

Charité Centrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Professor Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Interdisziplinäre Aspekte in der Akutversorgung und Prävention des ischämischen Schlaganfalls

zur Erlangung der Venia Legendi im Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Karl Georg Häusler

geboren am 13. Mai 1975 in Halle / Saale

Eingereicht: August 2012

Dekanin: Professor Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Professor Dr. Dr. B. Ringelstein, Münster

2. Gutachter: Professor Dr. M. Kaps, Gießen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	
1.1. Der ischämische Schlaganfall – Akutversorgung und Prävention	4
1.2. Interdisziplinäre Aspekte der Akutversorgung und Prävention des ischämischen Schlaganfalls	7
1.3. Fragestellungen der Habilitationsschrift	9
2. Eigene Arbeiten	
2.1. Intrahospitale Akutversorgung von Schlaganfallpatienten vor Thrombolyse	10
2.2. Immunologische Veränderungen nach akutem ischämischem Schlaganfall	17
2.3. Echokardiographie bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern	35
2.4. Relevanz der Thrombophiliediagnostik nach kryptogenem Schlaganfall	44
2.5. Prähospitale Antikoagulation bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern	52
2.6. Schlaganfallrisiko im Zuge der linksatrialen Ablation bei Vorhofflimmern	62
3. Diskussion	73
3.1. Studien zur Akutversorgung des ischämischen Schlaganfalls	74
3.2. Studien zur Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls	77
3.3. Studien zur Primärprävention des ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern	80
4. Zusammenfassung	84
5. Literaturverzeichnis	87
6. Danksagung	92
7. Erklärung gemäß § 4 Abs. 3(k) der Habilitationsordnung der Charité	93

Abkürzungsverzeichnis

BSD	Bereitschaftsdienst
CI	<i>Confidence interval</i> , Konfidenzintervall
CIDS	<i>Central Nervous System injury-induced immune deficiency syndrome</i>
CT	Computertomographie
DWI	<i>Diffusion weighted imaging</i>
F	Faktor [des Gerinnungssystems]
FLAIR	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
HLA-DR	<i>Human Leucocyte Antigen - DR</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ISAS	„ <i>Immunosuppression after acute stroke</i> “ [Studie der Charité]
LAKA	Linksatriale Katheterablation
MACPAF	„ <i>Mesh Ablator versus Cryoballoon Pulmonary Vein Ablation of Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation</i> “ [Studie der Charité]
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NSTEMI	<i>Non-ST-elevation myocardial infarction</i> , Nicht-ST-Hebungsinfarkt
OA	orale Antikoagulation
OR	<i>odds ratio</i>
RAZ	Regelarbeitszeit
rt-PA	rekombinanter gewebespezifischer Plasminogenaktivator
SOPs	<i>Standard Operating Procedures</i>
STEMI	<i>ST-elevation myocardial infarction</i> , ST-Hebungsinfarkt
TAH	Thrombozytenaggregationshemmung
TEMPiS	„ <i>Telemedical Project of Integrated Stroke Care</i> “ [Multizentrische Studie zur telemedizinischen Versorgung in Südbayern]
TÖE	Transösophageale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin K-Antagonisten
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Der ischämische Schlaganfall – Akutversorgung und Prävention

Der ischämische Schlaganfall ist gemäß World Health Organization definiert als plötzlich einsetzendes und über mehr als 24 Stunden anhaltendes neurologisches Defizit auf der Grundlage eines Gefäßverschlusses (Hatano, 1976). Der ischämische Schlaganfall zählt zu den häufigsten Todesursachen weltweit und ist in Industriestaaten der häufigste Grund einer bleibenden Behinderung (Mathers et al., 2009; Johnston et al., 2009). Allein in Deutschland treten derzeit pro Jahr ca. 260.000 Schlaganfälle auf, die zu etwa 85% durch eine zerebrale Ischämie bedingt werden und vornehmlich ältere Menschen betreffen. Aufgrund der aktuellen demographischen Entwicklung ist in den kommenden Jahrzehnten zudem mit einer weiteren Zunahme der Schlaganfallhäufigkeit zu rechnen (Heuschmann et al., 2010).

In der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls wird von geltenden Leitlinien eine Therapie, Überwachung und weitere Diagnostik auf einer für diese Maßnahmen spezialisierten Stroke Unit empfohlen (ESO 2008), da somit die Schlaganfall-assoziierte Morbidität und Mortalität reduziert werden kann (Stroke Unit Trialists, 2007; Candelise et al., 2007). Selbst in Deutschland können jedoch bisher weniger als die Hälfte aller Schlaganfallpatienten auf einer zertifizierten Stroke Unit behandelt werden, so dass weitere infrastrukturelle Verbesserungen zwingend notwendig sind (Ringelstein et al., 2009). Als ergänzende Alternative wurde daher das TeleStroke-Unit-Konzept entwickelt, das anhand einer telemedizinischen Beratung eine fachneurologische Mitbehandlung von Schlaganfallpatienten in Krankenhäusern ohne eigene neurologische Abteilung ermöglicht (Audebert et al., 2005) und nachweislich zu einer Verbesserung des klinischen Outcomes beiträgt (Audebert et al., 2006).

Wesentliche Aspekte der stationären Akutversorgung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall sind dabei die mögliche therapeutische Gabe von rekombinantem gewebespezifischem Plasminogenaktivator (rt-PA), die Vermeidung von Schlaganfall-assoziierten Komplikationen und die ätiologische

Abklärung des Schlaganfalls zur Optimierung der Sekundärprävention, da anhand dieser Maßnahmen eine Verbesserung der Gesamtprognose erreicht werden kann (Lees et al., 2010; Davenport et al., 1996; Bang et al., 2003).

Die innerhalb der ersten 4,5 bzw. 6 Stunden nach Symptombeginn mit einer verbesserten Gesamtprognose einhergehende systemische bzw. intraarterielle Gabe von rt-PA ist bisher die einzig zugelassene medikamentöse Therapieoption des akuten ischämischen Schlaganfalls (Lees et al., 2010). Die sogenannte „Lysetherapie“ ist jedoch allein aufgrund der zeitlich befristeten Gabe nur für etwa 15-40% aller Schlaganfallpatienten verfügbar, da dieser Prozentsatz im sogenannten „Lysezeitfenster“ eine Klinik erreicht (Walter et al., 2012). Selbst in spezialisierten Zentren können somit derzeit maximal 15% der Betroffenen eine Lysetherapie erhalten (Heuschmann et al., 2010; Häusler et al., 2011a). Inwiefern eine Erweiterung des Lysezeitfensters und somit eine breitere Anwendung der Lysetherapie möglich ist, ist Gegenstand laufender Multicenterstudien (Barreto, 2011).

Neben der Akuttherapie ist für die weitere Prognose die Vermeidung von Schlaganfall-assoziierten Komplikationen von Bedeutung (Davenport et al., 1996). So ist eine nosokomiale Pneumonie, die bei mindestens 5-10% aller Schlaganfallpatienten auftritt, nachweislich mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert (Finlayson et al., 2011). Der außerordentlich hohen Infektionsrate nach akuter zerebraler Ischämie könnte eine veränderte Immunitätslage zugrunde liegen, was bereits Ende der 70er Jahre erstmals beschrieben wurde (Czlonkowska et al., 1979).

In der Akutphase des Schlaganfalls ist des Weiteren die zeitnahe Klärung der Ätiologie des Schlaganfalls von prognostischer Bedeutung, um durch eine optimierte Sekundärprävention das Rezidivrisiko zu minimieren (Bang et al., 2003). Trotz der in vielen Kliniken standardisierten diagnostischen Abklärung bleibt die Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls jedoch bei etwa einem Drittel aller Betroffenen ungeklärt („kryptogen“) (Guercini et al., 2008), wobei häufig juvenile Schlaganfallpatienten (≤ 45 Jahre) betroffen sind, die etwa 10% aller Schlaganfallpatienten ausmachen und wesentlich seltener ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen (Krämer & Berlit, 2011). Die Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls ist von immenser

klinischer und wirtschaftlicher Bedeutung, da allein in Deutschland pro Jahr ca. 66.000 Schlaganfallrezidive auftreten (Heuschmann et al., 2010) und pro Fall Folgekosten von ca. 40.000 € entstehen (Kolominsky-Rabas et al., 2006).

Des Weiteren erleiden in Deutschland pro Jahr schätzungsweise 155.000 Menschen erstmals einen ischämischen Schlaganfall (Heuschmann et al., 2010), was die Relevanz der Primärprävention des Schlaganfalls unterstreicht. Eine Schlaganfallprävention ist insbesondere unabdingbar für Patienten mit Vorhofflimmern (VHF), der weltweit häufigsten Herzrhythmusstörung, die etwa 1-2% der Bevölkerung und 5-15% der über 80-Jährigen betrifft (Camm et al., 2010). Gemäß der Framingham-Heart Study haben Patienten mit VHF im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein etwa vier- bis fünffach erhöhtes Schlaganfallrisiko (Wolf et al., 1991). Es ist davon auszugehen, dass derzeit ca. 15% aller ischämischen Schlaganfälle durch VHF verursacht werden, wobei Schlaganfallpatienten mit VHF oft schwerer betroffen sind und eine schlechtere Prognose aufweisen als Schlaganfallpatienten ohne VHF (Marini et al., 2005). Anhand einer optimierten medikamentösen Prävention könnte ein Großteil der VHF-assoziierten Schlaganfälle verhindert werden (Hart et al., 2007). So ist eine orale Antikoagulation (OA) bei Patienten mit VHF und zumindest moderatem kardiovaskulärem Risikoprofil zur Prävention ischämischer Schlaganfälle indiziert und einer Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) mittels Acetylsalicylsäure signifikant überlegen (Camm et al., 2010). Im Vergleich zu Placebo kann durch eine OA eine relative Reduktion des Schlaganfallrisikos um etwa 64% erreicht werden (Hart et al., 2007). Somit könnten etwa 30 Schlaganfälle verhindert werden, wenn 1000 Patienten mit VHF und einem entsprechendem Risikoprofil über ein Jahr eine OA erhalten würden. Ungeachtet dieser Erkenntnisse wurde eine OA mittels Vitamin K-Antagonisten (VKA) aufgrund des möglichen (zerebralen) Blutungsrisikos, der Wechselwirkungen mit verschiedensten Medikamenten und der notwendigen Gerinnungskontrollen jedoch viel zu selten eingesetzt (Ogilvie et al., 2010).

Im Gegensatz zur sogenannten „Frequenzkontrolle“, die auf einer medikamentösen Schlaganfallprävention und Limitierung der VHF-Frequenz basiert, stellt die sogenannte „Rhythmuskontrolle“ eine weitere Therapieoption dar, deren mögliche Überlegenheit für die Schlaganfallprävention bisher nicht

anhand einer prospektiven Studie belegt werden konnte (Camm et al., 2010). Die Rhythmuskontrolle zielt unter Einsatz einer Kardioversion und der Gabe von Antiarrhythmika auf den dauerhaften Erhalt des Sinusrhythmus ab und ist somit insbesondere für Patienten mit symptomatischem VHF (Palpitationen, Schwindel oder Übelkeit) geeignet. Bei fehlender Symptomkontrolle unter antiarrhythmischer Therapie wird für Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem VHF gemäß aktueller Leitlinien eine therapeutische linksatriale Katheterablation (LAKA) empfohlen (Camm et al., 2010; Wann et al., 2011), die in der klinischen Praxis mit zunehmender Häufigkeit eingesetzt wird. So wurden allein in Deutschland im Jahr 2010 fast 45.000 Katheterablationen registriert (Bruckenberg, 2010). Bei der Mehrzahl der Patienten kann nach teils mehrfachen Ablationen eine Symptomkontrolle und zudem ein langfristiger Erhalt des Sinusrhythmus erzielt werden, was für die Primärprävention von VHF-assoziierten Schlaganfällen von Bedeutung sein könnte (Bunch et al., 2011), bisher jedoch nicht durch eine prospektive Studie belegt wurde. Festzustellen ist hingegen ein relevantes periinterventionelles Schlaganfallrisiko von etwa 0,5-1% (zur Übersicht Häusler et al., 2012a).

1.2. Interdisziplinäre Aspekte der Akutversorgung und Prävention des ischämischen Schlaganfalls

Alle verfügbaren Ressourcen müssen ausgeschöpft werden, um eine effiziente Akutversorgung und optimierte Prävention des ischämischen Schlaganfalls zu gewährleisten. Eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit ist in dieser Hinsicht hochrelevant, da der ischämische Schlaganfall aufgrund der zugrundeliegenden Risikofaktoren, der diagnostischen Notwendigkeiten und möglicher Komplikationen als interdisziplinäres Krankheitsbild anzusehen ist.

Mit der in Industriestaaten zunehmenden Verbreitung von Stroke Units konnte ein interdisziplinäres Behandlungskonzept für die stationäre Akutversorgung des Schlaganfalls sehr erfolgreich im klinischen Alltag implementiert werden (Stroke Unit Trialists, 2007; Candelise et al., 2007). Als weiteres Paradebeispiel gelungener interdisziplinärer Kooperation ist das die stationäre Versorgung ergänzende TeleStroke Unit-Konzept anzusehen (Audebert et al., 2005).

Da die Effizienz der Lysetherapie invers mit der Symptombdauer vor Therapiebeginn korreliert (Lees et al., 2010), ist eine optimierte interdisziplinäre Zusammenarbeit unablässig, um prä- und intrahospitale Verzögerungen zu minimieren (Walter et al., 2012). Auch Schlaganfall-assoziierte Komplikationen können anhand einer fachübergreifenden Behandlung vermieden werden. So ist beispielsweise eine Physiotherapie und Logopädie ein integraler Bestandteil der Therapie von Patienten mit Schlaganfall-bedingter Immobilisation bzw. Schluckstörung, um das Auftreten von Beinvenenthrombosen und Pneumonien zu verhindern (ESO 2008). Als weiteres Beispiel für eine erfolgreiche interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls sei hier die durch eine rechtzeitige operative Hemikraniektomie ermöglichte signifikante Senkung der Mortalität nach ausgedehnter Ischämie im Stromgebiet der Arteria cerebri media genannt (Staykov & Gupta, 2011).

Eine interdisziplinäre Kooperation im Rahmen der diagnostischen Abklärung wird gemäß geltender Leitlinien und Empfehlungen vorausgesetzt (ESO 2008; Adams et al., 2008). Der neurologisch-kardiologischen Zusammenarbeit kommt dabei eine besondere Bedeutung zu (Laufs et al., 2010), da zumindest ein Viertel aller Schlaganfälle durch eine kardiale Embolie bedingt werden. So finden sich bei bis zu einem Drittel aller untersuchten Schlaganfallpatienten therapierelevante echokardiographische Befunde (Strandberg et al., 2008; Yaghoubi et al., 2011). Zudem wird bei etwa 3-5% aller Schlaganfallpatienten stationär erstmals ein VHF diagnostiziert (Laufs et al., 2010; Häusler et al., 2011c). Für die ätiologische Zuordnung des ischämischen Schlaganfalls kann eine hämatologische oder infektiologische Mitbeurteilung wegweisend sein (Ng et al., 2011; Cruse et al., 2012). Bei Vorliegen einer symptomatischen Karotisstenose kann eine operative Thrombendarteriektomie zu einer verbesserten Sekundärprävention beitragen (Ringleb & Hacke, 2007).

Für die medikamentöse Prävention des ischämischen Schlaganfalls bei VHF ist für die Betroffenen eine intensive kardiologisch-neurologische Zusammenarbeit von hoher Relevanz (Kirchhof et al., 2011; Häusler et al., 2012a & 2012d).

1.3. Fragestellungen der Habilitationsschrift

Die in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten klinischen Studien sollten dazu beitragen die Akutversorgung oder Prävention des ischämischen Schlaganfalls zu optimieren, um perspektivisch die Schlaganfall-assoziierte Morbidität und Mortalität reduzieren zu können. Die Fragestellungen aller Studien entstammen meiner klinischen Arbeit als Neurologe an der Charité, dessen Schwerpunkt die Akutbehandlung von Schlaganfallpatienten darstellt. Alle prospektiven Studien basieren auf einer intensiven interdisziplinären Kooperation und fokussieren, ebenso wie die retrospektiven Analysen, auf bisher unbeantwortete Fragen der interdisziplinären Akutversorgung und Prävention des ischämischen Schlaganfalls. So betreffen die Studien die Fachgebiete Notfallmedizin (2.1.), Immunologie (2.2.), Kardiologie (2.3., 2.6.), Genetik (2.4), Hämostaseologie (2.4, 2.5) und Neuroradiologie (2.1., 2.6.).

Die folgenden Fragestellungen wurden im Rahmen der Studien bearbeitet:

- Bestehen an einer Universitätsklinik bzw. in einem Verbund von TeleStroke Units außerhalb der Regelarbeitszeit infrastrukturelle Defizite, die die Effizienz der Lysetherapie beeinflussen? (siehe 2.1.)
- Welche immunologischen Veränderungen treten in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls auf und sind diese für das Auftreten nosokomialer Infektionen von Bedeutung? (siehe 2.2.)
- Welchen klinischen Stellenwert besitzt eine diagnostische Echokardiographie für Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall und bekanntem VHF? (siehe 2.3.)
- Besitzt eine erweiterte genetische Thrombophiliediagnostik eine Relevanz für die medikamentöse Sekundärprävention nach bis dato kryptogenem Schlaganfall bei juvenilen Patienten? (siehe 2.4.)
- Welche Defizite bestehen in der medikamentösen Schlaganfallprävention bei bekanntem VHF? Welchen Effekt hat eine therapeutische OA bei Auftreten des Schlaganfalls auf die Prognose? (siehe 2.5.)
- Welches Schlaganfallrisiko hat eine therapeutische linksatriale Katheterablation bei Patienten mit symptomatischem VHF? (siehe 2.6.)

2. Eigene Arbeiten

2.1. *Intrahospitale Akutversorgung von Schlaganfallpatienten vor Thrombolyse*

Häusler KG, Gerischer LM, Vatankhah B, Audebert HJ, Nolte CH. (2011) Impact of hospital admission during nonworking hours on patient outcomes after thrombolysis for stroke. *Stroke* 42(9):2521-5.

Für die Effektivität der intrahospitalen Akutversorgung von Schlaganfallpatienten ist eine optimierte interdisziplinäre Zusammenarbeit eine unabdingbare Voraussetzung, da Verfügbarkeit und Nutzen der Gabe von rt-PA in hohem Maße zeitabhängig sind (Lees et al., 2010). Außerhalb der Regelarbeitszeit (RAZ) könnten quantitativ und qualitativ reduzierte Personalressourcen sowie die eingeschränkte Verfügbarkeit diagnostischer Untersuchungen zu einer Verschlechterung der Akutversorgung führen (Fang et al., 2010), was durch die Implementierung von Stroke Units möglicherweise vermieden werden könnte (Albright et al., 2009). Dies könnte sich insbesondere bei Schlaganfallpatienten bemerkbar machen, die eine Lysetherapie erhalten, was eine unlängst publizierte französische Studie erstmals näher untersucht hat (Bodenant et al., 2010). Ohne substantielle Erklärung fand sich bei 252 Schlaganfallpatienten nach CT-basierter Lyse eine signifikant erhöhte Mortalität innerhalb von 7 Tagen, wenn diese Patienten innerhalb (!) der RAZ auf eine universitäre Stroke Unit aufgenommen worden waren.

Wir führten daraufhin eine retrospektive Analyse am Campus Benjamin Franklin der Charité durch und verglichen unsere Daten mit denen des „*Telemedical Project of Integrated Stroke Care (TEMPiS)*“, einer in den Jahren 2003-2006 an 12 städtischen Krankenhäusern in Bayern durchgeführten Studie zur telemedizinischen Versorgung von Schlaganfallpatienten (Audebert et al., 2005). Ein indirekter Vergleich der Versorgungsqualität des Stroke Unit- und des TeleStroke Unit-Konzepts war somit möglich.

Wir schlossen 291 lysierte Patienten der Charité und 616 lysierte Patienten der TEMPiS Studie ein. Während des Einschlusszeitraums an der Charité (2008-2010) wurden etwa 15% aller Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall lysiert, wobei keine Unterschiede für die RAZ (definiert als Arbeitstag von 8-17 Uhr) oder den Bereitschaftsdienst (BSD) bestanden ($p=0,443$). Die Alters- und Geschlechtsverteilung sowie die Zeit vom Symptombeginn bis zum Beginn der Lysetherapie unterschieden sich in beiden Kohorten während der RAZ bzw. BSD nicht. Die Mortalität innerhalb von 7 Tagen lag an der Charité bei 6,5% und in TEMPiS bei 6,3%. In der Charité zeigte sich für in der RAZ lysierte Patienten ein Trend für eine geringere symptomatische Blutungsrate ($p=0,053$), seltener auftretende klinisch relevante Verschlechterung ($p=0,079$) und eine geringere Mortalität nach 7 Tagen ($p=0,073$). Die multivariate Datenanalyse ergab in beiden Kohorten keinen signifikanten Einfluss der RAZ auf diese genannten Endpunkte. Die in der RAZ an der Charité bei rund 80% der Patienten vor Lysetherapie mögliche Magnetresonanztomographie (MRT) führte im Vergleich zur Computertomographie (CT) zu keiner Verlängerung der Zeit vom Symptombeginn bis zum Beginn der Lysetherapie und war somit ohne relevanten Zeitverlust praktikabel. Eine MRT-basierte Lysetherapie ging jedoch mit einer signifikant niedrigeren Mortalität nach 7 Tagen (OR 4.98) einher. Die Mortalität nach 7 Tagen korrelierte in beiden Kohorten signifikant mit dem klinischen Schweregrad bei Aufnahme (OR 1.15 bzw. 1.13 pro NIHSS-Punkt) und in der TEMPiS-Kohorte zudem mit dem Patientenalter (OR 1.05 pro Jahr). Das Auftreten einer symptomatischen Blutung sowie einer klinisch relevanten Verschlechterung korrelierte in beiden Kohorten mit dem Schweregrad des Schlaganfalls bei Aufnahme.

Weder anhand der Charité-Daten noch anhand der ausschließlich CT-basierten TEMPiS-Daten konnten die ebenfalls CT-basierten Ergebnisse von Bodenat et al. bestätigt werden. Unsere multizentrische Erhebung konnte zeigen, dass eine interdisziplinäre Akutversorgung von Schlaganfallpatienten im Rahmen des Stroke Unit- bzw. TeleStroke Unit-Konzepts dauerhaft mit gleichbleibender Qualität möglich ist und sich nicht außerhalb der RAZ signifikant verschlechtert.

2.2. Immunologische Veränderungen nach akutem ischämischem Schlaganfall

Häusler KG, Schmidt WUH, Föhring F, Meisel C, Helms T, Jungehulsing GJ, Nolte CH, Schmolke K, Wegner B, Meisel A, Dirnagl U, Villringer A, Volk HD. (2008) Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans. *Cerebrovascular Diseases* 25:50-8.

In der Akutversorgung des ischämischen Schlaganfalls ist neben der Akuttherapie auch die Vermeidung von Schlaganfall-assoziierten Infektionen für die weitere Prognose relevant (Davenport et al., 1996; Finlayson et al., 2011). Um die Pathophysiologie der im klinischen Alltag zu beobachtenden Infektanfälligkeit näher zu analysieren, führten wir in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Immunologie der Charité die prospektive „*Immunosuppression after acute stroke (ISAS)*“ Studie durch, die die humane Immunantwort nach akuter zerebraler Ischämie charakterisieren sollte. Im Mausmodell der zerebralen Ischämie war zuvor gezeigt worden, dass die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und des Sympathischen Nervensystems zu einer Apoptose-bedingten Lymphopenie, einer führend durch T-Helferzellen Typ 2 vermittelten Immunantwort und einer funktionellen Deaktivierung von Monozyten führte und diese systemische Immundepression mit dem Auftreten von nosokomialen Infektionen einherging (Prass et al., 2003). Durch die prophylaktische Gabe eines Antibiotikums wurde im Tiermodell zudem eine Reduktion der Schlaganfall-assoziierten Morbidität und Mortalität erreicht (Meisel et al., 2004).

Im Vergleich zu 30 gesunden Probanden zeigte sich bei 40 Patienten mit mittels MRT gesichertem ischämischem Schlaganfall bereits bei stationärer Aufnahme neben einer Akute-Phase-Reaktion (Chamorro et al., 2000), eine signifikant verminderte Zahl CD3+ bzw. CD4+ T-Zellen, eine verminderte Concanavalin A-induzierte Freisetzung von Interferon- γ *in vitro* sowie eine niedrigere HLA-DR Expression auf Monozyten, die für die Antigen-vermittelte Aktivierung von T-Zellen relevant ist (Meisel et al., 2005). Im Gegensatz zum

Tiermodell (Prass et al., 2003) fand sich keine verminderte monozytäre TNF- α Freisetzung nach *in vitro* Stimulation mit Lipopolysaccharid oder eine Suppression von B-Zellen oder NK-Zellen. Trotz der begrenzten Patientenzahl konnte anhand der ISAS-Studie eine Korrelation der Immunsuppression und des Kortisolspiegels mit dem fokal-neurologischen Defizit und der Schlaganfallgröße bei Aufnahme (Chamorro et al., 2007) gezeigt werden, nicht jedoch mit der Schlaganfall-Lokalisation (Harms et al., 2011).

Insgesamt 28% aller Patienten entwickelten eine nosokomiale Pneumonie oder einen Harnwegsinfekt. Die retrospektive Analyse der Immunparameter zeigte bereits bei Aufnahme für Schlaganfallpatienten mit nosokomialer Infektion eine stärker ausgeprägte Immunsuppression (weniger CD3+ bzw. CD4+ T-Zellen, geringere HLA-DR Expression und signifikant reduzierte TNF- α Freisetzung *in vitro*), als dies für Patienten ohne nosokomiale Infektion der Fall war. Der prädiktive Wert für eine nosokomiale Infektion war für die bestimmten Immunparameter jedoch nicht höher als der des Schlaganfall-Schweregrades oder der Infarktgröße. Aus der Kombination von Schlaganfall-Schweregrad und TNF- α Freisetzung *in vitro* ergab sich die bestmögliche Risikoabschätzung.

Anhand der ISAS-Studie konnten wir somit zeigen, dass im Zuge eines akuten ischämischen Schlaganfalls neben einer Akute-Phase-Reaktion eine systemische Immunsuppression auftritt, die durch eine T-Zell-getragene Lymphopenie sowie eine funktionelle Deaktivierung von Monozyten und T-Helferzellen Typ 1 charakterisiert ist und somit dem „*Central Nervous System injury-induced immune deficiency syndrome (CIDS)*“ entspricht, das zuvor nach traumatischer Schädigung des Zentralen Nervensystems (ZNS) oder nach neurochirurgischen Eingriffen beschrieben wurde (Meisel et al., 2005). Die induzierte Immunsuppression könnte dazu beitragen eine überschießende Inflammationsreaktion im ischämischen Infarktareal zu unterbinden, die zu einer Vergrößerung des zerebralen Schadens führen könnte.

Die zu beobachtende Immunsuppression besitzt einen gewissen prädiktiven Wert für das Auftreten von nosokomialen Infektionen, was bereits bei Aufnahme eine Selektion von Patienten mit hohem Infektionsrisiko ermöglichen könnte. Dies könnte für neue Therapiestrategien, wie beispielsweise eine präventive Antibiotikagabe, durchaus relevant sein (Harms et al., 2008; Meisel et al., 2012).

Weitere eigene Arbeiten zu diesem Thema:

Häusler KG, Schmidt WU, Foehring F, Meisel C, Guenther C, Brunecker P, Kunze C, Helms T, Dirnagl U, Volk HD, Villringer A. (2012) Immune responses after acute ischemic stroke or myocardial infarction. *Int J Cardiol* 155(3):372-7.

Im Zuge der ISAS-Studie sollte zudem untersucht werden, inwiefern sich die humane Immunantwort nach zerebraler Ischämie von der Immunantwort nach einem akuten Myokardinfarkt unterscheidet, um den Spezifitätsgrad des nach Schädigungen des ZNS beschriebenen CIDS beurteilen zu können. Daher wurden am Campus Mitte der Charité prospektiv 20 Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) bzw. einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) eingeschlossen, die keine akute Infektion, keine bekannte Immunsuppression oder Hinweise für einen akuten Schlaganfall aufwiesen. Aus der ISAS-Kohorte wurden 20 Patienten mit einem akuten ischämischen Infarkt im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media und 20 (ebenfalls nach Alter und Geschlecht gematchte) gesunde Probanden in die Datenanalyse einbezogen. Im Vergleich zu den an Probanden erhobenen Daten zeigte sich bei Patienten mit einem Myokardinfarkt bereits bei Aufnahme eine Akute-Phase-Reaktion (Brunetti et al., 2007). Im Vergleich zu Schlaganfallpatienten fand sich eine signifikant erniedrigte monozytäre HLA-DR Expression und eine ebenfalls verminderte TNF- α Freisetzung *in vitro*, nicht jedoch eine T-Zell-getragene Lymphopenie, was früheren Publikationen widerspricht (Nunez et al., 2008). Da ein Viertel der eingeschlossenen Patienten einen NSTEMI aufwies, ist eine Korrelation der Lymphozytenzahl mit dem Ausprägungsgrad der Myokardischämie zu diskutieren. Somit kann nicht abschließend beurteilt werden, ob eine T-Zell-getragene Lymphopenie spezifisch für eine Schädigung des ZNS bzw. ein CIDS ist. Die nachgewiesene Suppression der Immunantwort war auch 6 Tage nach stationärer Aufnahme nachweisbar, zeigte sich jedoch bereits partiell regredient. Da nur 10% aller Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt eine nosokomiale Infektion entwickelten, konnte keine Aussage zu einer prädiktiven Wertigkeit von Immunparametern getroffen werden.

2.3. Echokardiographie bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern

Herm J, Konieczny M, Jungehulsing GJ, Endres M, Villringer A, Malzahn U, Heuschmann PU, Häusler KG. (2012) Should transesophageal echocardiography be performed in acute stroke patients with atrial fibrillation? *Journal of Clinical Neuroscience* [im Druck]

Die bei Schlaganfallpatienten im Zuge der Akutversorgung erfolgende diagnostische Abklärung setzt eine interdisziplinäre Zusammenarbeit voraus (Laufs et al., 2010). So hat die diagnostische Echokardiographie für Schlaganfallpatienten ohne bekannte kardiale Emboliequelle einen relevanten Stellenwert (Strandberg et al., 2008; Yaghoubi et al., 2011), wobei die Sensitivität und Spezifität der transthorakalen Darstellung durch die semi-invasive transösophageale Echokardiographie (TÖE) deutlich erhöht wird (de Bruijn et al., 2006). Für Schlaganfallpatienten mit bekanntem VHF, die nachweislich ein sehr hohes Rezidivrisiko haben (Lip et al., 2010; Marini et al., 2005), gibt es jedoch keine einheitliche Empfehlung zur Durchführung einer Echokardiographie (ESO 2008; Pepi et al., 2010; Douglas et al., 2011; Adams et al., 2008), da gemäß geltender Leitlinien bei Patienten mit VHF das Auftreten eines Schlaganfalls *per se* die Indikation zur oralen Antikoagulation darstellt (Camm et al., 2010). Ein nachgewiesenes VHF muss jedoch nicht zwangsläufig die Ursache des stattgehabten Schlaganfalls sein, woraus sich eine mögliche therapeutische Relevanz einer diagnostischen Echokardiographie für diese Patientenkohorte begründet, die zumindest ein Sechstel aller Schlaganfallpatienten ausmacht. Um die Relevanz einer diagnostischen Echokardiographie für Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern beurteilen zu können, zogen wir retrospektiv die Daten von 2.185 Patienten heran, die in den Jahren 2003 und 2004 in den heute zur Neurologischen Klinik der Charité gehörenden Universitätskliniken aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls stationär behandelt wurden.

Etwa ein Fünftel (21,2%) dieser Schlaganfallpatienten wiesen ein VHF auf, das bei einem Fünftel (21,7%) dieser VHF-Patienten erstmals stationär diagnostiziert wurde. Insgesamt erhielt etwa ein Drittel (36,6%) eine

Echokardiographie. Ein Patientenalter <65 Jahren und die Behandlung an einem der drei Standorte korrelierte mit der Durchführung einer TÖE bei bereits bekanntem VHF, nicht jedoch das koexistente kardiovaskuläre Risikoprofil, was die Notwendigkeit von standortübergreifenden *Standard Operating Procedures* (SOPs) verdeutlicht. Echokardiographisch ergaben sich klinisch relevante Befunde nur bei etwa jedem Zehnten (9,7%) der untersuchten Patienten, wobei 3,8% der untersuchten Patienten eine nicht VHF-assoziierte Emboliequelle aufwiesen (beispielsweise einen linksventrikulären Thrombus). Bei relevantem Echokardiographiebefund lag häufiger eine Herzinsuffizienz vor ($p=0,035$), die das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit VHF bekanntermaßen erhöht (Häusler et al., 2011b). Die Schlaganfallpatienten mit relevanten Echobefunden wurden jedoch bei Entlassung nicht häufiger oral antikoaguliert, als das bei Schlaganfallpatienten ohne relevante echokardiographische Auffälligkeiten der Fall war (61,1% vs. 60,5%; $p>0,995$). Hierfür ist in erster Linie das unter einer Antikoagulation antizipierte zerebrale Blutungsrisiko in Betracht zu ziehen, das in der klinischen Praxis häufig zu einer Verzögerung des Beginns einer Antikoagulation führt, zumal auch hierfür keine klaren Leitlinienempfehlungen vorliegen. Auch die poststationäre Mortalitätsrate unterschied sich in beiden Gruppen weder nach einem Jahr (16,7% vs. 17,4%; $p>0,995$) noch nach fünf Jahren (41,2% vs. 44,8%; $p>0,995$). Bei einem Drittel der untersuchten Patienten fanden sich relevante Plaques im Aortenbogen, die als konkurrierende Ursachen für den stattgehabten Schlaganfall durchaus in Betracht zu ziehen sind. Die Durchführung einer TÖE führte zu einer Verlängerung der stationären Liegezeit um etwa einen Tag ($p=0,049$), was aufgrund des technischen und administrativen Aufwandes durchaus zu erwarten war. Die daraus resultierenden Mehrkosten stellen jedoch ein durchaus relevantes Kostenproblem dar.

Da eine diagnostische Echokardiographie nur bei einem sehr geringen Teil der untersuchten Schlaganfallpatienten mit bekanntem VHF in relevantem Maß zur ätiologischen Abklärung beitrug, sollte eine Echokardiographie in erster Linie für Schlaganfallpatienten ohne VHF bzw. bei bestehendem Verdacht auf eine Endokarditis erfolgen, um die in der täglichen klinischen Praxis vorhandenen Ressourcen zur Durchführung einer Echokardiographie optimal zu nutzen.

2.4. Relevanz der erweiterten genetischen Thrombophiliediagnostik nach kryptogenem Schlaganfall bei jungen Patienten

Häusler KG, Herm J, Hoppe B, Kasabov R, Malzahn U, Endres M, Koscielny J, Jungehulsing GJ. (2012) Thrombophilia screening in young patients with cryptogenic stroke. Prevalence of gene polymorphisms compared to healthy blood donors and impact on secondary stroke prevention. *Hämostaseologie* 32(2):147-52.

Eine hämostaseologische Diagnostik ist bei Kindern mit ischämischem Schlaganfall ein fester Bestandteil der ätiologischen Abklärung, da relativ häufig eine genetisch determinierte Thrombophilie nachweisbar ist (Tsze et al., 2011). Die Wertigkeit einer Thrombophiliediagnostik bei Schlaganfallpatienten wird seit Jahren kontrovers diskutiert (Casas et al., 2004; Laufs et al., 2010; Ng et al., 2011), wobei bisher jedoch kaum Daten für juvenile Schlaganfallpatienten vorliegen (zur Übersicht Herm et al., 2012), die in Industriestaaten etwa 10% aller Schlaganfallpatienten ausmachen und deren Schlaganfallursache überdurchschnittlich häufig „kryptogen“ bleibt (Krämer & Berlit, 2011). Gerade in dieser Patientenkohorte könnte eine erweiterte hämostaseologische Abklärung daher in relevantem Maß zur ätiologischen Zuordnung beitragen.

Da sich in den letzten Jahren die Möglichkeiten zum Nachweis einer für das arterielle System relevanten thrombophilen Diathese deutlich verbessert hatten (Hoppe et al., 2006), führten wir in Kooperation mit Kollegen des Instituts für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité und des Instituts für Transfusionsmedizin der Charité eine retrospektive Erhebung zur klinischen Relevanz der erweiterten genetischen Thrombophiliediagnostik bei 44 juvenilen Schlaganfallpatienten mit kryptogenem Schlaganfall durch.

Im Vergleich zu 282 Probanden ohne bisheriges (zerebro-) vaskuläres Ereignis (Hoppe et al., 2006) zeigte sich in der Schlaganfallkohorte eine niedrigere Prävalenz der Faktor (F) VII-R353Q-Mutation ($p=0,033$), die die Aktivität und Konzentration des FVII vermindert. Eine FVII-R353Q-Mutation könnte somit Ausdruck eines erniedrigten individuellen Schlaganfallrisikos sein (Lichy et al. 2004). Vergleichbare Ergebnisse wurden unlängst für juvenile

Schlaganfallpatienten berichtet, wobei die eingeschlossenen Patienten ein stärker ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil aufwiesen (Lopaciuk et al., 2010). In einer unselektierten Schlaganfallkohorte fand sich hingegen bezüglich der Prävalenz einer FVII-R353Q-Mutation kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe (Heywood et al., 1997).

Die Verteilung der weiteren 13 Genpolymorphismen die im Rahmen der Studie untersucht wurden (u.a. β -Fibrinogen-, Thrombomodulin-, tissue factor pathway inhibitor-, tissue-type plasminogen activator-, Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1-, Prothrombin-, FVII-, FXIII-Mutation) unterschied sich hingegen in beiden Gruppen nicht signifikant, wobei diesbezügliche Daten für eine FV-HR2-Mutation oder einen Thrombomodulin-Polymorphismus bisher für Schlaganfallpatienten nicht publiziert wurden. Es fand sich lediglich ein Trend ($p=0,073$) für eine höhere Prävalenz der FV-Leiden-Mutation in der Schlaganfallkohorte. Dies ist insofern interessant, da eine signifikant erhöhte Prävalenz dieses Polymorphismus auch für jüngere Patientinnen mit einem akuten Myokardinfarkt berichtet wurde (Rosendaal et al., 1997), so dass eine gewisse Relevanz einer FV-Leiden-Mutation für das arterielle System nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.

Aufgrund der Befunde der Thrombophiliediagnostik wurde bei einem Sechstel der Patienten mit kryptogenem Schlaganfall die medikamentöse Sekundärprävention umgestellt (zumeist im Sinne einer Umstellung von einer OA auf eine TAH), wobei aufgrund der wenig validen Studienlage ein beträchtlicher ärztlicher Ermessensspielraum in Betracht zu ziehen ist.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie ist die vergleichsweise kleine Zahl der untersuchten Schlaganfallpatienten, so dass keine belastbaren Aussagen zur Prävalenz thrombophiler Diathesen bei Schlaganfallpatienten mit nachgewiesenem kardialen Rechts-Links-Shunt gemacht werden konnten.

2.5. Prähospitale Antikoagulation bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern

Häusler KG, Konieczny M, Endres M, Villringer A, Heuschmann PU. (2011) Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival. *International Journal of Stroke* [Epub ahead of print]

Die Schlaganfallprävention bei Patienten mit bekanntem VHF ist von immenser Bedeutung, da das VHF als einer der Hauptrisikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall anzusehen ist (Wolf et al., 1991), anhand einer optimierten medikamentösen Schlaganfallprävention jedoch die Mehrzahl der durch VHF bedingten Schlaganfälle verhindert werden könnte (Hart et al., 2007). Zudem kann durch eine therapeutische OA der klinische Schweregrad eines ischämischen Schlaganfalls vermindert werden (Hylek et al., 2003; Audebert et al., 2010; Schwammenthal et al., 2010). Die bekannten Defizite in der medikamentösen Schlaganfallprävention (Ogilvie et al., 2010) könnten durch eine verbesserte interdisziplinäre Zusammenarbeit, eine stetige Aufklärung der betroffenen Patienten (Nolte et al., 2009) und einen stetigen Dialog mit den behandelnden Ärzten reduziert werden (Kirchhof et al., 2011).

Anhand einer retrospektiven Analyse unter Einschluss von 2390 Patienten die in den Jahren 2003 und 2004 in den heute zur Neurologischen Klinik der Charité gehörenden Universitätskliniken aufgrund eines Schlaganfalls stationär behandelt wurden, haben wir die prästationäre Dauermedikation von Patienten mit bereits prästationär bekanntem VHF analysiert, um mögliche Defizite in der Schlaganfallprävention aufzuzeigen. Des Weiteren sollte evaluiert werden, ob eine therapeutische OA bei Auftreten des Schlaganfalls auch einen Effekt auf die Letalität im Langzeitverlauf hat, da dies bisher nicht publiziert wurde.

Bei 348 (14,6%) der 2390 Patienten war prästationär bereits ein VHF bekannt. Unter Berücksichtigung des kardiovaskulären Risikoprofils und möglicher Kontraindikationen für eine OA hätten prästationär 93,4% dieser VHF-Patienten zur Schlaganfallprävention eine OA erhalten sollen.

Die mit 23,1% jedoch sehr niedrige prähospitalen Antikoagulationsrate entspricht bereits publizierten Studiendaten, die bei 27-29% aller Schlaganfallpatienten eine prähospitalen OA nachweisen konnten (Indredavik et al., 2005; Burgess et al., 2007). Jüngere VHF-Patienten erhielten signifikant häufiger eine OA, nicht jedoch Patienten mit einem bereits im Vorfeld der stationären Aufnahme an der Charité aufgetretenem Schlaganfall ($p=0,132$), was eine deutliche Diskrepanz zu den geltenden Leitlinien darstellt und verdeutlicht, dass die medikamentöse Schlaganfallprävention nur unzureichend auf das individuelle kardiovaskuläre Risikoprofil ausgerichtet war. Lediglich 6,2% aller Patienten mit VHF hatten bei Auftreten des Schlaganfalls eine therapeutische *International Normalized Ratio* (INR) (definiert als INR 2-3). Weder eine OA noch eine TAH erhielten 37,5% aller Patienten mit bekanntem VHF. Anhand einer den geltenden Leitlinien entsprechenden Schlaganfallprävention hätte eine Vielzahl der zur Aufnahme führenden ischämischen Schlaganfälle verhindert werden können.

Eine therapeutische OA bei Auftreten des Schlaganfalls reduzierte auch in unserer Kohorte den Schweregrad des Schlaganfalls bei stationärer Aufnahme (OR 0,28 [95% CI 0,09-0,84] für NIHSS \geq 11 Punkte). Ein höheres Patientenalter (OR 1,02 pro Jahr) und eine koexistente koronare Herzkrankheit (OR 1,51) waren hingegen unabhängige Prädiktoren für einen schweren Schlaganfall (definiert als NIHSS \geq 11 Punkte). Die Mortalität im Zuge der Nachverfolgung (Dauer: 38 ± 23 Monate) wurde durch den Schlaganfall-Schweregrad (HR 1,60 für NIHSS ≥ 6 und ≤ 15 bzw. HR 3,23 für NIHSS >15 Punkte), eine prästationär eingenommene TAH (HR 1,85) und das Patientenalter (HR 3,11 für 65-74 Jahre, HR 4,65 für 75-84 Jahre bzw. 11,1 für ≥ 85 Jahre) beeinflusst, nicht jedoch durch eine therapeutische OA (HR 0,72 [95% CI 0,27-1,88]), was erstmals anhand einer Studie belegt werden konnte. Da keine Daten über die poststationäre Einnahmedauer einer OA erhoben wurden, konnte der benefitäre Effekt einer OA auf die Mortalität (Hart et al., 2007) anhand dieser Studie nicht belegt werden.

2.6. Schlaganfallrisiko im Zuge einer therapeutischen linksatrialen Katheterablation bei symptomatischem Vorhofflimmern

Häusler KG*, Koch L*, Herm J, Kopp U, Heuschmann PU, Endres M, Schultheiss HP, Schirdewan A, Fiebach JB. (2012) 3 Tesla MRI-detected brain lesions after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: Results of the MACPAF Study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* [Epub ahead of print]

Für die Primärprävention von Schlaganfällen bei Patienten mit VHF ist neben der medikamentösen Therapie auch das mit invasiven therapeutischen Eingriffen assoziierte „iatrogene“ Schlaganfallrisiko zu beachten. So weist die in Industriestaaten mit zunehmender Häufigkeit eingesetzte LAKA ein periinterventionelles Risiko für klinisch manifeste Schlaganfälle von 0,5-1% auf. Zudem fanden sich bei 8-18% der ablatierten Patienten trotz fehlender fokalneurologischer Defizite zerebrale Diffusionsrestriktionen im postinterventionell durchgeführten 1,5 Tesla MRT (zur Übersicht Häusler et al., 2012a).

Eine verbesserte interdisziplinäre Zusammenarbeit im Rahmen von prospektiven Studien erscheint daher zwingend erforderlich, um das Schlaganfallrisiko der LAKA zu minimieren.

Konsequenter haben wir die prospektive, randomisierte „Mesh Ablator versus Cryoballoon Pulmonary Vein Ablation of Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation (MACPAF)“-Studie (clinicaltrials.gov NCT01061931) in Kooperation mit der Medizinischen Klinik II der Charité am Campus Benjamin Franklin intendiert, um die Effektivität und Sicherheit zweier neuartiger Ablationskatheter zu beurteilen, mittels serieller 3 Tesla MRT-Untersuchungen das Ablationsassoziierte Schlaganfallrisiko zu erfassen (sekundärer Endpunkt) und anhand von seriellen neuro(psycho)logischen Erhebungen mögliche Folgen zerebraler Ischämien nachzuweisen. Studienpatienten mit paroxysmale VHF wurden 1:1 für den Arctic Front® (Medtronic) oder HD Mesh Ablator® Katheter (C.R. Bard, Inc.) randomisiert (Häusler et al., 2010). Des Weiteren wurde vor der LAKA ein MRT-fähiger EKG-Rekorder (Reveal XT®, Medtronic) subkutan implantiert (Häusler et al., 2011d), um postinterventionelle VHF-Rezidive zu erfassen.

Die MACPAF-Studie wurde auf Anraten des Safety Boards im September 2011 vorzeitig beendet, da eine Interimsanalyse zum primären Studienendpunkt eine insuffiziente Isolationsrate der Pulmonalvenen nach LAKA mittels des HD Mesh Ablator® Katheters zeigte (Koch et al., 2012).

Für die vorliegende Arbeit wurden 37 Patienten eingeschlossen, die vor Abbruch der Studie eine LAKA erhalten hatten. Klinisch fand sich kein Anhalt für einen Schlaganfall. Anhand der hochauflösenden DWI (Schichtdicke 2,5 mm) konnten bei 15 (41%) der 37 Ablationspatienten unmittelbar postinterventionell bis zu fünf akute zerebrale Ischämien nachgewiesen werden, deren Größe zwischen 5-150 mm³ variierte. Die mittels MRT nachgewiesene Schlaganfallrate lag somit in der MACPAF-Studie deutlich über der bisher publizierten Häufigkeit von 8-18% (zur Übersicht Häusler et al., 2012a), was durch die bessere räumliche Auflösung (Benameur et al., 2006) und das niedrigere Kontrast-Rausch Verhältnis (Kuhl et al., 2005) bedingt sein kann.

In der Patientengruppe mit postinterventionellen DWI-Läsion(en) fand sich ein Trend zu einer niedrigeren linksventrikulären Ejektionsfraktion (p=0,07) und zu periinterventionellen VHF-Episoden (p=0,09). Bezüglich des eingesetzten Ablationskatheters (p=0,19) oder der periinterventionellen Heparinisierung (p=0,75) ergaben sich hingegen keine signifikanten Unterschiede für Patienten mit bzw. ohne DWI-Läsion(en) nach LAKA. Erstmals konnte anhand einer klinischen Studie gezeigt werden, dass weder die detektierten DWI-Läsionen noch die LAKA selbst postinterventionell zu nachweisbaren kognitiven Defiziten führte. Dies ist insofern interessant, da eine Fallkontrollstudie drei Monate nach LAKA in der Ablationsgruppe häufiger Defizite des verbalen Gedächtnisses postulierte, wobei keine Korrelation mit nachweisbaren zerebralen Diffusionsrestriktionen bestand (Schwarz et al., 2010).

Anhand eines bei allen Studienpatienten nach 6 bis 9 Monaten durchgeführten Verlaufs-MRT konnte zudem nachgewiesen werden, dass sich für 18% der postinterventionell detektierten DWI-Läsionen ein Korrelat in der FLAIR (Schichtdicke 5 mm) fand, was zwar in etwa den Ergebnissen einer Fallserie an 14 Ablationspatienten entspricht (Deneke et al., 2011), jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit auf die variierenden Schichtdicken der MRT-Sequenzen zurückzuführen war.

Weitere eigene Arbeiten zu diesem Thema:

Häusler KG, Kirchhof P, Endres M. (2012) Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 43(1):265-70.

Häusler KG, Tebbe U, Willems S, Sprenger C, Kirchhof P, Endres M, Oeff M. (2012) Neurologische Komplikationen nach linksatrialer Katheterablation bei Vorhofflimmern. *Nervenheilkunde* [im Druck].

Koch L*, Häusler KG*, Herm J, Safak E, Fischer R, Malzahn U, Werncke T, Heuschmann PU, Endres M, Fiebach JB, Schultheiss HP, Schirdewan A. (2012) Mesh ablator vs. cryoballoon pulmonary vein ablation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: results of the MACPAF study. *Europace* [Epub ahead of print]

Häusler KG, Koch L, Ueberreiter J, Coban N, Safak E, Kunze C, Villringer K, Endres M, Schultheiss HP, Fiebach JB, Schirdewan A. (2011) Safety and reliability of the insertable Reveal XT recorder in patients undergoing 3 Tesla brain magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm* 8(3):373-6.

Häusler KG*, Koch L*, Ueberreiter J, Endres M, Schultheiss HP, Heuschmann PU, Schirdewan A, Fiebach JB. (2010) Stroke risk associated with balloon based catheter ablation for atrial fibrillation: Rationale and design of the MACPAF Study. *BMC Neurology* 10:63.

* *gleichberechtigte Autorenschaft*

3. Diskussion

Der Schlaganfall stellt nach wie vor ein relevantes Problem der weltweiten Gesundheitsversorgung dar. Trotz der in Industrieländern zunehmenden Verbreitung von Stroke Units ist der ischämische Schlaganfall weiterhin mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate assoziiert (Johnston et al., 2009; Mathers et al., 2009). Die Optimierung der Akutversorgung ist daher von ebenso hoher Relevanz, wie eine Verbesserung der Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls, die selbst in Industriestaaten gravierende Defizite aufweist (Ogilvie et al., 2010; Häusler et al., 2011c).

Eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit ist in dieser Hinsicht von besonderem Interesse, da der ischämische Schlaganfall aufgrund der zugrundeliegenden Risikofaktoren, der diagnostischen Notwendigkeiten und möglicher Komplikationen als interdisziplinäres Krankheitsbild anzusehen ist.

Alle dieser kumulativen Habilitationsschrift zugrundeliegenden Studien sollten dazu beitragen die Akutversorgung und Prävention des ischämischen Schlaganfalls zu verbessern. Einzelne Aspekte der interdisziplinären Akutversorgung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall wurden dabei näher analysiert. Neben einer Erhebung zur intrahospitalen Versorgung vor einer Lysetherapie (Häusler et al., 2011a), führten wir eine prospektive Studie zur Immunantwort nach akuter zerebraler Ischämie (Häusler et al., 2008 & 2012b) und zwei retrospektive Analysen zur therapeutischen Relevanz einzelner diagnostischer Maßnahmen in der Akutphase durch (Herm et al., 2012; Häusler et al., 2012c). Die Untersuchungen zur Primärprävention des Schlaganfalls bei Patienten mit bekanntem VHF fokussierten auf bestehenden Defiziten in der medikamentösen Therapie, auf der prognostischen Relevanz einer therapeutischen OA bei Auftreten des Schlaganfalls (Häusler et al., 2011c) und auf der Charakterisierung des Schlaganfallrisikos einer therapeutischen LAKA bei symptomatischem VHF, die anhand einer prospektiven und randomisierten Studie erfolgte (Häusler et al. 2010 & 2012f).

3.1. Studien zur Akutversorgung des ischämischen Schlaganfalls

Da die Effizienz der Lysetherapie mit zunehmender Symptombdauer abnimmt (Lees et al., 2010), ist eine Optimierung der prähospitalen und intrahospitalen Akutversorgung zwingend erforderlich (Walter et al., 2012). Wiederholt wurde jedoch publiziert, dass eine stationäre Aufnahme außerhalb der Regelarbeitszeiten für das klinische Outcome relevant sei (Bodenant et al., 2010; Fang et al., 2010), was eine vermeidbare Einschränkung der Versorgungsqualität darstellen würde und durch eine gezielte Verbesserung der Infrastruktur vermieden werden könnte (Albright et al., 2009).

Anhand einer retrospektiven Analyse multizentrisch erhobener Daten konnten wir zeigen, dass zumindest in Deutschland die interdisziplinäre Akutversorgung von Schlaganfallpatienten auch außerhalb der Regelarbeitszeit mit gleichbleibender Qualität möglich ist, was sowohl für die Universitätsklinik mit integrierter Stroke Unit als auch für die telemedizinische Supervision von vornehmlich städtischen Krankenhäusern zutrif (siehe 2.1.; Häusler et al., 2011a). Unablässige Anstrengungen und eine stetige Qualitätssicherung sind nötig (Heuschmann et al., 2010), um dies zum geltenden Standard der Schlaganfallversorgung zu machen, der offenbar selbst an einer universitären französischen Stroke Unit nicht erreicht werden konnte (Bodenant et al., 2010). Interessanterweise ergab sich anhand der an der Charité erhobenen Studiendaten für eine MRT-basierte Lysetherapie ein Trend zu einem besseren klinischen Outcome nach einer Woche. Im Vergleich zur CT-basierten Lysetherapie zeigte sich zudem keine Verlängerung der für die Effizienz der Lysetherapie relevanten Zeit vom Symptombeginn bis zum Beginn der Therapie (Lees et al., 2010). Somit erscheint eine verbesserte Selektion von geeigneten Patienten anhand der MRT möglich (Schellinger et al., 2007), was jedoch anhand prospektiver Studien zu belegen ist. Auch wenn unsere Ergebnisse aufgrund der sehr hohen infrastrukturellen Anforderungen nur eingeschränkt auf andere Länder übertragbar sind, verdeutlichen sie doch die durchaus bestehenden Möglichkeiten zur weiteren Optimierung der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls.

Neben der Akuttherapie ist in der Akutversorgung von Schlaganfallpatienten die Vermeidung von Schlaganfall-assoziierten Komplikationen von entscheidender Bedeutung für die Prognose, wobei insbesondere die bei 5-10% aller Schlaganfallpatienten auftretenden Pneumonien relevant sind, da diese mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert sind (Finlayson et al., 2011; Hoffmann et al., 2012). Eine Vermeidung nosokomialer Infektionen könnte somit zu einer Verbesserung der Gesamtprognose von Schlaganfallpatienten führen, so dass diesbezügliche Therapiestrategien erforderlich scheinen (Meisel et al., 2012). Die bei Patienten nach akuter zerebraler Ischämie zu beobachtende Infektanfälligkeit wird durch das „*Central Nervous System induced immune deficiency syndrom*“ (CIDS) bedingt (Chamorro et al., 2006 & 2007; Harms et al., 2008), was nicht zuletzt anhand der Ergebnisse der in Kooperation mit Kolleginnen und Kollegen des Instituts für Medizinische Immunologie an der Charité prospektiv durchgeführten ISAS-Studie nachgewiesen werden konnte (Häusler et al., 2008).

Bereits wenige Stunden nach Symptombeginn wiesen Patienten mit ischämischem Schlaganfall im Vergleich zu gesunden Probanden neben einer Akute-Phase-Reaktion (Chamorro et al., 2000) eine T-Zell-getragene Lymphopenie sowie eine zumindest partielle funktionelle Deaktivierung von Monozyten und T-Helferzellen Typ 1 auf (Häusler et al., 2008). Dies konnte bereits zuvor im Tiermodell der zerebralen Ischämie gezeigt werden (Prass et al., 2003) und wurde wiederholt anhand von prospektiven Studien bestätigt (Harms et al., 2008 & 2011; Vogelgesang et al., 2008). Wir konnten anhand der ISAS-Daten nachweisen, dass die bei stationärer Aufnahme zu beobachtende Immunsuppression bei schwerem neurologischem Defizit und bei Schlaganfallpatienten mit nosokomialer Infektion stärker ausgeprägt war. Die prädiktive Wertigkeit für eine Infektion war für einzelne immunologische Parameter jedoch nicht höher als die klinischer Parameter (Häusler et al., 2008). Selbst bei Abgabe dieser Habilitationsschrift ist die Bestimmung von Immunparametern bei Schlaganfallpatienten nicht Gegenstand der klinischen Routine (Meisel et al., 2012), da das nosokomiale Infektionsrisiko mit zumindest gleicher Genauigkeit anhand klinischer Parameter (u.a. Patientenalter, Schlaganfall-Schweregrad) abgeschätzt werden kann (Hoffmann et al., 2012).

Die aufgrund tierexperimenteller Daten (Prass et al., 2003) intendierten Studien zum präventiven Einsatz von Antibiotika in der Akutphase des Schlaganfalls konnte zwar für Patienten mit hohem NIHSS eine Reduktion der Infektionsrate nachweisen (Harms et al., 2008), nicht jedoch eine diese Therapieform rechtfertigende Relevanz für die Gesamtprognose (Meisel et al., 2012).

Ein weiterer möglicher therapeutischer Ansatz besteht zudem in der Modulation der das CIDS begründenden Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse oder des Sympathischen Nervensystems (Meisel et al., 2005; Chamorro et al., 2007). Eine prospektive Studie zum Einsatz von Betablockern in der Akutphase des Schlaganfalls wurde unlängst aufgrund einer insuffizienten Rekrutierung eingestellt (ClinicalTrials.gov NCT01061190), so dass bisher keine diesbezüglich relevanten Daten vorliegen.

Die humane Immunantwort nach akuter zerebraler Ischämie weist somit nachweislich Parallelen zu der Immunantwort nach traumatischer Schädigung des ZNS oder nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung auf (Meisel et al., 2005; Sarrafzadeh et al., 2011). Um die Relevanz der zerebralen Schädigung für die Immunantwort näher zu charakterisieren, wurde im Rahmen der prospektiven ISAS-Studie zudem bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt eine serielle Immundiagnostik durchgeführt (siehe 2.2.; Häusler et al., 2012b).

Wir konnten zeigen, dass auch wenige Stunden nach einem akuten Myokardinfarkt eine zumindest partielle funktionelle Deaktivierung von Monozyten und T-Helferzellen Typ 1 auftritt, nicht jedoch eine T-Zell-getragene Lymphopenie, die somit spezifisch für eine Immunantwort nach zerebraler Schädigung sein könnte und die im Rahmen der ISAS Studie geringere Infektionsrate nach akutem Myokardinfarkt mitbegründen könnte. Es finden sich jedoch einzelne Publikationen, die auch nach einem akuten Myokardinfarkt eine Lymphopenie beschreiben (Nunez et al., 2008), so dass eine Korrelation der Immunantwort mit dem Schweregrad des Myokardinfarktes zu diskutieren ist und derzeit noch keine abschließende Bewertung zum Spezifitätsgrad des CIDS erfolgen kann.

3.2. Studien zur Sekundärprävention des Schlaganfalls

Das Risiko für ein Schlaganfallrezidiv ist insbesondere bei Patienten mit VHF (Marini et al., 2005) und nach kryptogenem Schlaganfall erhöht (Bang et al., 2003), was die Bedeutung einer zeitnahen ätiologischen Zuordnung des akuten ischämischen Schlaganfalls unterstreicht (Häusler et al., 2012d). Durch die Einführung eines Leistungskataloges im Operationen-Prozeduren-Schlüssel des „*diagnosis related groups*“ (DRG)-Systems wurde zwar eine adäquate Vergütung der Behandlung und Diagnostik auf einer Stroke Unit erreicht, im Hinblick auf die immensen Kosten der Schlaganfalltherapie (Kolominsky-Rabas et al., 2006) ist eine Optimierung und Standardisierung der diagnostischen Abklärung jedoch zwingend notwendig, um eine qualitativ hochwertige Versorgung von Schlaganfallpatienten dauerhaft sicherstellen zu können. Ob bestimmte diagnostische Maßnahmen für die Klärung der Ätiologie des akuten ischämischen Schlaganfalls von Relevanz sind, muss daher anhand von Studien belegt werden, um Eingang in Leitlinien und SOPs zu finden.

Aus der täglichen klinischen Arbeit heraus ergab sich die Frage, inwiefern eine diagnostische Echokardiographie, die für Schlaganfallpatienten ohne bekannte kardiale Emboliequelle von nachgewiesener Bedeutung für die ätiologische Zuordnung ist (Strandberg et al., 2008; Yaghoubi et al., 2011), auch für Schlaganfallpatienten mit bekanntem VHF in relevantem Maße therapierelevante Befunde erbringt. Derzeit geltende Leitlinien geben für diese fast ein Fünftel aller Schlaganfallpatienten umfassende Kohorte keine einheitlichen Empfehlungen zur Durchführung einer diagnostischen Echokardiographie (ESO 2008; Adams et al., 2008; Pepi et al., 2010; Douglas et al., 2011), jedoch eine klare Empfehlung für eine orale Antikoagulation zur Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls (Camm et al., 2010), da diese eine relative Risikoreduktion von ca. 64% ermöglicht (Hart et al., 2007).

Wir konnten anhand einer retrospektiven Datenerhebung zeigen (siehe 2.3.; Herm et al., 2012), dass eine diagnostische Echokardiographie lediglich bei einem Drittel aller Schlaganfallpatienten mit bekanntem VHF durchgeführt wurde und dass Krankenhaus-interne Richtlinien für die Indikationsstellung

offenbar von größerer Bedeutung waren, als das koexistente kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten, was die Relevanz von standortübergreifenden SOPs verdeutlicht (Heuschmann et al., 2010). Letztlich ergab die transthorakale und transösophageale Echokardiographie bei knapp 10% der untersuchten Patienten einen *per se* therapielevanten Befund, der jedoch, mutmaßlich aufgrund der antizipierten Blutungsneigung nach akuter zerebraler Ischämie, nicht häufiger zu einer oralen Antikoagulation bei Entlassung führte, als dies für Schlaganfallpatienten mit bekanntem VHF aber ohne relevanten echokardiographischen Befund der Fall war. Da sich zudem kein Einfluss des echokardiographischen Befundes auf die poststationäre Mortalität nachweisen ließ und eine transösophageale Echokardiographie (aufgrund der notwendigen Nahrungskarenz und der begrenzten Verfügbarkeit) eine Verlängerung der stationären Liegezeit nach sich zog, konnte abschließend keine Empfehlung zur routinemäßigen Durchführung einer Echokardiographie in dieser zumindest ein Sechstel aller Schlaganfallpatienten ausmachenden Patientenkohorte gegeben werden. Eine Echokardiographie sollte daher in erster Linie bei Schlaganfallpatienten ohne VHF bzw. bei Verdacht auf das Bestehen einer Endokarditis erfolgen, um die im klinischen Alltag begrenzten Ressourcen zur Durchführung einer Echokardiographie optimal zu nutzen.

Ebenso von hoher klinischer Relevanz sind die etwa 10% aller Schlaganfallpatienten, die jünger als 45 Jahre alt sind und seltener die der Mehrzahl der ischämischen Schlaganfälle zugrundeliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren aufweisen. Der Mehraufwand der der ätiologischen Zuordnung dienenden Diagnostik ist bei diesen Patienten aufgrund der Seltenheit möglicher Schlaganfallursachen im Einzelfall durchaus gerechtfertigt, generelle Empfehlungen zur diagnostischen Abklärung sind jedoch aufgrund der zumeist begrenzten Datenlage nicht möglich. Bei einem Drittel dieser juvenilen Schlaganfallpatienten bleibt zudem die Ätiologie des Schlaganfalls kryptogen (Krämer & Berlit, 2011), was nachweislich mit einem erhöhten Rezidivrisiko für Schlaganfälle assoziiert ist (Bang et al., 2003).

Eine genetisch determinierte Thrombophilie ist bei Kindern mit relevanter Häufigkeit als Ursache eines ischämischen Schlaganfalls anzusehen (Tsze et

al., 2011). Die Wertigkeit einer erweiterten Thrombophiliediagnostik bei Erwachsenen mit ischämischem Schlaganfall wird hingegen seit Jahren kontrovers diskutiert, da für nahezu alle bestimmbar Genpolymorphismen valide Daten zur Effizienz einer medikamentösen Sekundärprävention fehlen und eine genetisch determinierte Thrombophilie offenbar nur selten als Ursache eines Schlaganfalls anzusehen ist (Casas et al., 2004; Laufs et al., 2010; Ng et al., 2011). Für juvenile Schlaganfallpatienten liegen bisher jedoch nur wenige Fallserien zur Prävalenz einzelner Mutationen vor (Herm et al., 2012).

Anhand einer retrospektiven Analyse unter Einschluss von juvenilen Patienten mit bis dato kryptogenem Schlaganfall haben wir daher in Kooperation mit Kollegen des Instituts für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité und des Instituts für Transfusionsmedizin der Charité die diagnostische Wertigkeit und therapeutische Relevanz einer erweiterten genetisch determinierten Thrombophiliediagnostik erhoben (siehe 2.4.; Herm et al., 2012). Im Vergleich zu gesunden Probanden (Hoppe et al., 2006) zeigte sich in der Schlaganfallkohorte eine niedrige Prävalenz der Faktor VII-R353Q-Mutation, die die Aktivität und Konzentration des Faktor VII vermindert und daher protektiv für zerebrovaskuläre Ereignisse sein könnte (Lichy et al., 2004). Auch wenn eine weitere Fallserie (Lopaciuk et al., 2010) dieses Ergebnis bestätigte, sind prospektive Studien mit genügend hoher Patientenzahl notwendig, um die klinische Relevanz der Faktor VII-R353Q-Mutation beurteilen zu können. Die Prävalenz der zudem untersuchten Genpolymorphismen unterschied sich in der Schlaganfallkohorte und in der Kontrollgruppe nicht signifikant (Herm et al., 2012). Letztendlich erfolgte aufgrund der Thrombophiliediagnostik bei etwa einem Sechstel der Patienten eine Umstellung der medikamentösen Sekundärprävention. Aufgrund der mangelnden Datenlage zur Effizienz einer TAH bzw. OA bei Vorliegen einzelner Genpolymorphismen und der mit der Thrombophiliediagnostik assoziierten Kosten (etwa 30 € pro bestimmtem Genpolymorphismus), kann jedoch selbst für juvenile Patienten mit *per se* kryptogenem Schlaganfall keine allgemeine Empfehlung zur Durchführung einer Thrombophiliediagnostik gegeben werden. In einzelnen Fällen, beispielsweise bei Nachweis eines kardialen Shunts, kann eine Thrombophiliediagnostik jedoch therapeutisch durchaus relevant sein.

3.3. Studien zur Primärprävention des ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern

Die Primärprävention des ischämischen Schlaganfalls besitzt für Menschen mit VHF aufgrund der in Abhängigkeit vom koexistenten kardiovaskulären Risikoprofil steigenden Schlaganfallrisikos eine immense Bedeutung (Lip et al., 2010), wobei die Dauer des VHF für das Schlaganfallrisiko nicht von entscheidender Relevanz zu sein scheint (Friberg et al., 2010). Anhand der für die überwiegende Mehrzahl der betroffenen Patienten indizierten OA (Camm et al., 2010), kann jedoch im Vergleich zu Placebo eine relative Reduktion des Schlaganfallrisikos um etwa 64% erreicht werden (Hart et al., 2007). Somit könnten etwa 30 Schlaganfälle verhindert werden, wenn 1000 Patienten mit VHF über ein Jahr eine OA erhalten würden.

Zudem konnte nachgewiesen werden, dass eine therapeutische OA bei Auftreten des Schlaganfalls mit einer Reduktion des initialen Schlaganfall-Schweregrades einhergeht (Hylek et al., 2003; Schwammenthal et al., 2010; Audebert et al., 2010). Trotzdem wurden die bisher gebräuchlichen Vitamin K-Antagonisten (VKA) aufgrund des assoziierten Blutungsrisikos, der Wechselwirkungen mit verschiedensten Medikamenten und der notwendigen Gerinnungskontrollen viel zu selten eingesetzt (Ogilvie et al., 2010).

Die in der klinischen Praxis bestehenden Defizite in der Schlaganfallprävention konnten wir anhand einer retrospektiven Datenerhebung unter Einschluss der in der Charité aufgrund eines akuten Schlaganfalls behandelten Patienten verdeutlichen (siehe 2.5.; Häusler et al., 2011c). Nur jeder vierte Patient mit bekanntem VHF und einem zumindest moderaten Schlaganfallrisiko erhielt vor stationärer Aufnahme eine gemäß Leitlinien indizierte OA, wobei das individuelle kardiovaskuläre Risikoprofil keine erkennbare Bedeutung für die Häufigkeit der Verschreibung einer OA hatte, was für die Daten der TEMPiS-Studie zumindest der Fall war (Audebert et al., 2010). Eine vergleichbare Antikoagulationsrate von 27-29% fand sich auch in einer in Norwegen bzw. in Neuseeland durchgeführten Studie (Indredavik et al., 2005; Burgess et al., 2007). Dass nur ein Viertel der antikoagulierten Patienten bei Aufnahme eine therapeutische INR aufwies, verdeutlicht zudem das geringe therapeutische

Fenster unter Einnahme von VKA (Wan et al., 2008). Eine beträchtliche Zahl der zur Aufnahme führenden Schlaganfälle hätte somit durch eine risikoadaptierte Verschreibung bzw. ein besseres Monitoring der OA vermieden werden können. Im Hinblick auf die höheren Tagestherapiekosten bleibt abzuwarten, ob die nunmehr zugelassenen neuen Antikoagulanzen Rivaroxaban und Dabigatran dazu beitragen die Defizite der medikamentösen Schlaganfallprävention zu reduzieren (Häusler et al., 2012d).

Auch in unserer Studie fand sich der bereits erwähnte benefitäre Effekt einer therapeutischen OA bei Auftreten des Schlaganfalls auf den Schweregrad des Schlaganfalls bei Aufnahme, der durch ein kleineres Infarktvolumen unter therapeutischer OA bedingt sein könnte (Ay et al., 2008). Zum klinischen Outcome nach stationärer Behandlung lagen jedoch bisher vergleichsweise wenige und teils widersprüchliche Daten vor (Audebert et al., 2010; Schwammenthal et al., 2010). Wir konnten erstmals zeigen, dass eine therapeutische OA bei Auftreten des Schlaganfalls keinen Einfluss auf die Langzeitmortalität hatte. Ungeachtet dessen unterstreichen unsere Daten die Notwendigkeit die medikamentöse Schlaganfallprävention bei VHF-Patienten zu optimieren, was eine bessere Aufklärung der Bevölkerung (Nolte et al., 2009) und eine konsequentere Umsetzung der Leitlinien durch die behandelnden Ärzte erfordert (Kirchhof et al., 2011).

Für die Primärprävention von VHF-assoziierten Schlaganfällen könnte perspektivisch die therapeutische linksatriale Katheterablation (LAKA) von Bedeutung sein (Bunch et al., 2011), da durch einen konsekutiven Erhalt des Sinusrhythmus möglicherweise Schlaganfälle verhindert werden könnten, was bisher jedoch nicht anhand einer prospektiven Studie belegt wurde (Häusler et al., 2012a). *Per se* „iatrogene“ neurologische Komplikationen treten im Zuge einer LAKA bei 0,4-1,2% der Patienten auf und werden vorwiegend durch akute zerebrale Ischämien bedingt (Häusler et al., 2012e). So tritt bei jeweils etwa 0,5% der Patienten peri- und unmittelbar postinterventionell ein ischämischer Schlaganfall bzw. eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) auf (Häusler et al., 2012a). Darüber hinaus zeigen nicht-randomisierte Vergleichsstudien und Fallserien anhand prä- und postinterventioneller MRT-Untersuchungen, dass

auch bei fehlendem fokale-neurologischem Defizit bei 8-18% der ablatierten Patienten teils multiple zerebrale Ischämien nachweisbar waren. Mittels MRT detektierte zerebrale Ischämien fanden sich in vergleichbarer Häufigkeit auch nach einer diagnostischen Koronarangiographie oder einem interventionellen Verschluss eines persistierenden Foramen ovale (zur Übersicht Häusler et al., 2012a). Diese MRT-Befunde sind durchaus relevant, da auch „subklinische“ zerebrale Ischämien nachweislich zu kognitiven Defiziten führen können (Debette et al., 2010; Ritter et al., 2011). Daher sind weitere Anstrengungen notwendig, um das LAKA-assoziierte Schlaganfallrisiko zu minimieren, was durch eine verbesserte interdisziplinäre Kooperation im Rahmen von prospektiven Studien jedoch möglich sein sollte.

In enger Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik für Kardiologie und Pulmologie am Campus Benjamin Franklin der Charité wurden Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern prospektiv in die für die Verwendung von zwei Ablationskathetern randomisierte MACPAF-Studie eingeschlossen (Häusler et al., 2010). Im Rahmen der MACPAF-Studie konnten vor und nach erfolgter LAKA erstmals MRT-Untersuchungen bei 3 Tesla unter Einsatz einer hochauflösende DWI durchgeführt werden (Häusler et al., 2011d). Wie aufgrund der besseren räumlichen Auflösung (Benameur et al., 2006) und des niedrigeren Kontrast-Rausch Verhältnisses (Kuhl et al., 2005) durchaus zu erwarten war, zeigten sich postinterventionell, trotz fehlender fokale-neurologischer Defizite, bei über 40% der ablatierten Patienten teils multiple akute zerebrale Ischämien (Häusler et al., 2012f), obwohl periinterventionell eine vergleichbare Heparin-Dosis eingesetzt wurde, wie dies in den oben genannten nicht-randomisierte Vergleichsstudien und Fallserien der Fall war. Ablatierte Studienpatienten mit oder ohne nachweisbare DWI Läsionen wiesen jedoch gemäß der im Rahmen der MACPAF-Studie standardisierten Testung postinterventionell keine nachweisbaren kognitiven Defizite auf, was den Ergebnissen einer kleinen Fallserie widerspricht (Schwarz et al., 2010), die unter Kardiologen für viel Aufsehen sorgte (Estes, 2010).

Dass sich für etwas mehr als 80% der zumeist sehr kleinen DWI-Läsionen kein Korrelat in der nach 6 Monaten erfolgten FLAIR fand, entspricht zwar den Ergebnissen einer weiteren Fallserie (Deneke et al., 2011), ist aber mit hoher

Wahrscheinlichkeit der variierenden Schichtdicke der postinterventionellen DWI bzw. der FLAIR nach 6 Monaten zuzuschreiben.

Bezüglich der Schlaganfallprävention zeigte sich anhand der MACPAF-Daten ein Trend für eine höhere Wahrscheinlichkeit zerebraler Ischämien bei leichtgradig reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion oder einer periinterventionellen VHF-Episode, wobei Letzteres bereits in früheren Fallserien kontrovers diskutiert wurde (Häusler et al., 2012a). Diese Erkenntnisse sollten für die Selektion zukünftiger Patienten berücksichtigt werden, wobei aufgrund der Vielzahl der verfügbaren Ablationskatheter die MACPAF-Daten keine allgemeine Gültigkeit besitzen. Des Weiteren sollte der periinterventionellen Antikoagulation ein höherer Stellenwert beigemessen werden, um das LAKA-assoziierte Schlaganfallrisiko zu reduzieren. Weitere prospektive Ablationsstudien unter Verwendung serieller MRT-Untersuchungen sind nötig, um eine optimale Prävention zerebraler Ischämien zu ermöglichen.

4. Zusammenfassung

Der ischämische Schlaganfall stellt ein gravierendes Problem der weltweiten Gesundheitsversorgung dar. Daher ist die weitere Optimierung der Akutversorgung und der Prävention des ischämischen Schlaganfalls eine zwingende Notwendigkeit. Um diese Ziele erreichen zu können, ist eine die medizinischen Fachgebiete übergreifende Zusammenarbeit erforderlich, was anhand der dieser kumulativen Habilitationsschrift zugrundeliegenden Studien belegt werden sollte.

So konnten wir anhand einer retrospektiven Analyse nachweisen, dass die interdisziplinäre Akutversorgung von Schlaganfallpatienten zumindest in Deutschland auch außerhalb der Regelarbeitszeiten mit gleichbleibender Qualität möglich ist, was sowohl für die Stroke Unit des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Charité als auch für die durch Neurologen telemetrisch supervidierte TeleStroke Units in Bayern zutrifft. Eine stetige Analyse von intrahospitalen Prozessen sollte ein fester Bestandteil der Qualitätssicherung sein, um durch die optimierte Nutzung vorhandener Ressourcen eine verbesserte Akutversorgung von Schlaganfallpatienten zu ermöglichen. Die an der Charité erhobenen Studiendaten zeigten zudem Hinweise für eine verbesserte Kurzzeitprognose nach MRT-basierter Lysetherapie, was im Rahmen von prospektiven klinischen Studien bestätigt werden muss. Diese Ergebnisse verdeutlichen jedoch eine durchaus mögliche Verbesserung der Akutversorgung anhand einer optimierten Infrastruktur.

In der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls ist neben der Akuttherapie auch die Vermeidung von Schlaganfall-assoziierten Komplikationen von hoher prognostischer Relevanz. Anhand der in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Immunologie der Charité durchgeführten prospektiven ISAS-Studie konnten wir belegen, dass bereits wenige Stunden nach Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls eine systemische Immundepression besteht. Das sogenannte „*Central Nervous System induced immune deficiency syndrom*“ trägt dabei in relevantem Maß zu der im klinischen Alltag zu beobachtenden Infektanfälligkeit bei. Anhand immunologischer Parameter und klinischer Daten war zudem bereits bei stationärer Aufnahme eine Identifikation von

Schlaganfallpatienten mit hohem Risiko für eine nosokomiale Infektion möglich. Diese Ergebnisse könnten präventiven Therapiestrategien Vorschub leisten, die durch die Vermeidung von nosokomialen Infektionen zu einer Verbesserung der Gesamtprognose beitragen könnten, was bisher jedoch nicht anhand einer prospektiven Studie belegt werden konnte. Weitere Anstrengungen sind nötig, um diesen potentiell therapeutischen Ansatz in der klinischen Praxis zu etablieren. Da wir anhand der ISAS-Studie auch bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt eine systemische Immundepression belegen konnten, erscheint eine Übertragung möglicher Therapiekonzepte auf diese Patienten denkbar.

In der Akutphase des Schlaganfalls ist des Weiteren eine zeitnahe und kosteneffiziente diagnostische Klärung der Ätiologie des Schlaganfalls relevant, da diese die Effizienz der Sekundärprävention bestimmt. In der klinischen Praxis ist dafür eine interdisziplinäre Zusammenarbeit unabdingbar. Anhand retrospektiver Datenerhebungen haben wir die diagnostische Wertigkeit der Echokardiographie bei Schlaganfallpatienten mit bekanntem Vorhofflimmern und die Relevanz einer erweiterten genetischen Thrombophiliediagnostik bei juvenilen Schlaganfallpatienten mit kryptogenem Schlaganfall untersucht. In beiden Fällen konnte abschließend keine Empfehlung zur routinemäßigen Durchführung dieser diagnostischen Maßnahmen gegeben werden, die jedoch in Einzelfällen durchaus ihre Berechtigung besitzen. Die Implementierung solcher Studien in interne SOPs und Leitlinien kann dazu beitragen eine hohe Versorgungsqualität bei gleichzeitiger Kosteneffizienz zu gewährleisten.

Neben der Optimierung der Akutversorgung kommt der Prävention des ischämischen Schlaganfalls eine immense Bedeutung zu, insbesondere bei Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern. Die vorgelegte retrospektive Analyse zur medikamentösen Prävention des Schlaganfalls bei Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern verdeutlicht gravierende Defizite in der ambulanten Versorgung, die zwingend minimiert werden müssen. Neben der verbesserten Prävention von Schlaganfällen könnte somit auch die Schlaganfall-assoziierte Morbidität gesenkt werden, da eine therapeutische Antikoagulation bei Auftreten des Schlaganfalls den klinischen Schweregrad signifikant reduziert, was auch wir anhand unserer Studiendaten belegen konnten.

Die Prävention von Schlaganfällen ist darüber hinaus auch relevant für die zumindest in Industriestaaten mit rasch zunehmender Häufigkeit eingesetzte therapeutische linksatriale Katheterablation bei symptomatischem Vorhofflimmern. Wir konnten anhand der in Kooperation mit der Medizinischen Klinik für Kardiologie und Pulmologie der Charité am Campus Benjamin Franklin prospektiv durchgeführten MACPAF-Studie zeigen, dass eine linksatriale Katheterablation mit einem relevanten Risiko für zerebrale Ischämien assoziiert ist. Eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit im Rahmen von MRT-basierten prospektiven Studien ist daher unbedingt erforderlich, um neben der Patientenselektion auch die technisch-apparativen Voraussetzungen und die periinterventionelle Antikoagulation zu optimieren, um so das Ablations-assoziierte Schlaganfallrisiko zu minimieren.

Auch wenn nur ausgewählte Aspekte der Akutversorgung und Prävention des ischämischen Schlaganfalls näher analysiert wurden, verdeutlichen die vorliegenden Ergebnisse doch die vielfältigen Möglichkeiten anhand von interdisziplinären Kooperationen und die medizinischen Fachdisziplinen übergreifenden Fragestellungen zu einer Optimierung der Therapie, Diagnostik und Prävention des ischämischen Schlaganfalls beizutragen.

Weitere Anstrengungen sind zwingend notwendig um die Schlaganfall-assoziierte Morbidität und Mortalität zu reduzieren, wofür ein intensiver interdisziplinärer Dialog sicher eine unabdingbare Voraussetzung darstellt.

5. Literaturverzeichnis

- Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al. (2008) Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 39:1647-52.
- Albright KC, Raman R, Ernstrom K, et al. (2009) Can comprehensive stroke centers erase the 'weekend effect'? *Cerebrovasc Dis* 27:107-13.
- Audebert HJ, Kukla C, Clarmann C, et al. (2005) Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 36:287-291.
- Audebert HJ, Schenkel J, Heuschmann PU, et al. (2006) Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. Germany. *Lancet Neurol* 5:742-748.
- Audebert HJ, Schenk B, Schenkel J, Heuschmann PU. (2010) Impact of prestroke oral anticoagulation on severity and outcome of ischemic and hemorrhagic stroke in patients with atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 29(5):476-83.
- Ay H, Arsava EM, Gungor L, et al. (2008) Admission international normalized ratio and acute infarct volume in ischemic stroke. *Ann Neurol* 64:499-506.
- Bang OY, Lee PH, Joo SY, et al. (2003) Frequency and mechanism of stroke recurrence after cryptogenic stroke. *Ann Neurol* 54:227-34.
- Barreto AD. (2011) Intravenous thrombolytics for ischemic stroke. *Neurotherapeutics* 8(3):388-99.
- Benameur K, Bykowski JL, Luby M, et al., (2006) Higher Prevalence of Cortical Lesions Observed in Patients with Acute Stroke Using High-Resolution Diffusion-Weighted Imaging. *Am J Neuroradiol* 27:1987-9.
- Bodenant M, Leys D, Debette S, et al. (2010) Intravenous thrombolysis for acute cerebral ischaemia: comparison of outcomes between patients treated at working versus nonworking hours. *Cerebrovasc Dis* 30:148 -156.
- Bruckenberg E. (2010) Elektrophysiologische Untersuchungen und Ablationen 2010. *Herzbericht* 51.
- Brunetti ND, Correale M, Pellegrino PL, et al. (2007) Acute phase proteins in patients with acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med* 18:109-17.
- Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, et al. (2011) Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22:839-45.
- Burgess C, Ingham T, Woodbridge M, et al. (2007) The use of antithrombotics in patients presenting with stroke and atrial fibrillation. *Ther Clin Risk Manag* 3(3):491-8.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31(19): 2369-429.
- Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, et al. PROSIT Study Group. (2007) Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 369(9558):299-305.
- Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, et al. (2004) Metaanalysis of genetic studies in ischemic stroke: 32 genes involving approximately 18000 cases and 58000 controls. *Arch Neurol* 61:1652-1661.

- Chamorro A, Obach V, Vila N, et al. (2000) Comparison of the acute-phase response in patients with ischemic stroke treated with high-dose heparin or aspirin. *J Neurol Sci* 178:17–22.
- Chamorro A, Amaro S, Vargas M, et al. (2006) Interleukin 10, Monocytes and Increased Risk of Early Infection in Ischaemic Stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77(11):1279-81.
- Chamorro A, Amaro S, Vargas M, et al. (2007) Catecholamines, infection, and death in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 252:29-35.
- Cruse B, Cysique LA, Markus R, Brew BJ. (2012) Cerebrovascular disease in HIV-infected individuals in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 18(4):264-76.
- Czlonkowska A, Cyrta B, Korlak J. (1979) Immunological Observations on Patients with Acute Cerebral Vascular Disease. *J Neurol Sci* 43(3):455-64.
- Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP (1996) Complications after acute stroke. *Stroke* 27:415-420.
- Debette S, Markus HS. (2010) The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 341:c3666.
- de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, et al. (2006) Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke* 37(10):2531-4.
- Deneke T, Shin DI, Balta O, et al. (2011) Postablation asymptomatic cerebral lesions: long-term follow-up using magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm* 8:1705-11.
- Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. (2011) ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 24:229-267.
- Estes NAM. (2010) Neuropsychological effects of atrial fibrillation catheter ablation: a manifestation of the occult? *Heart Rhythm* 7:1768-9
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. (2008) Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 25(5):457-507.
- Fang J, Saposnik G, Silver FL, Kapral MK. (2010) Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Association between weekend hospital presentation and stroke fatality. *Neurology* 75:1589-96.
- Finlayson O, Kapral M, Hall R, et al. Canadian Stroke Network; Stroke Outcome Research Canada (SORCan) Working Group. (2011) Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke. *Neurology* 77(14):1338-45.
- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. (2010) Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 31(8):967-75.
- Guercini F, Acciarresi M, Agnelli G, et al. (2008) Cryptogenic stroke: time to determine aetiology. *J Thromb Haemost* 6(4):549-54.
- Harms H, Prass K, Meisel C, et al. (2008) Preventive Antibacterial Therapy in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* 3(5):p.e2158.
- Harms H, Reimnitz P, Bohner G, et al. (2011) Influence of stroke localization on autonomic activation, immunodepression, and post-stroke infection. *Cerebrovasc Dis* 32(6):552-60.
- Hatano S. (1976) Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ* 54:541-553.

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. (2007) Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 146(12):857-67.
- Häusler KG, Schmidt WUH, Föhring F, et al. (2008) Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans. *Cerebrovascular Diseases* 25:50-8.
- Häusler KG, Koch L, Ueberreiter J, et al. (2010) Stroke risk associated with balloon based catheter ablation for atrial fibrillation: Rationale and design of the MACPAF Study. *BMC Neurology* 10:63.
- Häusler KG, Gerischer LM, Vatankhah B, et al. (2011a) Impact of hospital admission during nonworking hours on patient outcomes after thrombolysis for stroke. *Stroke* 42(9):2521-5.
- Häusler KG, Laufs U, Endres M. (2011b) Chronic heart failure and ischemic stroke. *Stroke* 42(10):2977-82.
- Häusler KG, Konieczny M, Endres M, et al. (2011c) Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival. *International Journal of Stroke* [Epub ahead of print]
- Häusler KG, Koch L, Ueberreiter J, et al. (2011d) Safety and reliability of the insertable Reveal XT recorder in patients undergoing 3 Tesla brain magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm* 8(3):373-6.
- Häusler KG, Kirchhof P, Endres M. (2012a) Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 43(1):265-70.
- Häusler KG, Schmidt WU, Foehring F, et al. (2012b) Immune responses after acute ischemic stroke or myocardial infarction. *Int J Cardio*. 155(3):372-7.
- Häusler KG, Herm J, Hoppe B, et al. (2012c) Thrombophilia screening in young patients with cryptogenic stroke. Prevalence of gene polymorphisms compared to healthy blood donors and impact on secondary stroke prevention. *Hamostaseologie* 32(2):147-52.
- Häusler KG, Breithardt G, Endres M. (2012d) Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern – Ein Update. *Nervenheilkunde* 31:409-18.
- Häusler KG, Tebbe U, Willems S, et al. (2012e) Neurologische Komplikationen nach linksatrialer Katheterablation bei Vorhofflimmern. *Nervenheilkunde* [im Druck].
- Häusler KG, Koch L, Herm J, et al. (2012f) 3 Tesla MRI-detected brain lesions after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: Results of the MACPAF Study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* [Epub ahead of print]
- Herm J, Konieczny M, Jungehulsing GJ, [...], Häusler KG. (2012) Should transesophageal echocardiography be performed in acute stroke patients with atrial fibrillation? *Journal of Clinical Neuroscience* [im Druck]
- Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, et al. (2010) Frequency and Care of Stroke in Germany. *Akt Neurol* 37:333-340.
- Heywood D, Carter A, Catto A, et al. (1997) Polymorphisms of the factor VII gene and circulating FVII:C levels in relation to acute cerebrovascular disease and poststroke mortality. *Stroke* 28(4):816-21.
- Hoffmann S, Malzahn U, Harms H, et al. (2012) Development of a Clinical Score (A2DS2) to Predict Pneumonia in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* [Epub ahead of print]
- Hoppe B, Tolou F, Dörner T, et al. (2006) Gene polymorphisms implicated in influencing susceptibility to venous and arterial thromboembolism. *Thromb Haemost* 96(4): 465-470.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. (2003) Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 349(11):1019-26.

- Indredavik B, Rohweder G, Lydersen S. (2005) Frequency and effect of optimal anticoagulation before onset of ischaemic stroke in patients with known atrial fibrillation. *J Intern Med* 258(2):133-44.
- Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. (2009) Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol.* 8:345–354.
- Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, et al. (2011) Impact of the type of centre on management of AF patients. *Thromb Haemost* 105(6):1010-23.
- Koch L, Häusler KG, Herm J, et al. (2012) Mesh ablator vs. cryoballoon pulmonary vein ablation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* April 20. [Epub ahead of print]
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, et al. (2006) Lifetime cost of ischemic stroke in Germany. *Stroke* 37:1179–1183.
- Krämer M, Berlit P. (2011) Der Schlaganfall beim jungen Menschen. *Akt Neurol* 38:23-44.
- Kuhl CK, Textor J, Gieseke J, et al. (2005) Acute and subacute ischemic stroke at high-field-strength (3.0-T) diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 234:509–16.
- Laufs U, Hoppe UC, Rosenkranz S, et al. (2010) Cardiological evaluation after cerebral ischaemia. *Clin Res Cardiol* 99(10):609-25.
- Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. (2010) Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke. *Lancet* 375(9727):1695-703.
- Lichy C, Stoll F, Kropp S, et al. (2004) Cerebral ischemia in young adults and genetic polymorphisms of coagulation factors II, V and VII. *Thromb Haemost* 91(4): 825-7.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. (2010) Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 137(2): 263-72.
- Lopaciuk S, Windyga J, Watala CW, et al. (2010) Polymorphisms in the factor VII gene and ischemic stroke in young adults. *Blood Coagul Fibrinolysis* 21(5):442-7.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. (2005) Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 36:1115-1119.
- Mathers CD, Boerma T, Ma Fat D. (2009) Global and regional causes of death. *Br Med Bull* 92:7-32.
- Meisel A, Meisel C, Harms H, et al. (2012) Predicting post-stroke infections and outcome with blood-based immune and stress markers. *Cerebrovasc Dis* 33(6):580-8.
- Meisel C, Prass K, Braun J, et al. (2004) Preventive antibacterial treatment improves the general medical and neurological outcome in a mouse model of stroke. *Stroke* 35(1):2-6.
- Meisel C, Schwab JM, Prass K, et al. (2005) Central Nervous System Injury-Induced Immune Deficiency Syndrome. *Nat Rev Neurosci* 6(10):775-86.
- Ng KW, Loh PK, Sharma VK. (2011) Role of investigating thrombophilic disorders in young stroke. *Stroke Res Treat.* 2011:670138.
- Nunez J, Nunez E, Bodi V, et al. (2008) Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 101:747–52
- Nolte CH, Jungehulsing GJ, Rossnagel K, Roll S, Häusler KG, et al. (2009) Vascular risk factor awareness before and pharmacological treatment before and after stroke and TIA. *Eur J Neurol* 16(6):678-83.
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, et al. (2010) Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 123(7):638-645.

- Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, et al. (2010) Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism. *Eur J Echocardiogr* 11(6):461-76.
- Prass K, Meisel C, Hoflich C, et al. (2003) Stroke-Induced Immunodeficiency Promotes Spontaneous Bacterial Infections and Is Mediated by Sympathetic Activation Reversal by Poststroke T Helper Cell Type 1-Like Immunostimulation. *J Exp Med* 198(5):725-36.
- Ringelstein EB, Meckes-Ferber S, Hacke W, et al. (2009) European Stroke Facilities Survey: the German and Austrian perspective. *Cerebrovasc Dis* 27(2):138-45.
- Ringleb PA, Hacke W. (2007) Stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. *Nervenarzt* 78:1130-7.
- Ritter MA, Dittrich R, Ringelstein EB. (2011) Silent brain infarcts. *Nervenarzt* 82(8):1043-52.
- Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, et al. (1997) Factor V Leiden increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 89(8):2817-21.
- Sarrafzadeh A, Schlenk F, Meisel A, et al. (2011) Immunodepression after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 42(1):53-8.
- Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, et al. (2007) MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 38:2640-5.
- Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E, et al. (2010) Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival. *Am J Cardiol* 105(3):411-6.
- Schwarz N, Kuniss M, Nedelmann M, et al. (2010) Neuropsychological decline after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 7:1761-7.
- Staykov D, Gupta R. (2011) Hemispherectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *Stroke* 42(2):513-6.
- Strandberg M, Marttila RJ, Helenius H, et al. (2008) Transoesophageal echocardiography should be considered in patients with ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Clin Physiol Funct Imaging* 28:156-60.
- Stroke Unit Trialists' Collaboration. (2007) Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000197.
- Tsze DS, Valente JH. (2011) Pediatric stroke: a review. *Emerg Med In* 734506.
- Vogelgesang A, Grunwald U, Langner S, et al. (2008) Analysis of lymphocyte subsets in patients with stroke and their influence on infection after stroke. *Stroke* 39:237-241.
- Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. (2008) Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 1(2):84-91.
- Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. (2011) ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 123:104-23.
- Walter S, Kostopoulos P, Haass A, et al. (2012) Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 11(5):397-404.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22(8):983-988.
- Yaghoubi E, Nemati R, Aghasadeghi K, Borhani Haghighi A. (2011) The diagnostic efficiency of transesophageal compared to transthoracic echocardiographic findings from 405 patients with ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 18(11):1486-9.

6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meiner Familie danken, ohne die diese Habilitationsschrift nicht möglich gewesen wäre. Mein Dank gilt meinem Vater, Herrn Prof. Dr. rer. nat. Karl-Georg Häusler und meiner Mutter, Frau Dr. med. Christa Häusler, die mir die Begeisterung für das wissenschaftliche Arbeiten offenbar bereits in die Wiege gelegt, mir eine unbeschwerte Kindheit ermöglicht und meinen wissenschaftlichen und klinischen Werdegang stets gefördert und beratend begleitet haben. Ganz besonders danke ich meiner Frau Birgit für ihre Liebe, ihr Vertrauen und ihre selbstlose Unterstützung meiner beruflichen Ziele. Unserer kleinen Tochter Marie danke ich für ihr tägliches Lächeln.

Ich danke im Besonderen Herrn Prof. Dr. med. Matthias Endres, Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Dirnagl, Herrn Prof. Dr. med. Arno Villringer, Herrn Prof. Dr. med. Karl Max Einhäupl und Herrn Prof. Dr. med. Heinrich J. Audebert für das mir entgegengebrachte Vertrauen, für die stetige Förderung und für die konstruktive Begleitung meines wissenschaftlichen und klinischen Werdegangs.

Des Weiteren danke ich ganz herzlich Herrn PD Dr. med. Jochen B. Fiebach, Herrn Dr. med. Gerhard Jan Jungehülsing, Herrn Dr. med. Christian H. Nolte, Frau Claudia Kunze und Frau Juliane Herm für die kooperative, inspirierende und zudem freundschaftliche Zusammenarbeit, die diese Habilitationsschrift erst ermöglicht hat.

Abschließend danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Centrums für Schlaganfallforschung Berlin am Campus Benjamin Franklin für die tatkräftige Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit im Rahmen meines Creutzfeldt-Stipendiums.

Zudem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann und Herrn Dr. rer. nat. Uwe Malzahn für ihre Beratung und Unterstützung in statistischen Fragen.

7. Erklärung gemäß § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig von mir ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern / Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 21.08.2012

Dr. med. Karl Georg Häusler