichung beschreibt die durchschnittliche Streubreite der Werte rund um den Mittelwert. Bei Normalverteilungen kann davon ausgegangen werden, dass innerhalb der Entfernung einer Standardabweichung nach oben und nach unten um den Mittelwert 68% aller Werte liegen. Bei der Entfernung von zwei Standardabweichungen vom Mittelwert sind es ca. 95% aller Werte. Dadurch kann man Ausreißer identifizieren, welche außerhalb dieses Bereiches liegen.³²

Der Interquartilbereich (IQR) beschreibt das Ausmaß der Variationen innerhalb eines Datensatzes. Es sollen Extremwerte ausgeschlossen werden, um eine bessere Aussage zum Großteil der Werte treffen zu können. Hierzu werden nur die mittleren 50% der Daten betrachtet. Die oberen und unteren 25% der Datenverteilung werden nicht berücksichtigt.³³

2.3.7.2. Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test wird dazu verwendet, um herauszufinden, ob es zwischen 2 Variablen einen Zusammenhang gibt. Dabei sind die Variablen kategorisch, also im nominalen oder ordinalen Skalenniveau. Beim Chi-Quadrat-Test hat man verschiedene Anwendungsmöglichkeiten. Dazu gehört der Unabhängigkeitstest, der Verteilungstest und der Homogenitätstest. Der Unabhängigkeitstest beschäftigt sich mit der Frage ob zwei kategorische Variablen unabhängig voneinander sind. Der Verteilungstest beschäftigt sich hingegen mit der Frage nach den Unterschieden in der Verteilung der einzelnen Ausprägungen der Variablen. Beim Homogenitätstest wird überprüft ob die verschiedenen Stichproben einer gemeinsamen Population angehören.³⁴

2.3.7.3. Fisher-Test

Der Fisher-Test ist eine Alternative zum zuvor genannten Chi-Quadrat-Test und prüft, ob zwei dichotome Merkmale unabhängig voneinander sind. Hierbei ist die Stichprobengröße kein limitierender Faktor im Vergleich zum Chi-Quadrat-Test. Der Fisher-Test geht von einer Vierfelder Kontingenztafel aus, wo die Randhäufigkeiten bekannt sind mit einem Feld der Kontingenztafel. Dadurch sind dann die anderen Häufigkeiten ebenfalls bestimmt. Durch diese Überlegung ist es ausreichend die Verteilung eines Feldes zu betrachten. Dadurch ist jedoch die Wahrscheinlichkeit eines

Fehlers zweiter Art größer. Das bedeutet, die Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese fälschlicherweise beizubehalten, ist größer.^{35,36}

2.3.7.4. t-Test

Der t-Test prüft die Mittelwerte zweier Gruppen auf signifikante Unterschiede. Man kann den t-Test auf eine Stichprobe, auf unabhängige Stichproben und auf abhängige Stichproben verwenden.³⁷

Beim t-Test für eine Stichprobe wird überprüft, ob der Mittelwert dieser Stichprobe sich von einem bereits bekannten Referenzmittelwert unterscheidet.

Der t-Test für unabhängige Stichproben überprüft den Unterschied zwischen den Mittelwerten von zwei unabhängigen Stichproben, also verschiedenen Gruppen und Messungen.³⁷

Mit dem t-Test für abhängige Stichproben (gepaarter t-Test) werden die Mittelwerte zweier abhängiger Stichproben, also selbe Gruppe mit wiederholten Messungen verglichen.³⁷

2.3.7.5. Mann-Whitney-U-Test

Der Mann-Whitney U-Test überprüft ähnlich wie der t-Test für unabhängige Stichproben, ob es einen Unterschied zwischen zwei unabhängigen Gruppen gibt. Der Unterschied zum t-Test ist hierbei, dass die Daten nicht normalverteilt sein müssen. Weiterhin werden beim Mann-Whitney-U-Test die Rangsummen der beiden Gruppen berechnet und nicht die Mittelwerte.³⁸

3. Ergebnisse

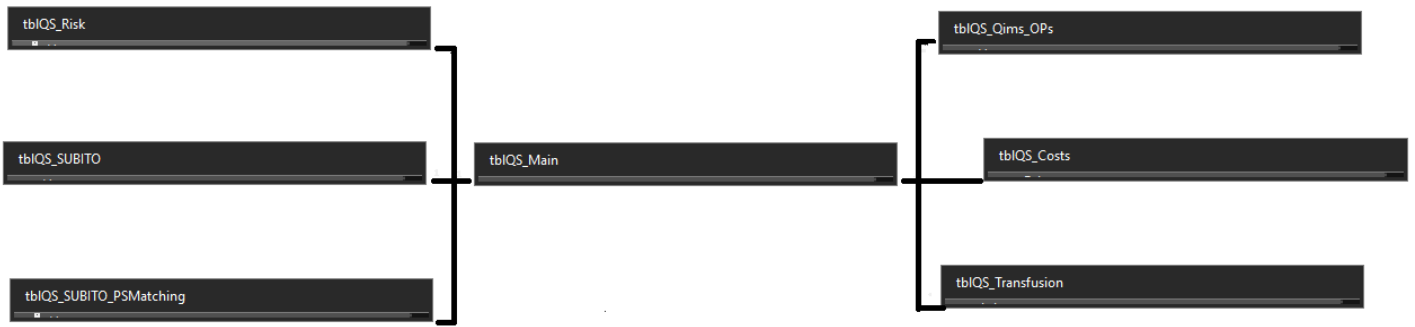
3.1. Implementierung der Gerinnungsdatenbank

Die Datenbank beinhaltet eine Haupttabelle (QS_Main). Es sind insgesamt 128 Variablen in dieser Tabelle enthalten.

Weitere Einzelheiten bezüglich der Datenbankstruktur sind in Abbildung 2 zu finden. Auf die anderen Aspekte der Datenbank neben der Haupttabelle (QS_Main) werde ich nicht weiter eingehen, da diese für die Abfragen irrelevant sind.

Die Datenbank, in der die grafische Oberfläche implementiert ist, besteht hauptsächlich aus Modulen – Eingabedomäne und Auskunftssystem, sowie einige Formulare, die supplementäre Funktionen zur Verfügung stellen. Die Eingabedomäne, die Werkzeuge für die Dateneingabe bereitstellt, ist in Abbildung 3 dargestellt.

Der Eingabebereich (Abbildung 3) beinhaltet Steuerelemente, die mit den entsprechenden Variablen in der QS_Main korrespondieren. Die Eingabemaske beinhaltet nur Variablen, welche für die Reevaluation und Einteilung der „CEREBROEREIGNIS“ positiven Fälle relevant sind. Darunter gehört unter anderem der Verlauf des Schlaganfalls, das *Onset*, bildmorphologische Korrelate, relevante Komorbiditäten (Abbildung 3)



Statistik

Anzahl Tabellen.....	7
Anzahl Variablen nach Tabelle:	
QS_Main	128
QS-Risk	19
QS_SUBITO_PSMatching	5
QS_SUBITO	6
QS_Transfusion	15
QS_Costs	23
QS_Qims_OPs	19
Anzahl Variablen insgesamt.....	215

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Datenbankstruktur

Vorgangsnr: 1234
 Fallnummer: 1234

CEREBROEREIGNIS: fraglich ???

CEREBROEREIGNIS_Symptomatik: komatöser Zustand, schwere Spastik

CEREBROEREIGNIS_Verlauf:

CEREBROEREIGNIS_Onset: Delayed

CEREBROEREIGNIS_Intervall_OP_h: 168

CEREBROEREIGNIS_CCT:

CEREBROEREIGNIS_CCT_Art: ischämisch

CEREBROEREIGNIS_CCT_Lesions_History: neue Läsion(en)

CEREBROEREIGNIS_CCT_Versorgungsgebiet: A. cerebri medialis

CEREBROEREIGNIS_CCT_Etiology: Lakunär

CEREBROEREIGNIS_CCT_Lokalisation: Multifokal

CEREBROEREIGNISDAUER: über 72 Stunden

NEUROLOGISCHEERKRANKUNGEN: nein

AUFNRHYTHMUS: anderer Rhythmus

AVK:

AVKHIRNVERSORGEND:

AVKPERIPHER:

Geändert am: 26.09.2018
 Schlaganfall fraglich
 Intensivkurve vorhanden

Abbildung 3: Eingabemaske zur Reevaluation für Schlaganfälle mit den wichtigsten relevanten Variablen für die Untersuchung der „CEREBROEREIGNIS“ positiven Fälle.

3.2. Qualitätssicherung und Datenschutz

3.2.1. Formal hierarchische Datenbankstruktur

Der Datenbankcontainer beinhaltet eine Mastertabelle und weitere Abfragen. Die Tabelle QS-Main ist dabei die zentrale Tabelle (Mastertabelle) der Datenbank. Sie beinhaltet die wichtigsten personenbezogenen Patienteninformationen und die klinischen Variablen.

3.2.2. Automatische Generierung der Datenbankindizes

Die Fallnummer wird an einer einzigen Stelle in die Mastertabelle QS_Main eingegeben. In diesem Prozess wird auf keiner Ebene programmatisch eingegriffen, sodass die Generierung der Datenbankindizes ausschließlich vom Datenbankmanagementsystem gesteuert wird. Die Zuordnung der anonymisierten Untersuchungsdaten erfolgt über Beziehungen zur Mastertabelle, wo alle personenbezogenen Daten abgelegt sind.

3.2.3. Variablen und angewandte Datentypen in der Gerinnungs-Datenbank

Die im Rahmen der Studie erhobenen Patientendaten werden grundsätzlich zwei Variablentypen zugeordnet: kontinuierliche oder numerische Daten werden quantitativen Variablen zugeordnet, während kategoriale Daten qualitativen Variablen zugeordnet werden.

Die quantitativen Variablen werden metrisch skaliert, die qualitativen Variablen werden dagegen auf einer Nominal- bzw. Ordinalskala gemessen. Bei den Nominalvariablen gibt es einen besonderen Subtyp, und zwar binäre Variablen mit dichotomer Verteilung der Werte.

Um die komplexe Natur der Daten gerecht in die Datenbankstruktur wiederzugeben, werden in der Gerinnungs-Datenbank folgende Datentypen eingesetzt (s. Tabelle 1 im Anhang):

- für metrisch skalierte Variablen werden Zahlenfelder und Datumsfelder eingesetzt;
- für nominal skalierte Variablen werden Textfelder eingesetzt;
- für binäre Variablen vom booleschen Typ werden Ja/Nein-Felder eingesetzt.
- Um die Integrität des Datenbestandes zu gewährleisten, wird die Gültigkeit der Daten bei der Eingabe in die Frontend-Anwendung anhand der oben aufgeführten Datentypen sichergestellt.

3.3. Ergebnisdarstellung

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: FIBTEM	,014	,027	,290	1	,590	1,014	,963	1,069
Constant	-,285	,565	,255	1	,614	,752		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: FIBTEM.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: EXTEM	,051	,024	4,650	1	,031	1,053	1,005	1,103
Constant	-2,787	1,287	4,688	1	,030	,062		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: EXTEM.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: INTEM	-,002	,006	,067	1	,796	,998	,986	1,011
Constant	,256	1,011	,064	1	,800	1,292		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: INTEM.

Abbildung 4: Zeigt die Ergebnisse der binominalen Regressionsanalyse für die Parameter FIBTEM, EXTEM und INTEM. Hier zeigt sich lediglich bei EXTEM eine Signifikanz mit $p=0,031$.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: MP-ADP	-,008	,009	,684	1	,408	,992	,974	1,011
Constant	,250	,382	,429	1	,512	1,284		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: MP-ADP.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: MP-ARA	-,005	,008	,440	1	,507	,995	,979	1,011
Constant	,129	,300	,186	1	,666	1,138		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: MP-ARA.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: MP-TRAP	-,008	,007	1,150	1	,283	,992	,978	1,006
Constant	,603	,614	,965	1	,326	1,827		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: MP-TRAP.

Abbildung 5: Zeigt die Ergebnisse der binominalen Regressionsanalyse für die Parameter MP-ADP, MP-ARA und MP-TRAP. Hier zeigt sich bei keinem dieser Variablen eine Signifikanz.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: TcZ	,001	,002	,094	1	,760	1,001	,996	1,005
Constant	-,178	,554	,103	1	,748	,837		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: TcZ.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: INR	2,247	2,486	,817	1	,366	9,456	,072	1235,638
Constant	-2,474	2,799	,781	1	,377	,084		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: INR.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: Quick	-,007	,016	,207	1	,649	,993	,961	1,025
Constant	,647	1,437	,203	1	,652	1,911		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: Quick.

Abbildung 6: Zeigt die Ergebnisse der binominalen Regressionsanalyse für die Parameter TcZ, INR und Quick. Hier zeigt sich bei keinem dieser Variablen eine Signifikanz.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: aPTT	-,005	,027	,039	1	,843	,995	,944	1,048
Constant	,138	,723	,036	1	,849	1,148		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: aPTT.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: Fibrinogen (Claus)	,006	,002	7,846	1	,005	1,007	1,002	1,011
Constant	-2,340	,850	7,575	1	,006	,096		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: Fibrinogen (Claus).

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: D-Dimeres	,181	,116	2,443	1	,118	1,198	,955	1,502
Constant	-,241	,242	,995	1	,318	,786		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: D-Dimeres.

Abbildung 7: Zeigt die Ergebnisse der binominalen Regressionsanalyse für die Parameter pTT, FibClaus und D-Dimere. Hier zeigt sich bei Fibrinogen nach Claus eine Signifikanz.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: FXIII	-,008	,009	,756	1	,384	,992	,974	1,010
Constant	,885	1,014	,761	1	,383	2,422		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: FXIII.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: AT	-,022	,025	,732	1	,392	,979	,932	1,028
Constant	1,730	1,993	,754	1	,385	5,643		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: AT.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: vWF-Aktivität	-,003	,005	,339	1	,560	,997	,988	1,006
Constant	,583	,893	,426	1	,514	1,791		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: vWF-Aktivität.

Abbildung 8: Zeigt die Ergebnisse der binominalen Regressionsanalyse für die Parameter FXIII, AT und vWF-Aktivität. Hier zeigt sich bei keinem dieser Variablen eine Signifikanz.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: vWF-Antigen	-,002	,006	,172	1	,678	,998	,987	1,009
Constant	,533	1,189	,201	1	,654	1,703		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: vWF-Antigen.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a T0: vWF-Ratio	,197	1,417	,019	1	,890	1,217	,076	19,585
Constant	-,084	1,327	,004	1	,950	,920		

a. Variable(s) entered on step 1: T0: vWF-Ratio.

Abbildung 9: Zeigt die Ergebnisse der binominalen Regressionsanalyse für die Parameter vWF-Antigen und vWF-Ratio. Hier zeigt sich bei keinem dieser Variablen eine Signifikanz.

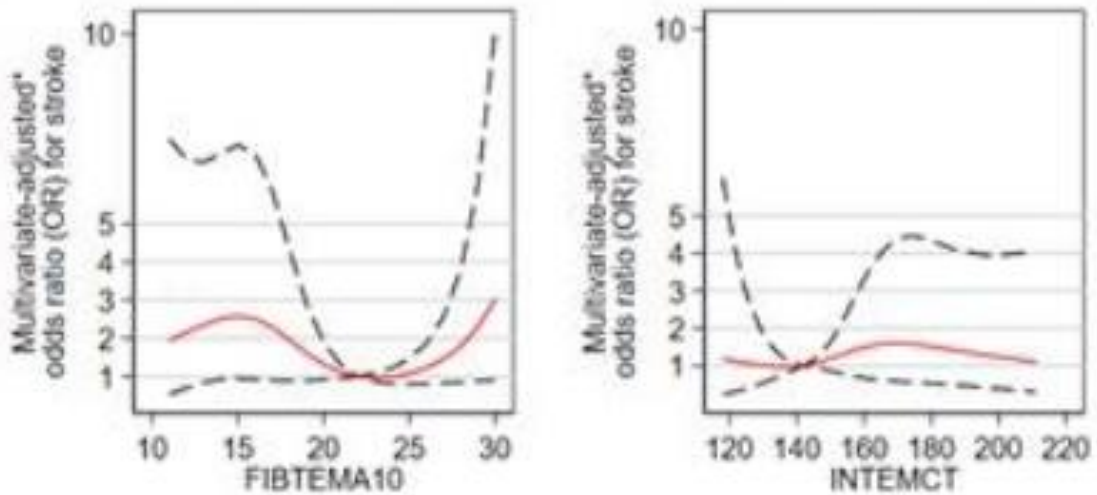


Abbildung 10: Die Ergebnisse der Binominalen Regressionsanalyse für die Variablen FIBTEMA10 und INTEMCT in RCS dargestellt.

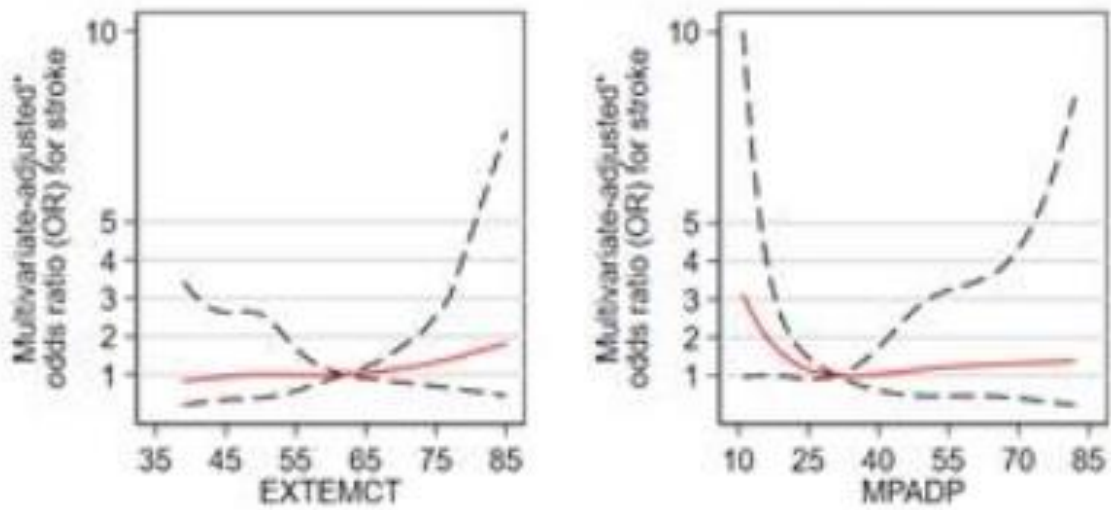


Abbildung 11: Die Ergebnisse der Binominalen Regressionsanalyse für die Variablen EXTEMCT und MPADP in RCS dargestellt.

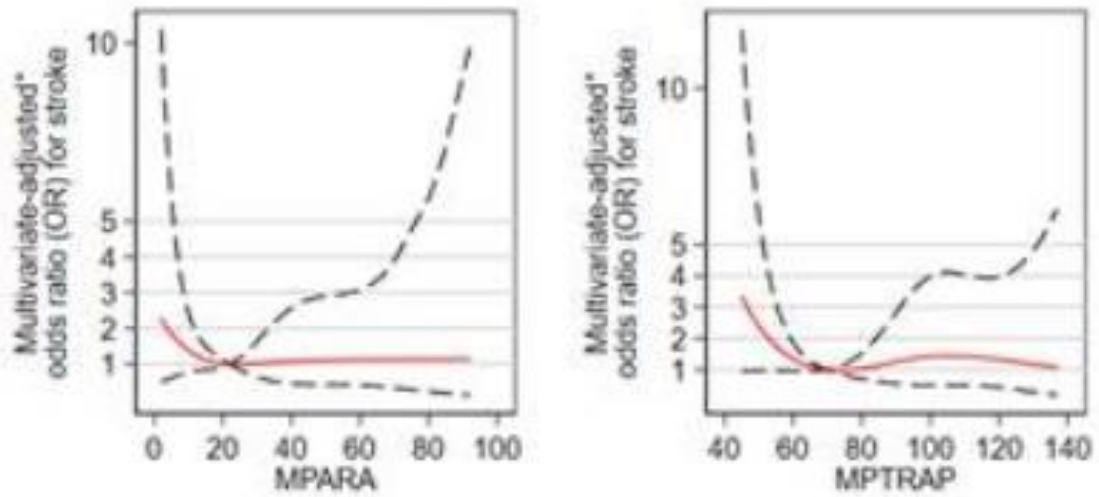


Abbildung 12: Die Ergebnisse der Binominalen Regressionsanalyse für die Variablen MPARA und MPTRAP in RCS dargestellt.

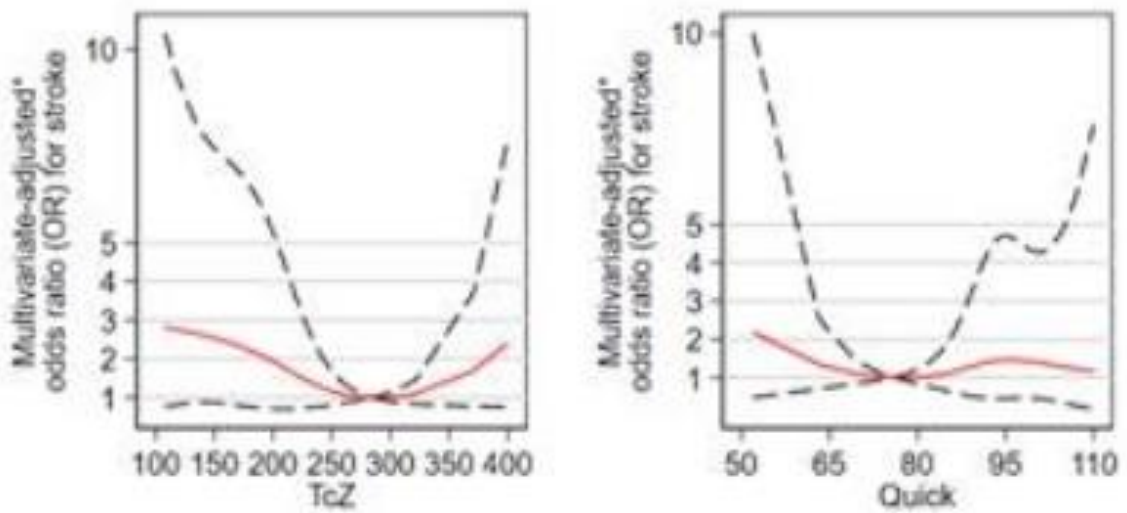


Abbildung 13: Die Ergebnisse der Binominalen Regressionsanalyse für die Variablen TcZ und Quick in RCS dargestellt.

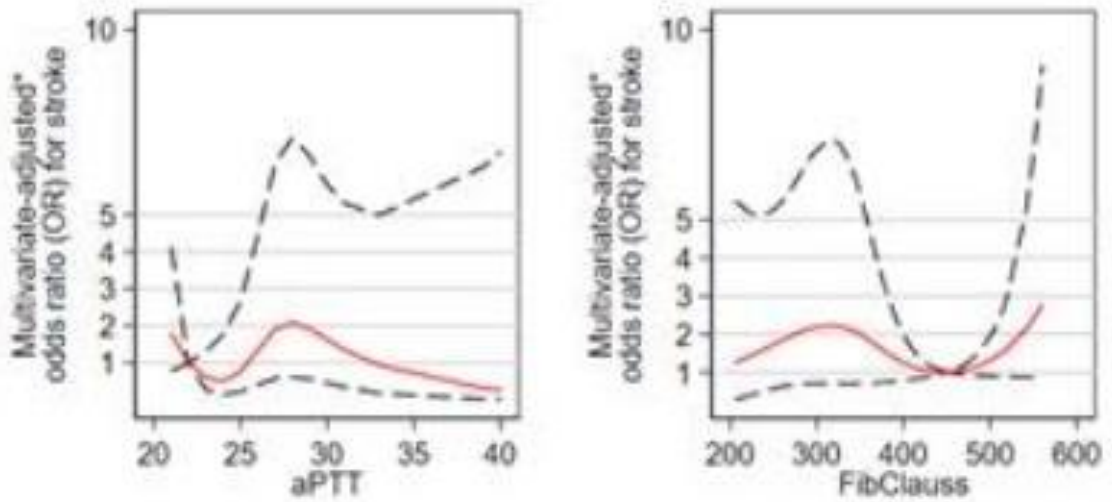


Abbildung 14: Die Ergebnisse der Binominalen Regressionsanalyse für die Variablen aPTT und FibClaus in RCS dargestellt.

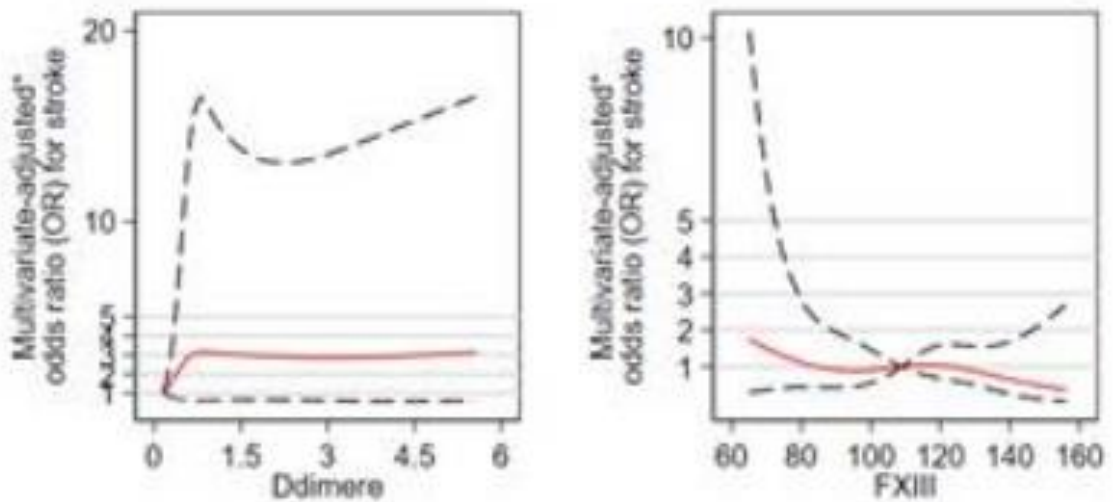


Abbildung 15: Die Ergebnisse der Binominalen Regressionsanalyse für die Variablen D-Dimere und FXIII in RCS dargestellt.

3.4. Score-System nach Odds-Ratio

Die untersuchten Parameter sind in der folgenden Tabelle mit Grenzwerten und einem empirischen Risikoscore dargestellt. Dabei bilden sich die Scorepunkte wenn $OR < 1 = 0$ Punkte, $1 < OR < 2 = 1$ Punkt, $2 < OR < 3 = 2$ Punkte, etc.

Erstmessung	Schlaganfall-Risiko steigt exponentiell	Empirisches Risikoscore (Punkte)
FIBTEMA10	<25 und >26	2
EXTEMCT	>73	0
INTEMCT	161 bis 179	0
MPADP	<25	2
MPARA	<15	1
MPTRAP	<65	2
TcZ	<254 und >322	1
Quick	<69 (Und >85)	1
aPTT	26 bis 31	1
FibClauss	<415 und >480	2
Ddimere	>0.18	2
FXIII	<80	0

Bei diesem *Score*-System kann man die Parameter, welche einen *Score*-Wert von 0 haben, außer Betracht lassen. Daraus ergibt sich die folgende Tabelle:

Parameter	Schlaganfall-Risiko steigt exponentiell	Empirisches Risikoscore (Punkte)
FIBTEMA10	<25 und >26	2
MPADP	<25	2
MPARA	<15	1
MPTRAP	<65	2
TcZ	<254 und >322	1
Quick	<69 (Und >85)	1
aPTT	26 bis 31	1
FibClauss	<415 und >480	2
Ddimere	>0.18	2
		Max. 14

Bei einem *Score* von $\geq 3/14$ steigt das Risiko für einen Schlaganfall signifikant.

4. Diskussion

Mit unserer Analyse konnten wir zeigen, dass es verschiedene Prädiktoren für einen perioperativen Schlaganfall bei kardiochirurgischen Operationen gibt. Das von uns erstellte *Score*-System zeigt dabei die Signifikanz einzelner Variablen. Da es bei einem *Score*-Wert von ≥ 3 von insgesamt 14 möglichen Punkten einen signifikanten Anstieg des Risikos für einen perioperativen Schlaganfall gibt, kann man daraus schließen, dass die Variablen, welche einen *Score*-Wert von 2 haben als Prädiktor besser geeignet sind. Zu diesen Prädiktoren mit einem höheren *Score*-Wert gehören die FIBTEMA10, die MPADP, MPTRAP, FibClauss und D-Dimere.

Die Studie [*Intrinsic Coagulation Pathway, History of Headache, and Risk of Ischemic Stroke*] untersucht die Zusammenhänge zwischen dem *intrinsischen* Gerinnungsweg, Kopfschmerzen und ischämischen Schlaganfällen.³⁹

Es wurden Patienten aus der *RATIO*-Studie⁴⁰ untersucht. Die Population beinhaltet Frauen unter 50 Jahren mit Schlaganfällen und einer gesunden Kontrollgruppe. Es ist eine niederländische, populationsbasierte *Case-Control* Studie.⁴⁰

Zusätzlich wurde hier eine weitere Gruppe definiert anhand der Anamnese, welche Kopfschmerzen haben. Denn Migräne zeigt eine Erhöhung des Risikos für Schlaganfälle, wobei dies am ehesten multifaktoriell zu sein scheint und vermehrt bei jungen Frauen beobachtet wird.^{41–45}

Bei allen Patienten wurden *intrinsische* Gerinnungsfaktoren in Konzentration und Aktivität bestimmt.³⁹

Es zeigte sich bei der Kombination von Kopfschmerzen und erhöhten *intrinsischen* Risikofaktoren eine Erhöhung des Risikos für einen Schlaganfall. Einzeln war der Effekt nicht so hoch wie in Kombination. (OR FXI: 1,7 95% CI, 1.0–2.9; OR Kopfschmerzen: 2.0, 95% CI, 1.1–3.7; Kombination: 5.2, 95% CI, 2.3–11.6).³⁹

Verglichen mit unserer Studie konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem *intrinsischen* Gerinnungsweg und dem Schlaganfall darstellen. Das könnte daran liegen, dass wir die Werte vor dem Ereignis Schlaganfall erhoben haben, während in der o.g. Studie die Werte 3 Monate nach dem Schlaganfall erhoben wurden. Dies zeigt, dass der *intrinsische* Gerinnungsweg für die Risikoeinschätzung eines Schlaganfalls zwar ungeeignet scheint, jedoch bei der Pathophysiologie nach erleidetem Schlaganfall eine Rolle spielt.

Der Koagulationsfaktor FXIII ist assoziiert mit einem Schlaganfall. Dabei kann eine verminderte FXIII Aktivierung das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall erhöhen und auch erniedrigen, wobei hier weitere Faktoren berücksichtigt werden müssen.⁴⁶

Dabei gibt es verschiedene Allele, welche die FXIII Aktivität beeinflussen. Eines dieser Allele ist das Tyr204Phe-Allel, welches eine Verringerung der FXIII Aktivität verursacht.^{47,48}

Dieses Allel zeigte bei Expression ein ca. 9-fach erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall.⁴⁹ Der homozygote Phänotyp zeigte eine 77-fache Erhöhung des Risikos, während der heterozygote Phänotyp eine 8-fache Erhöhung des Schlaganfallrisikos hervorruft.⁴⁹

In unserer Studie zeigte sich hier jedoch keine Relevanz. Das könnte daran liegen, dass in der zuvor genannten Studie andere relevante Gerinnungsparameter wie Fibrinogen, Thrombin, Prothrombin und Fibronectin⁵⁰⁻⁵² nicht berücksichtigt wurden und die Untersuchung lediglich junge Frauen im Alter zwischen 18 und 49 Jahren beinhaltete.⁴⁹ Wir konnten nämlich auch eine Assoziation zwischen dem Fibrinogen und dem Endpunkt *Stroke* feststellen. Genau wie folgende Studie: [*The role of fibrinogen in acute ischaemic stroke*].⁵³

Diese Studie möchte die Assoziationen zwischen Fibrinogen und ischämischen Schlaganfall, zerebraler Ischämie und der klinischen Evaluation von Schlaganfällen untersuchen.⁵³

Die Studie untersuchte 153 Patienten in 2 Gruppen aufgeteilt: Patienten mit akutem Schlaganfall und Patienten mit Risikofaktoren aber ohne Schlaganfall. Dabei wurden die Serumkonzentrationen von Fibrinogen untersucht.⁵³

Die Ergebnisse zeigten eine erhöhte Serumkonzentration des Fibrinogens bei ischämischen Schlaganfällen. Dabei war innerhalb der Schlaganfallgruppe die Konzentration bei atherosklerotisch bedingten Schlaganfällen und bei Schlaganfällen mit unbekannter Ätiologie höher als bei allen anderen Schlaganfallarten.⁵³

Ein Zusammenhang zwischen Fibrinogen und neurologischer Defizite ohne Schlaganfall konnte nicht beobachtet werden.⁵³

Auch konnte ein Zusammenhang zwischen der Fibrinogenkonzentration und CT-morphologisch gesicherten ischämischen Läsionen festgestellt werden.⁵³

Das deckt sich mit unseren Ergebnissen, in denen Fibrinogen ein signifikanter Prädiktor für den Schlaganfall darstellt.

Die Studie [*Platelet function suggests cardioembolic aetiology in cryptogenic stroke*] untersucht die Plättchenantwort bei Schlaganfällen unklarer Genese und bei kardioembolischen Schlaganfällen.⁵⁴

Diese wurden mit einer gematchten gesunden Kontrollgruppe verglichen. Schlaganfälle unklarer Genese machen 15-40% aller Schlaganfälle aus.^{55,56}

Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, zeigten sowohl die Schlaganfälle unklarer Genese als auch die kardioembolischen Schlaganfälle eine signifikante Erhöhung der Plättchenantwort. Dies zeigt, dass bei der Pathogenese des Schlaganfalls die Thrombozytenaggregation eine wichtige Rolle spielt.⁵⁴

Die Studie [*Effect of chronic antiplatelet treatment on platelet activating factor-induced platelet activity in stroke*]⁵⁷ zeigt, dass bei Dauertherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern die TRAP-induzierte Thrombozytenaggregation nicht gehemmt wird. Es wird der Ausblick gegeben, dass es mit einer selektiven TRAP-induzierten Thrombozytenaggregationshemmung eine bessere Prophylaxe für Schlaganfälle darstellen könnte.⁵⁷

In unserer Analyse konnten wir zeigen, dass die MPADP und MPTRAP ein guter Prädiktor für einen Schlaganfall darstellt. Dies deckt sich auch mit den zuvor genannten Ergebnissen. Auch konnten wir so die These stützen, dass man mit der selektiven TRAP-induzierten Thrombozytenaggregationshemmung eine bessere Prophylaxe für Schlaganfälle machen könnte.

In einer Studie der „*Universitas Indonesia-Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia*“ von 2022 wurde bei 33 COVID-19 Patienten mit akutem Schlaganfall die Blutgerinnung während des Aufenthalts untersucht.²¹

Auch hier wurden verschiedene Parameter untersucht, es zeigte sich jedoch bei den D-Dimeren eine Signifikanz für den *Outcome*. So wurde in dieser Studie der D-Dimer-Wert als ein Prädiktor für ein schlechtes *Outcome* bei Patienten mit akutem Schlaganfall bewertet.²¹

Dabei waren sowohl die initialen D-Dimer-Werte als auch die höchsten Werte während des Aufenthalts signifikant höher.²¹

Mögliche Schwachpunkte dieser Studie sind unter anderem die geringe Fallzahl. Auch wurde bei den Patienten nicht zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen unterschieden.²¹

Aber auch in dieser Studie wurde lediglich die Mortalität bei akuten Schlaganfällen in COVID-19 Patienten als Endpunkt untersucht. Auch die Studie [*Changes of coagulation*

function and risk of stroke in patients with COVID-19] ⁵⁸ zeigt die Untersuchung bei COVID-19 Patienten mit dem Endpunkt Mortalität unter Berücksichtigung verschiedener Parameter.

Unsere Studie zeigt hier die Untersuchung auf den Schlaganfall mit möglichen Risikoprädiktoren für diesen Endpunkt. Da wir im Rahmen des *Patient-Blood-Management* präoperative Werte - und somit auch prä-Schlaganfall Werte – haben, können wir im retrospektiven Design mit Hilfe des *Propensity-Score Matching* eine gute Aussage über die Prädiktoren für den Endpunkt *Stroke* stellen. Mit unserem *Score-System* haben wir eine Möglichkeit diese Analyse in die Klinik zu übertragen.

Mögliche Schwachpunkte unserer Analyse sind die geringen Fallzahlen. Die Ergebnisse sind jedoch durch das *Propensity-Score Matching* robust gegenüber großen Schwankungen. Eine weitere Schwachstelle könnte, die nicht Berücksichtigung und Erfassung von Risikofaktoren darstellen, welche uns zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt sind.

Da es aktuell keine Studienlage gibt, welche sich mit den Gerinnungswerten vor dem Schlaganfall beschäftigen, haben wir mit unserer Studie eine neue Richtung in der Risikoeinschätzung für Schlaganfälle eingeschlagen.

Diese Risikoeinschätzung ist allein mit den Laborparametern möglich, unabhängig von klinischen Risikofaktoren wie das Alter, das Geschlecht, Vorerkrankungen wie Vorhofflimmern, cAVK, bereits erleidete Schlaganfälle und die Art des Eingriffs.

Damit ist es möglich standardisierte Scores zu erstellen, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen perioperativen Schlaganfall zu selektieren.

Für die weitere Forschung ist es notwendig diese Ergebnisse mit einer größeren Fallzahl zu festigen.

Auch besteht die Frage der klinischen Relevanz dieser Ergebnisse. Zunächst ist es möglich das Risiko für einen perioperativen Schlaganfall einzuschätzen.

In weiteren Untersuchungen müsste man herausfinden, ob man das Risiko für perioperative Schlaganfälle senken kann, indem man präoperativ die oben aufgeführten Risikoparameter so beeinflusst, dass der Risikoscore minimal ausfällt.

Dazu ist eine multizentrische prospektive Studie notwendig, um bei dem seltenen *Outcome* „*Stroke*“ eine ausreichende Fallzahl zu erreichen.

5. Literaturverzeichnis

1. Jelkmann W. Blut. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, eds. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Springer; 2011:477-502. doi:10.1007/978-3-642-01651-6_23
2. Joachim Rassow, Karin Hauser, Rainer Deutzmann, Roland Netzker E. Duale Reihe Biochemie, Blutstillung und Blutgerinnung. In: *Duale Reihe Biochemie*. 3. Auflage. Thieme. Accessed June 9, 2024. https://eref.thieme.de/ebooks/1232218?fromSearch=true&context=search#/e-book_1232218_SL53199625
3. George D, Erkan D. Antiphospholipid Syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52(2):115-125. doi:10.1016/j.pcad.2009.06.005
4. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res J Lab Clin Med*. 2020;225:70-81. doi:10.1016/j.trsl.2020.04.006
5. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood*. 2013;122(20):3415-3422. doi:10.1182/blood-2013-05-427708
6. Sobczak AIS, Stewart AJ. Coagulatory Defects in Type-1 and Type-2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6345. doi:10.3390/ijms20246345
7. Gaber Y, Siemens HJ, Schmeller W. [Increased prevalence of APC-resistance (factor V Leiden mutation) in patients with postthrombotic syndrome]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 2000;51(8):590-592. doi:10.1007/s001050051176
8. Kumar A, Misra S, Sagar R, et al. Relationship between Factor V Leiden Gene Variant and Risk of Ischemic Stroke: A Case-Control Study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017;20(3):284-288. doi:10.4103/aian.AIAN_31_17
9. Papaian LP, Kobilianskaia VA, Sheřidina AM, et al. [Changes in hemostasis system in patients with hereditary thrombophilia caused by mutation of blood coagulation factor V (factor V Leiden)]. *Ter Arkh*. 2001;73(7):47-51.
10. Desai N, Schofield N, Richards T. Perioperative Patient Blood Management to Improve Outcomes. *Anesth Analg*. 2018;127(5):1211-1220. doi:10.1213/ANE.0000000000002549
11. Albert A, Petrov G, Dittberner J, et al. The Impact of Intraoperative Patient Blood Management on Quality Development in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(10):2655-2663. doi:10.1053/j.jvca.2020.04.025
12. Likosky DS, Marrin CAS, Caplan LR, et al. Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery. *Stroke*. 2003;34(12):2830-2834. doi:10.1161/01.STR.0000098650.12386.B3

13. Limburg M, Wijdicks EF, Li H. Ischemic stroke after surgical procedures: clinical features, neuroimaging, and risk factors. *Neurology*. 1998;50(4):895-901. doi:10.1212/wnl.50.4.895
14. Restrepo L, Wityk RJ, Grega MA, et al. Diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging of the brain before and after coronary artery bypass grafting surgery. *Stroke*. 2002;33(12):2909-2915. doi:10.1161/01.str.0000040408.75704.15
15. Pai SL, Wang RD, Aniskevich S. Perioperative stroke: incidence, etiologic factors, and prevention. *Minerva Anestesiol*. 2017;83(11):1178-1189. doi:10.23736/S0375-9393.17.11976-0
16. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician*. 2015;91(8):528-536.
17. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-2089. doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca
18. Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations. *Stroke*. 2012;43(12):3161-3167. doi:10.1161/STROKEAHA.112.665760
19. Schürmann K, Nikoubashman O, Falkenburger B, et al. Risk profile and treatment options of acute ischemic in-hospital stroke. *J Neurol*. 2016;263(3):550-557. doi:10.1007/s00415-015-8010-2
20. Gross H, Williams KP, Sung G. Emergency Neurological Life Support: Acute Ischemic Stroke. *Neurocrit Care*. 2015;23 Suppl 2:S94-102. doi:10.1007/s12028-015-0159-0
21. Rasyid A, Riyanto DL, Harris S, et al. Association of coagulation factors profile with clinical outcome in patient with COVID-19 and acute stroke: A second wave cohort study. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2022;82(4):371-377. doi:10.3233/CH-221546
22. Goldfarb M, Drudi L, Almohammadi M, et al. Outcome Reporting in Cardiac Surgery Trials: Systematic Review and Critical Appraisal. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002204. doi:10.1161/JAHA.115.002204
23. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivar Behav Res*. 2011;46(3):399-424. doi:10.1080/00273171.2011.568786

24. Grünwald R. Propensity Score Matching | NOVUSTAT. Statistik Service. Published August 19, 2019. Accessed May 3, 2024. <https://novustat.com/statistik-blog/propensity-score-matching.html>
25. Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41-55. doi:10.2307/2335942
26. Hemmerich WA. Einführung in die binomiale logistische Regression mit SPSS | StatistikGuru.de. Accessed May 3, 2024. <https://statistikguru.de/spss/binomiale-logistische-regression/einfuehrung-2.html>
27. Hemmerich WA. Binomiale logistische Regression: Voraussetzungen | StatistikGuru.de. Accessed May 3, 2024. <https://statistikguru.de/spss/binomiale-logistische-regression/voraussetzungen-12.html>
28. Lusa L, Ahlin Č. Restricted cubic splines for modelling periodic data. *PLOS ONE*. 2020;15(10):e0241364. doi:10.1371/journal.pone.0241364
29. ROC-Kurve - Einfach erklärt - DATAtab. Accessed May 3, 2024. <https://datatab.de/tutorial/roc-kurve>
30. Mittelwert und arithmetisches Mittel - Statista Definition. Statista Lexikon. Accessed May 4, 2024. https://de.statista.com/statistik/lexikon/definition/91/mittelwert_und_arithmetisches_mittel/
31. Median - Statista Definition. Statista Lexikon. Accessed May 4, 2024. <https://de.statista.com/statistik/lexikon/definition/85/median/>
32. Standardabweichung - Statista Definition. Statista Lexikon. Accessed May 4, 2024. <https://de.statista.com/statistik/lexikon/definition/126/standardabweichung/>
33. Interquartilabstand. Statistik Service. Accessed May 4, 2024. <https://novustat.com/statistik-glossar/interquartilabstand.html>
34. t-Test, Chi-Quadrat, ANOVA, Regression, Korrelation... Accessed May 3, 2024. <https://datatab.de/tutorial/chi-quadrat>
35. Exakter Fisher-Test - Statistik Wiki Ratgeber Lexikon. Statistik Nachhilfe Ratgeber. Accessed May 3, 2024. <https://www.statistik-nachhilfe.de/ratgeber/statistik/induktive-statistik/signifikanztests-hypothesentests/pruefung-auf-unabhaengigkeit/exakter-fisher-test>
36. Fisher-Test. Accessed May 3, 2024. <https://www.faes.de/Basis/Basis-Lexikon/Basis-Lexikon-Fisher-Test/basis-lexikon-fisher-test.html>

37. t-Test, Chi-Quadrat, ANOVA, Regression, Korrelation... Accessed May 3, 2024. <https://datatab.de/tutorial/t-test>
38. t-Test, Chi-Quadrat, ANOVA, Regression, Korrelation... Accessed May 3, 2024. <https://datatab.de/tutorial/mann-whitney-u-test>
39. van Os HJA, Wermer MJH, Rosendaal FR, Govers-Riemslog JW, Algra A, Siegerink BS. Intrinsic Coagulation Pathway, History of Headache, and Risk of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50(8):2181-2186. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023124
40. Siegerink B, Govers-Riemslog JWP, Rosendaal FR, Ten Cate H, Algra A. Intrinsic coagulation activation and the risk of arterial thrombosis in young women: results from the Risk of Arterial Thrombosis in relation to Oral contraceptives (RATIO) case-control study. *Circulation*. 2010;122(18):1854-1861. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943738
41. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia Int J Headache*. 2007;27(3):193-210. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x
42. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2006;296(3):283-291. doi:10.1001/jama.296.3.283
43. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3914. doi:10.1136/bmj.b3914
44. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010;123(7):612-624. doi:10.1016/j.amjmed.2009.12.021
45. Stang PE, Carson AP, Rose KM, et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*. 2005;64(9):1573-1577. doi:10.1212/01.WNL.0000158326.31368.04
46. Elbaz A, Poirier O, Canaple S, Chédru F, Cambien F, Amarenco P. The association between the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene and brain infarction. *Blood*. 2000;95(2):586-591.
47. Gallivan L, Markham AF, Anwar R. The Leu564 factor XIII A variant results in significantly lower plasma factor XIII levels than the Pro564 variant. *Thromb Haemost*. 1999;82(4):1368-1370.
48. Anwar R, Gallivan L, Edmonds SD, Markham AF. Genotype/phenotype correlations for coagulation factor XIII: specific normal polymorphisms are associated with high or low factor XIII specific activity. *Blood*. 1999;93(3):897-905.

49. Dm P, Aj S, Fr R, Y van der G, A A. Coagulation factor XIII gene variation, oral contraceptives, and risk of ischemic stroke. *Blood*. 2008;111(3). doi:10.1182/blood-2007-08-110254
50. Scott EM, Ariëns RAS, Grant PJ. Genetic and environmental determinants of fibrin structure and function: relevance to clinical disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(9):1558-1566. doi:10.1161/01.ATV.0000136649.83297.bf
51. Lim BCB, Ariëns RAS, Carter AM, Weisel JW, Grant PJ. Genetic regulation of fibrin structure and function: complex gene-environment interactions may modulate vascular risk. *Lancet Lond Engl*. 2003;361(9367):1424-1431. doi:10.1016/S0140-6736(03)13135-2
52. Kobbervig C, Williams E. FXIII polymorphisms, fibrin clot structure and thrombotic risk. *Biophys Chem*. 2004;112(2-3):223-228. doi:10.1016/j.bpc.2004.07.023
53. Peycheva M, Deneva T, Zahariev Z. The role of fibrinogen in acute ischaemic stroke. *Neurol Neurochir Pol*. 2021;55(1):74-80. doi:10.5603/PJNNS.a2020.0094
54. Dev P, Ekhlak M, Dash D, Pathak A. Platelet function suggests cardioembolic aetiology in cryptogenic stroke. *Sci Rep*. 2023;13(1):7615. doi:10.1038/s41598-023-32143-0
55. Zhang C, Kasner S. Diagnosis, prognosis, and management of cryptogenic stroke. *F1000Research*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-168. doi:10.12688/f1000research.7384.1
56. Llombart V, Antolin-Fontes A, Bustamante A, et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis. *Stroke*. 2015;46(5):1187-1195. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008311
57. Han E, Joseph R, Grunfeld S, Welch KM. [Effect of chronic antiplatelet treatment on platelet activating factor-induced platelet activity in stroke]. *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi*. 1991;24(1):21-23, 61.
58. Qiu F, Wu Y, Zhang A, et al. Changes of coagulation function and risk of stroke in patients with COVID-19. *Brain Behav*. 2021;11(6):e02185. doi:10.1002/brb3.2185

6. Anhänge

Tabelle 1

GESCHLECHT	
1	Mann
2	Frau
AUFNNYHAERWEITERTKLAPPEN	
1	NYHA I
2	NYHA II
3	NYHA III
4	NYHA IV
ANGINAPECTOR	
0	Nein
1	CCS I
2	CCS II
3	CCS III
4	CCS IV
AUFNBEFUNDINFARKT	
0	Nein
1	ja, letzter innerhalb der letzten 48 Stunden
2	ja, letzter innerhalb der letzten 21 Tage
3	ja, letzter länger als 21 Tage, weniger als 91 Tage zurück
4	ja, letzter länger als 91 Tage zurück
8	ja, letzter Zeitpunkt unbekannt
9	Unbekannt
AUFNBEFUNDSCHOCKKARDIOGEN; AUFNBEFUNDREANIMATION	
0	Nein
1	ja, letzter innerhalb der letzten 48 Stunden
2	ja, letzter innerhalb der letzten 21 Tage
3	ja, letzter länger als 21 Tage
AUFNRHYTHMUS	
1	Sinusrythmus
2	Vorhofflimmern
8	anderer Rhythmus
9	Unbekannt
AUFNBEFUNDSMTRAEGER	
0	Nein

1	Ja
2	???
ASA	
1	normaler, ansonsten gesunder Patient
2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung und Leistungseinschränkung
4	Patient mit inaktivierender (schwerer) Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist
5	moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
LVEF	
1	schlechter oder <30%
2	mittel oder 30-50%
3	gut oder >50%
KOROANGBEFUND	
0	keine KHK
1	1-Gefäßerkrankung
2	2-Gefäßerkrankung
3	3-Gefäßerkrankung
INFEKTIONAKUTHCH_1; INFEKTIONAKUTHCH_2	
0	keine Infektion
1	Mediastinitis
2	Bakteriämie
3	Broncho-pulmonale Infektion
4	Oto-laryngologische Infektion
5	floride Endokarditis
6	Peritonitis
7	Wundinfektion, Thorax
8	Pleuraempyem
9	Venenkatheterinfektion
10	Harnwegsinfektion
11	Wundinfektion, untere Extremitäten
12	HIV-Infektion
13	Hepatitis B oder C
18	Andere Wundinfektion
88	Sonstige Infektion
LUNGENERKRANKUNGEN	
0	Nein
1	ja, COPD mit Dauermedikation

2	ja, COPD ohne Dauermedikation
8	ja, andere Lungenerkrankungen
9	Unbekannt
NEUROLOGISCHEERKRANKUNGEN	
0	Nein
1	ja, ZNS, zerebrovaskulär (Blutungen, Ischämie)
2	ja, ZNS, andere
3	ja, peripher
4	ja, Kombination
9	unbekannt
PRAENIEREERSATZTH	
0	nein
1	akut
2	chronisch
POSTOPLWCARDIACOUTPUT	
0	nein
1	ja, konservativ therapiert
2	IABP
3	andere mechanische Kreislaufunterstützung
POSTOPINSUFFIZIENZRESP	
0	nein
1	ja, mit forcierter Atemtherapie
2	Reintubation
3	Tracheotomie
CEREBROEREIGNIS_Verlauf	
1	Minor = reversible Symptome
2	Progressive = teils reversible Symptome
3	Completed = irreversible Symptome
CEREBROEREIGNIS_Onset	
1	Early
2	Delayed
CEREBROEREIGNIS_CCT_Art	
1	Ischämisch
2	Hämorrhagisch
CEREBROEREIGNIS_CCT_Lesions_History	
1	neue Läsion(en)
2	alte Läsion(en)

3	Mixed
CEREBROEREIGNIS_CCT_Versorgungsgebiet	
1	A. cerebri anterior
2	A. cerebri medialis
3	A. cerebri posterior
4	A. basilaris
5	A. carotis interna
6	A. vertebralis
7	A. choroidea anterior
CEREBROEREIGNIS_CCT_Etiology	
1	Teritorial
2	Lakunär
3	Mixed
CEREBROEREIGNIS_CCT_Lokalisation	
1	Monofokal
2	Multifokal
CEREBROEREIGNISDAUER	
1	bis einschl. 24 Stunden
2	mehr als 24 Stunden bis einschl. 72 Stunden
3	über 72 Stunden
RANKINENTL	
0	kein neurologisches Defizit nachweisbar
1	Apoplex mit funktionell irrelevantem neurologischen Defizit
2	leichter Apoplex mit funktionell geringgradigem Defizit und/oder leichter Aphasie
3	mittelschwerer Apoplex mit deutlichem Defizit mit erhaltener Gefähigkeit und/oder mittelschwerer Aphasie
4	schwerer Apoplex, Gehen nur mit Hilfe möglich und/oder komplette Aphasie
5	invalidisierender Apoplex: Patient ist bettlägrig bzw. rollstuhlpflichtig
6	Apoplex mit tödlichem Ausgang
POSTOPPSYCHOSYNDROM	
0	nein
1	ja, flüchtig, ohne Therapie
2	ja, therapierelevant, mit Therapie
POSTNIEREERSATZTH	
0	nein
1	akut

2	chronisch
ENTLASSRHYTHMUS	
1	Sinusrythmus
2	Vorhofflimmern
7	???
8	anderer Rhythmus
ENTLASSMTRAEGER	
0	nein
1	Schrittmacher
2	Defibrillator
ENTLGRUND	
1	regulär beendet
2	nachstationäre Behandlung vorgesehen
3	aus sonstigen Gründen
4	gegen ärztlichen Rat
5	Zuständigkeitswechsel des Kostenträgers
6	Verlegung
7	Tod
8	Verlegung nach Paragraph 14
9	in Rehabilitationseinrichtung
10	in Pflegeeinrichtung
11	in Hospiz
12	interne Verlegung
13	externe Verlegung
14	aus sonstigen Gründen, mit nachstationärer Behandlung
15	gegen ärztlichen Rat
16	externe Verlegung (Wechsel BpflV/KHEntG)
17	interne Verlegung (Wechsel BpflV/KHEntG)
18	Rückverlegung
19	Wiederaufnahme mit Neueinstufung
20	Wiederaufnahme mit Neueinstufung wegen Komplikation
21	Wiederaufnahme
22	Fallabschluss (interne Verlegung) bei Wechsel zwischen voll- und teilstationärer Behandlung
AORTENKLAPPE	
0	nein
1	ja, konventionell chirurgisch
2	ja, kathetergestützt endovaskulär
3	ja, kathetergestützt transapikal
DRINGLICHKEIT	

1	elektiv
2	dringlich
3	Notfall
4	Notfall (Reanimation/ ultima ratio)
KREISLAUFUNTERSTUETZUNG	
0	nein
1	ja, IABP
2	ja, andere
PRAEOPCDC	
1	aseptische Eingriffe
2	bedingt aseptische Eingriffe
3	kontaminierte Eingriffe
4	septische Eingriffe
OPVORGEHENHLM	
1	mit HLM
2	ohne HLM
3	Umstieg von OP ohne HLM auf OP mit HLM
ZUGANGHCH	
1	konventionelle Sterotomie
2	andere
TEA	
0	nein
1	ja, links
2	rechts
3	beidseitig
AKEINGRIFF	
11	Ersatz der nativen Klappe durch mechanische Klappe
12	Ersatz der nativen Klappe durch Bioklappe
18	Ersatz der nativen Klappe durch eine andere Klappe
21	Ersatz einer mechanischen Klappe durch eine mechanische Klappe
22	Ersatz einer mechanischen Klappe durch eine Bioklappe
28	Ersatz einer mechanischen Klappe durch eine andere Klappe
31	Ersatz einer Bioklappe durch eine mechanische Klappe
32	Ersatz einer Bioklappe durch eine Bioklappe
38	Ersatz einer Bioklappe durch eine andere Klappe
41	offene Exploration der Klappe ohne Korrektur
42	Spaltung der Klappe und Rekonstruktion
43	Entkalkung
44	Prothesenfixation

45	Prothesenreinigung (Thrombenentfernung)
51	isolierte Sprengung der Klappe
52	isolierte Rekonstruktion mit Implantat
53	isolierte Rekonstuktion ohne Implantat
RETHORAKOTOMIEGRUND_1; RETHORAKOTOMIEGRUND_2; RETHORAKOTOMIEGRUND_3; RETHORAKOTOMIEGRUND_4	
0	keine Rethorakotomie/kein weiterer Grund
1	Blutung/Hämatom
2	Low Cardiac Output
3	Tamponade
4	Graftprobleme, Ischämie
5	Wundinfektion, Mediastinitis
6	Dissektion
7	Prothesendysfunktion
8	instabiles Sternum
9	Chylohorax
10	
88	anderer Grund
99	
POSTOPMOBILISATION	
0	Patient ist/wurde nicht mobilisiert
1	Aufstehen am 1. postoperativen Tag
2	Aufstehen am 2. postoperativen Tag
3	Aufstehen am 3. postoperativen Tag oder später
9	nicht beurteilbar
AUFNBEFUNDBEATMUNG; AUFNBEFUNDHYPERTONIEPULMONAL; KHK; HAUPTSTAMMSTENOSE; PCIHCH; AKUTINFEKT; AVK; AVKPERIPHER; AVKHIRNVERSORGEND; AVKAORTENANEURYSMA; AVKSONSTIGE; MEDIASTINITIS; POSTOPREANIMATION; MYOKARDINFARKT; CEREBROEREIGNIS; POSTOPNIERENOHNEVORHERIGEBEHANDLUNG; POSTOPTRHOMBOZYTENKONZENTRAT; Tod; KORONARCHIRURGIE; ACB; AKE; ACB_AKE; HERZOPSONSTIGE; NITRATEIV; TROPONIN; INOTROPEIV; GRAFTSVENE; GRAFTSITALINKS; GRAFTSITARECHTS; GRAFTSARTERIARADIALIS; GRAFTSSONSTIGE; VERSORGLADAESTE; VERSORGRCAAESTE; VERSORGRCAESTE; VERSORGKORONAREINGRIFFANDERER; AORTENKLAPPENSTENOSE; AKINSUFFIZIENZ;	
0	nein
1	ja