

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen

eingereicht von Prof. Dr. med. P. Kermer

Risikoprädiktion für sehr frühen Reinfarkt, Tod und Progression nach ischämischem Schlaganfall

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Ilko Maier

aus

Aurich

Göttingen 2013

Diese Dissertation wurde erstellt von 2010 bis 2013 im Klinikum Emden und an der Medizinischen Fakultät Göttingen unter der Betreuung von Prof. Dr. med. P. Kermer.

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Kermer

II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. rer. nat. R. Hilgers

III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. dent. R. Mausberg

Tag der mündlichen Prüfung: 20.01.2014

Inhalt

1. Einleitung	1
2. Methoden	4
2.1. Patientenpopulation und Studiendesign	4
2.2 Prognosescores	5
2.2.1 Essen Stroke Risk Score (ESRS)	5
2.2.2 ABCD²	6
2.2.3 Recurrence Risk Estimator at 90 days (RRE-90)	6
2.3 Statistische Analyse	6
3. Ergebnisse und Diskussion	7
3.1 Der Essen Stroke Risk Score hat prädiktiven Wert für den Tod nach postischämischer Akutphase	7
3.2 Der ABCD²-Score hat prädiktiven Wert für den Tod und die Progression nach ischämischem Schlaganfall	8
3.3 Der Recurrence Risk Estimator at 90 days ist prädiktiv für das Rezidiv, den Tod und die Progression nach ischämischem Schlaganfall	10
3.4 Schlaganfallscores zeigen besseren prädiktiven Wert bei Patienten ohne Thrombolyse-Therapie	12
4. Zusammenfassung	14
5. Literatur	15
6. Publikation	19
Risk prediction of very early recurrence, death and progression after acute ischaemic stroke.	

1. Einleitung

Unter einem ischämischen Schlaganfall versteht man eine akut einsetzende neurologische Störung, welche durch eine zentralnervöse Durchblutungsstörung verursacht wird. Durch die Minderversorgung des Hirngewebes mit Sauerstoff und Glukose kommt es zunächst zum Funktionsausfall, später zu einer Hirnparenchymnekrose, die als Hirninfarkt bezeichnet wird. Der ischämische Schlaganfall ist aufgrund der mangelnden Ischämietoleranz des Gehirns und möglicher lebensbedrohlicher Komplikationen als Notfall anzusehen und muss in spezialisierten Einrichtungen unter zeitkritischen Vorgaben behandelt werden. Durch die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den Fachgebieten der Neurologie, Neuroradiologie und Neurochirurgie mit einer stetigen Weiterentwicklung von Versorgungsstrukturen und interventionellen Therapiekonzepten sind in den vergangenen 20 Jahren auf dem Gebiet der Versorgung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall beachtliche Fortschritte gemacht worden. Besonders hervorzuheben sei in dieser Hinsicht die Entwicklung der interventionellen Neuroradiologie, die mit Verfahren wie der endovaskulären Behandlung von Gefäßstenosen und lokaler Thrombolysetherapie das Spektrum der Behandlung des ischämischen Schlaganfalls maßgeblich erweitert hat. Trotzdem bleibt der ischämische Schlaganfall weiterhin die weltweit führende Ursache für eine verfrühte Behinderung und insgesamt die dritthäufigste Todesursache (Wolf et al. 1992). Es wurde gezeigt, dass die Versorgung des ischämischen Schlaganfalls und dessen sozioökonomische Folgen bis zu 4% der direkten Ausgaben des Gesundheitssystems ausmachen (Saka et al. 2009). Darüber hinaus konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die direkten und indirekten Versorgungskosten für den ischämischen Schlaganfall durch steigende Lebenserwartung und den anhaltenden demographischen Wandel kontinuierlich ansteigen (Dewey et al. 2001, Smith et al. 2013). In der prospektiven, multizentrischen *Oxford Vascular Study*, in der die Epidemiologie zerebrovaskulärer Ereignisse in sämtlichen Stromgebieten des arteriellen Gefäßsystems untersucht wurde, konnte erstmals eine höhere Inzidenz von zerebrovaskulären Erkrankungen im Vergleich zu kardiovaskulären Erkrankungen in einer westlichen Population gezeigt werden (Rothwell et al. 2005 b). In der Zusammenschau all dieser Erkenntnisse ist zu vermuten, dass der ischämische Schlaganfall sowohl in sozioökonomischer Sicht als auch hinsichtlich der Versorgung und Therapie zunehmende Bedeutung erlangen wird.

Eine der bedeutendsten Innovationen der Schlaganfallversorgung ist die Etablierung von sog. Stroke Units, in denen Schlaganfallpatienten behandelt und überwacht werden und eine Ursachenabklärung vorgenommen wird. Diese spezialisierten Schlaganfallstationen sind

durch eine multidisziplinäre Versorgung gekennzeichnet, die sowohl in der Schlaganfalltherapie erfahrenes pflegerisches und ärztliches Fachpersonal als auch die Betreuung durch Physio-, Ergo- und Logotherapie umfassen. Die frühe Therapie und Einleitung einer Sekundärprävention auf einer Stroke Unit führt dabei zu einer signifikanten Senkung der Mortalität und Häufigkeit unterstützungsbedürftiger Behinderung nach ischämischem Schlaganfall (*Stroke Units Trialists' Collaboration* 2007). Dieser Effekt ist am ehesten der frühen Diagnose von häufigen Ursachen des ischämischen Schlaganfalls, wie der Diagnostizierung einer relevanten Gefäßstenose hirnversorgender Arterien oder eines Vorhofflimmerns mit kardialer Embolie, und der Einleitung einer medikamentösen Sekundärprophylaxe zuzuschreiben. Es wird empfohlen, Patienten auch in unklaren Fällen bei Verdacht auf einen Schlaganfall auf einer Stroke Unit aufzunehmen, da die hohe Anzahl potenziell betroffener Hirnareale viele verschiedene klinische Erscheinungsformen hervorrufen kann. Die Fülle an möglichen Ursachen des ischämischen Schlaganfalls und die hohe Anzahl klinisch möglicher Erscheinungsformen führen häufig zu Kapazitätsproblemen auf den spezialisierten Schlaganfallstationen, da diese nur über eine begrenzte Bettenkapazität mit kontinuierlicher Überwachung der Vitalparameter und mit wiederholter körperlicher Untersuchung durch in der Schlaganfalltherapie erfahrene Neurologen verfügen. Dieser Umstand tritt vor allem bei Schlaganfallstationen vom regionalen Versorgungstyp mit hohem Patientenaufkommen ein.

Die Ursachenabklärung und Einleitung einer medikamentösen Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall spielt insbesondere zur Prävention von frühen Reinfarkten eine bedeutsame Rolle. Es konnte gezeigt werden, dass Rezidive nach ischämischem Schlaganfall mit einer schlechten Prognose verbunden sind. So ist ein früher Reinfarkt mit einem längeren Krankenhausaufenthalt, schwereren neurologischen Defiziten und einer höheren Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Demenz verbunden (Sacco et al. 1989, Moroney et al. 1998, Pendlebury et al. 2009). Zur Verhinderung früher Reinfarkte, und der damit verbundenen hohen Versorgungskosten und sozioökonomischen Folgen, müssen Patienten mit ischämischem Schlaganfall schnellstmöglich einer ätiologischen Abklärung und Therapie zugeführt werden. In der täglichen klinischen Routine müssen dabei die Patienten mit einem hohen Risiko für diese Frührezidive verlässlich identifiziert werden können.

Ein Ansatz zur Lösung dieses Problems sind Prognosescores, die in großen epidemiologischen Studien entwickelt wurden. So konnte mittels des *Essen Stroke Risk Score* (ESRS), eines numerischen Scores, der auf kardiovaskulären Risikofaktoren basiert und retrospektiv aus der *Controlled Clopidogrel versus Aspirin Study in Patients at Risk of*

Ischemic Events (CAPRIE) entwickelt wurde, das 1-Jahres-Risiko des Reinfarkts nach ischämischem Schlaganfall vorhergesagt werden (*CAPRIE Steering Committee* 1996, Diener et al. 2005). Dagegen konnte eine andere große, prospektive Studie von Chandratheva et al. keinen prädiktiven Vorhersagewert des ESRS für frühe Reinfarkte nach 7 oder 90 Tagen nachweisen.

In derselben Studie zeigte der ebenfalls untersuchte ABCD²-Score einen moderaten Vorhersagewert für Frührezidive nach transient ischämischer Attacke (TIA), einer kurzzeitigen Durchblutungsstörung eines Hirnareals mit einer Symptombdauer unter 24 Stunden, oder ischämischem Schlaganfall (Chandratheva et al. 2011). Der ABCD²-Score basiert sowohl auf kardiovaskulären Risikofaktoren als auch auf klinischen Informationen und kann genutzt werden, um das 7-Tage-Risiko für einen ischämischen Schlaganfall nach initialer TIA vorherzusagen (Rothwell et al. 2005 a). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der ABCD²-Score die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Verschlechterung während der Frühphase nach ischämischem Schlaganfall vorhersagen kann (Ferrari et al. 2010).

Ein neuer Prognosescore, der sog. *Recurrence Risk Estimator at 90 days* (RRE-90), beinhaltet im Unterschied zum ESRS und ABCD² anamnestische Informationen zu zurückliegenden zerebrovaskulären Ereignissen, die Ätiologie des initialen Schlaganfalls und Befunde magnetresonanztomographischer Bildgebung (MRT) (Ay et al. 2010).

Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung dreier Prognosescores zur Vorhersage des Risikos eines akuten Reinfarkts, eines progressiven Schlaganfalls und eines Todes nach ischämischem Schlaganfall. Alle drei Prognosescores beinhalten dabei verschiedene Risiko- und Prognosefaktoren für dieses Krankheitsbild. Mit dieser Arbeit soll also auch geklärt werden, welche Faktoren für welche häufigen und früh auftretenden Komplikationen eine übergeordnete Rolle spielen. Letztendlich soll ermittelt werden, welcher Prognosescore das größte Potential für die Implementierung in der klinischen Routine hat, um Patienten mit einem hohen Risiko für frühe Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall verlässlich identifizieren zu können.

2. Methoden

2.1 Patientenpopulation und Studiendesign

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Analyse von klinischen Daten und Krankheitsverläufen von 1727 Patienten, die in der Zeit zwischen 2007 und 2011 einen klinisch und radiologisch diagnostizierten ischämischen Schlaganfall erlitten. TIAs, intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen wurden ausgeschlossen. Alle Patienten wurden auf der überregional zertifizierten Stroke Unit des Klinikums Emden aufgenommen und behandelt. Das Klinikum Emden ist ein Krankenhaus der erweiterten Grund- und Regelversorgung mit insgesamt 371 Betten. Die Stroke Unit verfügt über 6 Überwachungsbetten und versorgt jährlich ca. 700 Schlaganfallpatienten. Die Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls wurde gemäß der TOAST-Klassifikation (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) in folgende Kategorien eingeteilt (Adams et al. 1993): Atherosklerose der großen Gefäße, kardiale Embolie, Verschluss kleiner Gefäße, Schlaganfall anderer Ätiologie (wie beispielsweise durch eine Dissektion oder anatomische Anomalie zerebraler Arterien, Vaskulitiden oder durch eine Migräne induzierter Schlaganfall) und Schlaganfall unbestimmter Ätiologie.

In dieser Studie untersuchten wir Komplikationen, die nach einem ischämischen Schlaganfall auftreten können. Bei Patienten, die in den ersten 7 Tagen nach ischämischem Schlaganfall erneut auftretende oder neue fokale neurologische Defizite und/oder neue ischämietypische Veränderungen in der Bildgebung zeigten, lag eine frühe Reischämie vor. Zeigten die Patienten nach den 7 Tagen während des weiteren stationären Aufenthaltes neue fokale neurologische Defizite oder neue ischämietypische Veränderungen in der Bildgebung, so lag eine Reischämie während des weiteren stationären Aufenthaltes vor. In gleicher Weise wurden die Komplikationen „früher Tod“ und „Tod während des stationären Aufenthaltes“ untersucht. Ein progressiver Schlaganfall lag dann vor, wenn durch wiederholte Evaluation auf der Stroke Unit sich die *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) um ≥ 4 Punkte verglichen zum initialen NIHSS oder besten NIHSS erhöhte. Dieser Score wird zur objektiven Beurteilung des funktionellen neurologischen Defizits nach einem Schlaganfall genutzt. Dabei werden zur Verlaufsbeurteilung von Patienten auf einer Stroke Unit die Untersuchungen verschiedener funktioneller Systeme wie Vigilanz, Orientierung, Augenbewegung, Gesichtsfeld, Motorik, Sensibilität, Sprache und Sprechen in fest definierten zeitlichen Abständen durchgeführt (Goldstein et al. 1989).

2.2 Prognosescores

Eine Übersicht aller untersuchten Prognosescores ist in Tabelle 1 dargestellt. Weitere Informationen finden sich im Text.

Tabelle 1: Beschreibung des Essen Stroke Risk Score, ABCD² und Recurrence Risk Estimator at 90 days

Prognosescore	Inhalt des Prognosescores	Maximaler Score
ESRS	2 Punkte für Alter > 75 Jahre, jeweils 1 Punkt für Alter \geq 65-75 Jahre, arteriellen Hypertonus (>140/90 mmHg), Diabetes mellitus, Myokardinfarkt, andere kardiovaskuläre Erkrankung (ausgenommen Myokardinfarkt und Vorhofflimmern), periphere arterielle Verschlusskrankheit, aktuellen oder zurückliegenden Nikotinabusus (< 5 Jahre) und TIA oder IS in der Vorgeschichte.	9
ABCD ²	Jeweils 1 Punkt für Alter > 60 Jahre, Blutdruck >140 mmHg systolisch und/oder \geq 90 mmHg diastolisch und Diabetes mellitus. 2 Punkte bei Hemiparese oder 1 Punkt bei Dysarthrie. 2 Punkte bei einer Symptombdauer von \geq 60 min oder 1 Punkt bei einer Symptombdauer zwischen 10-59 min.	7
RRE-90	Errechnung des Scores gemäß einer Gleichung, die die Prädiktoren für einen frühen Reinfarkt in unterschiedlicher Gewichtung einschließt. Das Modell A wird verwendet, wenn die MRT nicht innerhalb von 72 h verfügbar ist, das Modell B, wenn die Bildgebung in dieser Zeit durchgeführt wurde. Modell A: TIA oder IS innerhalb eines Monats vor aktuellem IS und Subtyp des IS (gemäß TOAST Klassifikation). Modell B: Zusätzlich Einbezug des Befundes der MRT-Bildgebung: Vorliegen von multiplen akuten Infarkten, simultanen Infarkten in verschiedenen Stromgebieten, multiplen Infarkten unterschiedlichen Alters und/oder isolierter kortikaler Infarkte.	6

ESRS: Essen Stroke Risk Score; RRE-90: Recurrence Risk Estimator at 90 days; TIA: transient ischämische Attacke; IS: ischämischer Schlaganfall; TOAST: ätiologische Klassifikation aus der "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" Studie

2.2.1 Essen Stroke Risk Score (ESRS)

Der ESRS wurde aus einer Substudie von 6431 Patienten mit ischämischem Schlaganfall aus der *Controlled Clopidogrel versus Aspirin Study in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE Steering Committee 1996, Diener et al. 2005)* heraus entwickelt. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Score das Langzeitrisiko für eine Reischämie vorhersagen kann (Weimar

et al. 2009, Weimar et al. 2008, Weimar et al. 2007). Der ESRS ist ein numerischer Score mit 0-9 Punkten. Die genaue Zusammensetzung des Prognosescores ist in Tabelle 1 beschrieben.

2.2.2 ABCD²

Der ABCD²-Score kann zur Risikoabschätzung für einen ischämischen Schlaganfall nach einer TIA in einem Zeitfenster von 2-7 Tagen eingesetzt werden. Bei diesem von 0 bis 7 Punkten reichenden Score wird die Art und die Dauer der Symptome unterschiedlich gewichtet. Liegt eine einseitige Hemiparese vor oder dauern die Symptome über 60 Minuten an, werden jeweils 2 Punkte vergeben. Alternativ wird jeweils 1 Punkt vergeben, wenn eine Dysarthrie (Sprechstörung) vorliegt oder die Symptombdauer zwischen 10 und 59 Minuten beträgt. Die Benutzung des ABCD²-Score ist in der klinischen Routine weit verbreitet und wird in Leitlinien zum Gebrauch empfohlen.

2.2.3 Recurrence Risk Estimator at 90 days (RRE-90)

Der RRE-90 beinhaltet die anamnestische Information einer kürzlich aufgetretenen TIA oder eines ischämischen Schlaganfalls, berücksichtigt den ätiologischen Subtyp des ischämischen Schlaganfalls und Befunde der kraniellen MRT-Bildgebung. Die detailliertere Zusammensetzung des Prognosescores ist in Tabelle 1 beschrieben. Er reicht von 0-6 Punkten, ist online verfügbar und kann sowohl mit als auch ohne MRT-Bildgebung genutzt werden. Der RRE-90 wurde retrospektiv durch Daten einer monozentrischen Studie entwickelt, welche 1458 Patienten mit ischämischem Schlaganfall einschloss (Ay et al. 2010). Er kann eingesetzt werden, um das 7- und 90-Tage-Risiko für eine Reischämie nach ischämischem Schlaganfall vorherzusagen.

2.3 Statistische Analyse

Die Eigenschaften aller eingeschlossenen Patienten wurden in Prozent (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Das beobachtete Risiko für alle Endpunkte wurde mit Kreuztabellen bestimmt, wobei die Chi-Quadrat-Verteilung genutzt wurde, um Unterschiede zwischen den ermittelten Risiken festzustellen. Zur Einschätzung des prädiktiven Werts der Scores wurde die *Area under the receiver operator curve* (AUROC) und das Konfidenzintervall (CI) berechnet. Alle Daten wurden mit der Statistik-Software SPSS 20 (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York, USA) analysiert. Für weitere Details sei auf die Publikation verwiesen.

3. Ergebnisse und Diskussion

Das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Patienten lag bei 71 ± 13 (SD) Jahren, der Anteil an männlichen Patienten betrug 56%. Der häufigste vaskuläre Risikofaktor stellte mit einer Prävalenz von 72% die arterielle Hypertonie dar. Bei 63% aller Patienten wurde eine Hypercholesterinämie festgestellt und 27% aller Patienten waren an einem Diabetes mellitus erkrankt. 29% aller Patienten hatten bereits eine TIA oder ischämischen Schlaganfall in der Vorgeschichte, 8% hatten bereits im Vorfeld einen Herzinfarkt erlitten.

Eine frühe Reischämie während der ersten 7 Tage trat bei 56 Patienten (3.2%) auf. Bei weiteren 39 Patienten (2.3%) trat ein Rezidiv während des weiteren stationären Aufenthaltes nach den ersten 7 Tagen auf. 40 Patienten (2.3%) starben in dem Zeitraum von 7 Tagen nach initialem ischämischen Schlaganfall. Weitere 30 (1.7%) starben während des weiteren stationären Aufenthaltes. Bei 125 Patienten (7.2%) trat ein progressiver Schlaganfall während des Aufenthaltes auf der Stroke Unit auf.

3.1 Der Essen Stroke Risk Score hat prädiktiven Wert für den Tod nach postischämischer Akutphase

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass der ESRS lediglich mit dem Risiko für den Tod während des weiteren stationären Aufenthaltes nach der postischämischen Akutphase assoziiert war. Der ESRS war dabei moderat prädiktiv. Es zeigte sich keine Assoziation zwischen ansteigendem ESRS und dem Risiko für ein Rezidiv, frühen Tod oder progressiven Schlaganfall.

In vergangenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass der ESRS das Langzeitrisiko für ein Rezidiv nach ischämischen Schlaganfall vorhersagt (Fitzek et al. 2011, Weimar et al. 2007). Ähnlich wie auch schon in der Studie von Chandratheva et al. gezeigt wurde, konnten wir in der vorliegenden Studie zeigen, dass der ESRS nicht für die Prognoseabschätzung für das Risiko eines frühen Rezidivs geeignet ist (Chandratheva et al. 2011). Dies weist darauf hin, dass vaskuläre Risikofaktoren und Gefäßerkrankungen mehr Einfluss auf das Risiko des Langzeitrezidivs, als auf das Risiko für das frühe Rezidiv haben. Dagegen weist der moderat prädiktive Wert des ESRS für das Sterberisiko nach der Akutphase nach ischämischen Schlaganfall auf den Einfluss von kardiovaskulären Risikofaktoren auf eine erhöhte Anfälligkeit von lebensbedrohlichen Komplikationen hin, die im Verlauf der stationären Behandlung auftreten können. So sind Patienten im hohen Lebensalter, mit Diabetes mellitus oder vorbestehender Behinderung durch einen bereits abgelaufenen ischämischen Schlaganfall besonders durch Aspirationspneumonien und durch Immobilisations-bedingte

Komplikationen gefährdet. Dieser Umstand könnte zur Erklärung des in der vorliegenden Studie beobachteten hohen Risikos für den Tod nach postischämischer Akutphase von Patienten mit hohem ESRS herangezogen werden.

3.2 Der ABCD² Score hat prädiktiven Wert für den Tod und die Progression nach ischämischem Schlaganfall

Der ABCD²-Score war mit einem hohen Risiko für den frühen Tod, Tod während des weiteren stationären Aufenthaltes nach postischämischer Akutphase und dem progressiven Schlaganfall assoziiert. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem höheren ABCD²-Score auch ein signifikant höheres Sterberisiko und Risiko für einen progressiven Schlaganfall hatten. Dabei war der ABCD²-Score prädiktiv für alle drei Komplikationen, wobei der prädiktive Wert für einen progressiven Schlaganfall am höchsten war. Der ABCD²-Score war nicht mit einem höheren Risiko für eine Reischämie assoziiert.

Anders als der ESRS bezieht der ABCD²-Score Informationen zur Dauer und Schwere der Schlaganfallsymptome mit ein. Es kann also vermutet werden, dass hierdurch der ABCD²-Score das Sterberisiko und das Risiko für einen progressiven Schlaganfall besser vorhersagen kann. Die Schwere und Dauer der Symptomatik scheinen also, zusätzlich zu nicht modifizierbaren Faktoren wie Alter und kardiovaskulären Risikofaktoren, weitere Prognosefaktoren für das Sterberisiko und das Risiko für einen progressiven Schlaganfall zu sein. Hieraus lässt sich wiederum folgern, dass der kombinierte Einschluss der Schwere des Schlaganfalls und der Risikofaktoren für den ischämischen Schlaganfall den prognostischen Wert eines Schlaganfallscores für das Sterberisiko und einen progressiven Schlaganfall erhöhen.

Es konnte gezeigt werden, dass der ABCD²-Score das Rezidivrisiko nach einer TIA vorhersagt (Chandratheva et al. 2010, Weimar et al. 2010). Eine TIA ist dabei definiert als eine fokale neurologische Störung, welche durch eine vorübergehende Durchblutungsstörung verursacht wurde und sich innerhalb von 24 Stunden zurückbildet. Dieses Krankheitsbild gilt dabei als „Warnzeichen“ für das Auftreten eines manifesten ischämischen Schlaganfalls, bei dem es zu einer permanenten Minderversorgung betroffener Hirnregionen kommt. Der Grund für die allgemein gängige Einschätzung der TIA als „Warnzeichen“ ist das hohe Risiko für einen ischämischen Schlaganfall nach einer TIA (Kleindorfer et al. 2005). Anders als erwartet konnte in der vorliegenden Studie kein Nutzen des ABCD²-Score zur Vorhersage des Rezidivs nach manifestem ischämischen Schlaganfall gezeigt werden. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die Faktoren, die das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall

nach TIA beeinflussen, von denen für einen Reinfarkt nach manifestem Schlaganfall unterscheiden. Eine Erklärung könnte sein, dass einer TIA eher eine Pathologie zu Grunde liegt, welche rezidivierende, kleine Ischämien verursacht und damit als instabil zu werten ist. Ein Beispiel hierfür wäre ein kardialer Thrombus (Blutgerinnsel), von welchem rezidivierend kleinere Embolien (Blutgerinnsel, die von dem Blutstrom abgeschwemmt werden) ausgehen. Dagegen kann ein ischämischer Schlaganfall auch ohne zugrundeliegende instabile Pathologie, wie z.B. durch einen akuten atherothrombotischen Gefäßverschluss oder einen großen kardiogenen Embolus verursacht werden. Die in dem ABCD²-Score einbezogenen Faktoren, wie die Länge und die Schwere der Symptomatik, müssen daher nach einem manifesten Schlaganfall, dem eine gravierendere Durchblutungsstörung als eine TIA zu Grunde liegt, eher als Prognosefaktoren für lebensbedrohliche Komplikationen angesehen werden, als für ein Rezidiv. Unterstrichen wird diese Vermutung durch eine Studie von Koennecke et al., in der Faktoren in einer Patientenpopulation mit ischämischem oder hämorrhagischem Schlaganfall untersucht wurden, die den frühen Tod und schlechtes Outcome vorhersagten. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass zwei Drittel der frühen Tode nicht modifizierbaren Faktoren wie dem Patientenalter und der Schwere des Schlaganfalls zugerechnet werden konnten (Koennecke et al. 2011).

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der ABCD²-Score prädiktiv für einen progressiven Schlaganfall sein kann. Hierdurch bestätigen wir Ergebnisse einer Studie von Ferrari et al., in welcher der ABCD²-Score in einer großen Patientenpopulation das Risiko für eine neurologische Verschlechterung während des Aufenthaltes auf der Stroke Unit vorhersagte (Ferrari et al. 2010). Weiterhin fanden wir in unserer Patientenpopulation einen weit höheren Anteil von Patienten mit einem progressiven Schlaganfall, verglichen mit dem Anteil von Patienten mit einem Rezidiv. Diese Beobachtung unterstützt Ergebnisse von Coutts et al., die zeigten, dass 90% der frühen klinischen Verschlechterungen von Schlaganfallpatienten eher mit einer Progression, als mit einem Rezidiv assoziiert sind (Coutts et al. 2008).

Insgesamt scheint der ABCD²-Score nicht nur zur Abschätzung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall nach TIA, sondern auch zur Prognose des akuten Sterberisikos und der Progression nach ischämischem Schlaganfall einsetzbar zu sein.

3.3 Der Recurrence Risk Estimator at 90 days ist prädiktiv für das Rezidiv, den Tod und die Progression nach ischämischem Schlaganfall

Anders als der ESRS und der ABCD²-Score war der RRE-90 prädiktiv für alle in dieser Studie untersuchten frühen Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall. Hierbei war der RRE-90 sowohl mit dem Risiko für ein frühes Rezidiv und einem Rezidiv während des weiteren stationären Aufenthaltes als auch mit dem Risiko für einen progressiven Schlaganfall assoziiert. Mit steigendem RRE-90-Score stieg auch das Risiko für ein frühes Rezidiv, ein Rezidiv während des weiteren stationären Aufenthaltes und einen progressiven Schlaganfall. Für die Komplikation „früher Tod“ und „Tod während des weiteren stationären Aufenthaltes“ war der RRE-90-Score nur von den Punkten 0-2 mit steigendem Sterberisiko assoziiert. Dabei war das Sterberisiko der Patienten mit einem RRE-90-Score ≥ 3 niedriger, verglichen mit dem Risiko für Patienten mit einem RRE-90-Score von 2 Punkten. Dieses widersprüchliche Ergebnis könnte am ehesten mit der relativ geringen Anzahl an Patienten mit einem RRE-90-Score von ≥ 3 Punkten und damit einem Problem geringer statistischer Power erklärt werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass für die Prognose von frühen Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall andere Faktoren eine Rolle spielen, als konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren oder klinisch-anamnestische Patientencharakteristika. Diese Vermutung ist vereinbar mit Erkenntnissen vorheriger Studien, bei denen gezeigt wurde, dass konventionelle Risikofaktoren für das Langzeitrisko des Rezidivs (wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Nikotinabusus) keine gewichtigen Risikofaktoren für das Frührezidiv darstellen. Vielmehr wurden andere Risikofaktoren für das Frührezidiv identifiziert. Hierzu zählen die Ätiologie und der Subtyp des ischämischen Schlaganfalls, sowie die Befunde der kraniellen Bildgebung (Hillen et al. 2003, Hankey et al. 1998, Jørgensen et al. 1997). Diese Ergebnisse werden durch die vorliegende Studie bestärkt, die zeigt, dass der RRE-90, welcher sowohl die Informationen der MRT-Bildgebung als auch der Schlaganfallätiologie mit einschließt, als einziger Prognosescore das Risiko für ein Rezidiv nach ischämischem Schlaganfall vorhersagte. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der RRE-90 auch prädiktiv für das Sterberisiko und das Risiko eines progressiven Schlaganfalls war. Insgesamt kann deshalb festgehalten werden, dass die unterschiedlichen Ätiologien des ischämischen Schlaganfalls, wie eine kardiogene Embolie oder das Vorliegen einer zerebralen Mikroangiopathie, gewichtige Prognosefaktoren nicht nur für ein Rezidiv, sondern auch für das Sterberisiko und das Risiko für einen progressiven Schlaganfall darstellen. Dies kann durch den klinischen Verlauf der zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse erklärt werden, da beispielsweise ein zugrundeliegendes Vorhofflimmern rezidivierende kardiogen-

embolische Schlaganfälle verursachen kann, wohingegen sich eine zerebrale Mikroangiopathie durch ein fortschreitendes Multiinfarktsyndrom mit zahlreichen kleinen, lakunären Infarkten äußern kann und damit eher ein geringes Risiko für eine frühe Reischämie oder frühen Tod darstellt.

Der RRE-90 kann genutzt werden, falls innerhalb von 72 Stunden nach ischämischem Schlaganfall die MRT-Bildgebung durchgeführt wurde (Modell B), und ebenso falls nicht. Im letzteren Fall wird zur Risikoprädiktion die Schlaganfallätiologie und die anamnestische Information einer bereits stattgehabten TIA oder zerebralen Ischämie genutzt (Modell A). In einer Subanalyse konnten wir zeigen, dass der prädiktive Wert des Modells B für alle untersuchten frühen Komplikationen höher war (Tabelle 2).

Tabelle 2: Subanalyse des prädiktiven Werts von Modell A und Modell B des RRE-90

	RRE-90 AUROC	
	Model A	Model B
Frühe Reischämie	0.58 (0.46-0.70)	0.68 (0.58-0.77)
Reischämie nach Akutphase	0.72 (0.56-0.88)	0.75 (0.66-0.84)
Früher Tod	0.63 (0.54-0.71)	0.70 (0.48-0.92)
Tod nach Akutphase	0.50 (0.39-0.61)	0.69 (0.44-0.93)
Progressiver Schlaganfall	0.60 (0.54-0.67)	0.66 (0.60-0.73)

RRE-90: Recurrence Risk Estimator at 90 days; Modell A: MRT nicht verwertbar, Prognosescore beinhaltet zerebrale Ischämie in der Vorgeschichte und Schlaganfallätiologie; Modell B: Zusätzliche Einbeziehung der MRT-Befunde; Prädiktiver Wert ist durch die *Area under the receiver operator curve* angegeben, CI 95%, obere Grenze – untere Grenze

Mittels morphologischer Charakteristika der MRT-Bildgebung, wie beispielsweise der Verteilung, des Alters oder der Zuordnung der Infarkte zu den Versorgungsgebieten der hirnversorgenden Arterien, können Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Ursache und damit die Rezidivwahrscheinlichkeit gezogen werden. So sind mehrere Infarkte in verschiedenen Stromgebieten am ehesten mit einer kardiogen-embolischen Genese assoziiert, wohingegen Infarkte unterschiedlichen Alters in dem Stromgebiet einer Arterie eher mit einer arterio-arteriell-embolischen Genese oder einer Gefäßdissektion assoziiert sind. Der höhere prädiktive Wert für das Modell B des RRE-90 für frühe Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall unterstreicht somit die Relevanz einer umfassenden ätiologischen Abklärung und der frühen MRT-Bildgebung in der Akutdiagnostik.

3.4 Schlaganfallscores zeigen besseren prädiktiven Wert bei Patienten ohne Thrombolyse-Therapie

Die systemische Thrombolysetherapie mit intravenöser Gabe von *recombinant tissue-type plasminogen activator* (rt-PA), einem gentechnisch hergestellten fibrinolytischen Enzym, ist derzeit das einzige etablierte Verfahren der Wahl zur Therapie des ischämischen Schlaganfalls. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass diese thrombolytische Therapie in einem Zeitfenster von bis zu 4,5 Stunden das Outcome nach ischämischem Schlaganfall signifikant verbessert (Wahlgren et al. 2007, Hacke et al. 2008). In einer Subanalyse ist in dieser Studie der Frage nachgegangen worden, ob die Durchführung einer Thrombolysetherapie den prädiktiven Wert der untersuchten Prognosescores für frühe Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall beeinflusst.

19.1% (n=329) der in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten erhielten eine Thrombolysetherapie. Der ESRS war in beiden Gruppen prädiktiv für den Endpunkt Tod während des weiteren stationären Aufenthaltes, wobei der prädiktive Wert in der Gruppe mit Thrombolysetherapie höher, verglichen mit dem prädiktiven Wert in der Nicht-Thrombolysegruppe war. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei dem ABCD²-Score ein höherer prädiktiver Wert für fast alle Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall in der Nicht-Thrombolysegruppe. Anders als bei der Betrachtung der gesamten Studienpopulation war der ABCD²-Score hierbei moderat prädiktiv für das frühe Rezidiv und das Rezidiv während des weiteren stationären Aufenthaltes in der Nicht-Thrombolysegruppe. Dieses Ergebnis deckt sich mit Erkenntnissen einer Studie von Chandratheva et al., in welcher ein moderater prädiktiver Wert des ABCD²-Scores für eine rezidivierende TIA oder eine Reischämie nach ischämischem Schlaganfall nachgewiesen werden konnte (Chandratheva et al. 2011). Eine Erklärung für dieses Ergebnis könnte der alleinige Einschluss von Patienten mit leichtem Schlaganfall (minor stroke) sein, bei denen der Anteil von Patienten ohne Thrombolysetherapie für gewöhnlich hoch ist.

Auch bei der Subanalyse des RRE-90 zeigte sich ein höherer prädiktiver Wert für alle Komplikationen in der Nicht-Thrombolysegruppe.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Prognosescores für frühe Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall vor allem bei Patienten ohne Thrombolysetherapie nützlich sind. Diese Vermutung wird besonders von dem Ergebnis gestützt, dass der ABCD²-Score bei Patienten ohne Thrombolysetherapie prädiktiv für das Rezidivrisiko eines weiteren ischämischen Ereignisses war, nicht jedoch in der gesamten Studienpopulation. Als Erklärung kann der bedeutende Einfluss einer systemischen Thrombolysetherapie auf den weiteren

klinischen Verlauf von Schlaganfallpatienten herangezogen werden. Diese Therapie kann sich sowohl positiv als auch negativ auswirken. So kann auf der einen Seite im günstigsten Fall die Rekanalisation eines verschlossenen Gefäßes erreicht werden, wobei auf der anderen Seite das Risiko einer Einblutung in das Infarktgebiet aufgrund einer starken Gerinnungshemmung maßgeblich erhöht ist.

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der prognostische Wert von drei Risikoscores, dem ESRS, ABCD² und RRE-90, für die Risikostratifizierung von frühen Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass der ESRS nicht zur Risikostratifizierung für Frühkomplikationen nach ischämischem Schlaganfall herangezogen werden kann. Der ABCD²-Score war nicht prädiktiv für das Risiko eines frühen Rezidivs, dafür aber für das frühe Sterberisiko und den progressiven Schlaganfall. Der neu entwickelte RRE-90-Score war prädiktiv für alle in dieser Studie untersuchten frühen Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall.

In Zusammenschau dieser Ergebnisse scheinen konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren eher das Sterberisiko nach ischämischem Schlaganfall, als das Risiko für eine frühe Reischämie zu erhöhen. Der prädiktive Wert des RRE-90-Scores für frühe Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall unterstreicht die Vermutung, dass Befunde der MRT-Bildgebung, der Subtyp und die Ätiologie des Schlaganfalls prognostisch bedeutsam sind.

Die Ergebnisse dieser Studie haben Implikationen für die klinische Versorgung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall. Im klinischen Alltag ist die Entscheidung der Verlegung und Neuaufnahme von Schlaganfallpatienten von und auf die Stroke Unit oft stark von der Erfahrung des Klinikers abhängig. Wir konnten zeigen, dass zur Entscheidungsfindung objektive Prognosescores herangezogen werden können, die wichtige prognostische Faktoren für frühe Komplikationen einschließen. Diese könnten helfen, die Aufmerksamkeit des Klinikers auf kritisch gefährdete Patienten zu lenken und eine schnelle Diagnostik und Therapie zu ermöglichen.

5. Literatur

Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd (1993): Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24, 1, 35-41

Ay H, Gungor L, Arsava EM, Rosand J, Vangel M, Benner T, Schwamm LH, Furie KL, Koroshetz WJ, Sorensen AG (2010): A score to predict early risk of recurrence after ischemic stroke. *Neurology* 74, 2, 128-35

CAPRIE Steering Committee (1996): A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348, 9038, 1329-39

Chandratheva A, Geraghty OC, Luengo-Fernandez R, Rothwell PM (2010): ABCD² score predicts severity rather than risk of early recurrent events after transient ischemic attack. *Stroke* 41, 5, 851-6

Chandratheva A, Geraghty OC, Rothwell PM (2011): Poor performance of current prognostic scores for early risk of recurrence after minor stroke. *Stroke* 42, 3, 632-7

Coutts SB, Hill MD, Campos CR, Choi YB, Subramaniam S, Kosior JC, Demchuk AM (2008): Recurrent events in transient ischemic attack and minor stroke: what events are happening and to which patients? *Stroke* 39, 9, 2461-6

Dewey HM, Thrift AG, Mihalopoulos C, Carter R, Macdonell RA, McNeil JJ, Donnan GA (2001): Cost of stroke in Australia from a societal perspective. Results from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS). *Stroke* 32, 2409-16

Diener HC, Ringleb PA, Savi P (2005): Clopidogrel for the secondary prevention of stroke. *Expert Opin Pharmacother* 6, 5, 755-64

Ferrari J, Knoflach M, Kiechl S, Willeit J, Schnabl S, Seyfang L, Lang W (2010): Early clinical worsening in patients with TIA or minor stroke: the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology* 74, 2, 136-41

Fitzek S, Leistritz L, Witte OW, Heuschmann PU, Fitzek C (2011): The Essen Stroke Risk Score in one-year follow-up acute ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 31, 4, 400-7

Goldstein LB, Bertels C, Davis JN (1989): Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol* 46, 660-2.

Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T (2008): Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359, 13, 1317-29

Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, Stewart-Wynne EG (1998): Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 29, 12, 2491-500

Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD (2003): Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke* 34, 6, 1457-63

Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS (1997): Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 48, 4, 891-95

Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, Schneider A, Alwell K, Jauch E, Miller R (2005): Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke* 36, 4, 720-3

Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, Kreitsch P, Mackert BM, Nabavi DG, Nolte CH (2011): Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology* 77, 10, 965-72

Moroney JT, Bagiella E, Paik MC, Sacco RL, Desmond DW (1998): Risk factors for early recurrence after ischemic stroke: the role of stroke syndrome and subtype. *Stroke* 29, 10, 2118-24

Pendlebury ST, Rothwell PM (2009): Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 8, 11, 1006-18

Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, Mehta Z (2005 a): A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 366, 9479, 29-36

Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC (2005 b): Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 366, 9499, 1773-83

Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Price TR (1989): Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The Stroke Data Bank. *Stroke* 20, 983-89

Saka O, McGuire A, Wolfe C (2009): Cost of stroke in the United Kingdom. *Age Ageing* 38, 27-32

Smith S, Horgan F, Sexton E, Cowman S, Hickey A, Kelly P, McGee H, Murphy S, O'Neill D, Royston M (2013): The future cost of stroke in Ireland: an analysis of the potential impact of demographic change and implementation of evidence-based therapies. (*Age Ageing*, Im Druck)

Stroke Units Trialists' Collaboration (2007): Organized inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD000197

Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V (2007): Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369, 9558, 275-82

Weimar C, Goertler M, Röther J, Ringelstein EB, Darius H, Nabavi DG, Kim IH, Theobald K, Diener HC (2007): Systemic risk score evaluation in ischemic stroke patients (SCALA): a prospective cross sectional study in 85 German stroke units. *J Neurol* 254, 11, 1562-68

Weimar C, Goertler M, Röther J, Ringelstein EB, Darius H, Nabavi DG, Kim IH, Benemann J, Diener HC (2008): Predictive value of the Essen Stroke Risk Score and Ankle Brachial Index in acute ischaemic stroke patients from 85 German stroke units. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 12, 1339-43

Weimar C, Diener HC, Alberts MJ, Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, Mas JL, Röther J (2009): The Essen stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events: a validation within the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Stroke* 40, 2, 350-54

Weimar C, Benemann J, Michalski D, Müller M, Luckner K, Katsarava Z, Weber R, Diener HC (2010): Prediction of recurrent stroke and vascular death in patients with transient ischemic attack or nondisabling stroke: a prospective comparison of validated prognostic scores. *Stroke* 41, 3, 487-93

Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, Kannel WB (1992): Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke* 23, 11, 1551-5

6. Publikation

Maier IL, Bauerle M, Kermer P, Helms HJ, Buettner T (2013):

Risk prediction of very early recurrence, death and progression after acute ischaemic stroke.

Eur J Neurol. 20, 599-604

[DOI: 10.1111/ene.12037](https://doi.org/10.1111/ene.12037)

[PMID: 23252458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23252458/)

Danksagung

Besonders möchte ich Herrn Prof. T. Büttner und Herrn Prof. P. Kermer für die Unterstützung und Begleitung im Rahmen dieser Arbeit danken. Für die statistische Beratung gilt besonderer Dank Herrn H.-J. Helms von der Abteilung für medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen.

Lebenslauf

Ich wurde am 27.05.1985 als Sohn von Antke Stöhr-Maier und Dr. Ludolf Maier in Aurich geboren. Von 1992 bis 2005 besuchte ich die Grundschule, Orientierungsstufe und das Gymnasium Ulricianum (Aurich), von dem ich 2001 zum Niedersächsischen Internatsgymnasium in Esens wechselte und 2005 mein Abitur absolvierte (Note 1,9). Es folgte ein dreimonatiges Forschungsprojekt im Rahmen der „Leiden 85+-Study“ in der Abteilung für Gerontologie des „Leiden University Medical Center“ (LUMC) in den Niederlanden, in welchem ich an zwei wissenschaftlichen Publikationen mitwirkte. Im Oktober 2005 erfolgte die Aufnahme des Studiums der Philosophie und Politikwissenschaften an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf. Im Februar 2006 erfolgte der Wechsel zum Studium der Zahnmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, wo von mir das Studium der Philosophie fortgeführt wurde. 2007 erfolgte der Wechsel zum Studium der Humanmedizin an die Georg-August Universität Göttingen, welches ich im November 2012 mit dem Staatsexamen abschloss (Note 1,66). Während des Humanmedizinstudiums erfolgten Auslandsaufenthalte zu Ausbildungs- und Forschungszwecken in der Abteilung für Neuroradiologie des Leiden University Medical Centers (Prof. M. A. van Buchem, Leiden, Die Niederlande), in den Abteilungen für Integrierte Westliche und Traditionelle Chinesische Medizin, Neurologie und Neurochirurgie des Tongji Hospitals (Tongji Medical College) der Huazhong University of Science and Technology (Wuhan, China) und der Abteilung für Notfallchirurgie des Groote Schuur Hospitals der Universität Cape Town, Südafrika. Zudem erfolgte während des Studiums die Ausbildung in ärztlicher Akupunktur. Seit Januar 2013 bin ich in der Abteilung für Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen als Assistenzarzt beschäftigt.