

Aus dem
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Untersuchungen zu neuartigen Markern der Risikostratifizierung und aerobem Fitnessstraining nach ischämischem Schlaganfall

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach für Experimentelle Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Alexander Heinrich Nave, MSc
geboren in San Diego, USA

Eingereicht: September 2020
Dekan: Prof. Dr. Axel R. Priess
1. Gutachter: Prof. Dr. Roland Veltkamp, Essen
2. Gutachterin: Prof. Dr. MSc Mira Katan Kahles, Zürich

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
1. Einleitung.....	1
1.1. Der akute Schlaganfall – Epidemiologie, Pathophysiologie und Risikofaktoren.....	1
1.2. Bildgebende Schlaganfalldiagnostik.....	3
1.3. Therapiemaßnahmen beim akuten ischämischen Schlaganfall.....	4
1.4. Körperliche Behinderung und vaskuläres Residualrisiko als Langzeitfolgen nach Schlaganfall	6
1.5. Ziele der wissenschaftlichen Arbeiten	7
2. Eigene Arbeiten	8
2.1. Lipoprotein (a) als Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall	8
2.2. Lipoprotein (a) als Risikofaktor für erneute ischämische Ereignisse nach erstmaligem ischämischen Schlaganfall	18
2.3. Hyperintense Gefäße in der FLAIR-MRT als Maß der zerebralen Kollateralisierung beeinflusst die Prognose bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und proximalem Gefäßverschluss.....	27
2.4. Quantifizierung der Thrombuslänge bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall durch post-Kontrastmittel Magnetresonanztomografie	36
2.5. Aerobes Fitnesstraining im Vergleich zu Entspannungsübungen im subakuten Stadium nach Schlaganfall	43
2.6. Veränderungen serologischer und MRT-basierter Biomarker durch aerobes Fitnesstraining in der subakuten Phase des Schlaganfalls.....	60
3. Diskussion	69
4. Zusammenfassung.....	79
5. Literaturverzeichnis	81
6. Danksagung.....	91
7. Eidesstattliche Erklärung	92

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI – 95% Konfidenzintervall

ASITN – American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology

BAPTISe – Biomarkers And Perfusion – Training-Induced changes after Stroke

BI – Barthel-Index

DWI – Diffusion-weighted imaging (Diffusionsgewichtete MRT-Aufnahmen)

EPI – Echo-Planar-Imaging

FHV – Fluid-attenuated inversion recovery hyperintense vessels

FHV-ASPECTS – FHV-Alberta Stroke Program Early CT Score

FLAIR – Fluid-attenuated inversion recovery

HR – Hazard Ratio

IQR – Interquartile Range (= Interquartilabstand)

IRR – Incidence Rate Ratio / Verhältnis der Inzidenzraten

ICB – Intrazerebrale Blutung

IVT – Intravenöse Thrombolyse

KHK – Koronare Herzerkrankung

LDL – Low density lipoprotein

Lp(a) – Lipoprotein (a)

MCA – Arteria cerebri media

MRA – Magnetresonanztomografie

MRT – Magnetresonanztomografie

mRS – Modified Rankin Scale

OR – Odds Ratio

pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit

PHYS-STROKE – Physical Fitness Training in Patients with Subacute Stroke

Post-KM MRA – Post-Kontrastmittel Magnetresonanztomografie

RR – Risk Ratio / Relatives Risiko

SAB – Subarachnoidalblutung

SD – Standardabweichung

SWI – Susceptibility-weighted imaging

TIA – Transitorische ischämische Attacke

1. Einleitung

1.1. Der akute Schlaganfall – Epidemiologie, Pathophysiologie und Risikofaktoren

Der Schlaganfall ist eine häufige akutneurologische und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung. Jährlich erleiden ca. 14 Millionen Menschen weltweit einen erstmaligen Schlaganfall [1] und etwa ein Drittel aller Schlaganfallpatienten^a tragen eine dauerhafte körperliche Beeinträchtigung mit Einschränkungen im Alltag davon [2,3]. Der Schlaganfall ist allgemein einer der führenden Gründe für eine körperliche Behinderung im Alter und stellt weltweit die zweithäufigste Todesursache dar [4]. Laut der *Global Burden of Disease Study* starben an einem Schlaganfall im Jahr 2016 weltweit 5,5 Millionen Menschen [1]. Speziell in den westlichen Industrienationen sind jedoch die Inzidenz- und Mortalitätsraten im Vergleich zu 1990 insgesamt abnehmend. Vermutlich auf Grund einer intensivierten primär- und sekundärpräventiven Behandlung [5]. Trotz verfügbarer Sekundärprävention handelt es sich bei etwa 25% aller Schlaganfälle um erneute Schlaganfallereignisse [4]. Auf Grund des demographischen Wandels und des erhöhten Schlaganfallrisikos für ältere Menschen sowie im Zuge einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit durch verbesserter Akuttherapien des Schlaganfalls, wird in Zukunft mit einer weiteren Zunahme der Schlaganfallprävalenz zu rechnen sein. Aufgrund dieser epidemiologischen Daten sind neue Erkenntnisse über prädiktive Risikomarker des Schlaganfalls sowie die wissenschaftliche Untersuchung neurorehabilitativer Behandlungsmöglichkeiten von großer Bedeutung.

Pathophysiologisch wird der akute Schlaganfall in den ischämischen Schlaganfall und den hämorrhagischen Schlaganfall eingeteilt. Letztgenannter stellt 10-15% aller Schlaganfälle dar und kann weiterhin in die intrazerebrale Blutung (ICB) und die Subarachnoidalblutung (SAB) unterschieden werden. Der ischämische Schlaganfall wird dagegen in 85-90% aller Fälle diagnostiziert und wird als eine durch Ischämie verursachte Infarzierung eines zentralnervösen Gewebes, bestehend aus Hirnparenchym, Rückenmark oder Retina, definiert [6]. Okklusionen

^a Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Schrift ausschließlich die maskuline Form verwendet. Es wird sich jedoch stets auf beiderlei Geschlechter bezogen.

prä- bzw. intrazerebraler Arterien führen zu einer regionalen Hypoperfusion des Gehirns und ab einem kritischen Grenzwert zu einer zerebralen Ischämie. Ein reversibler Funktionsausfall von Gehirnzellen tritt bereits bei einer zerebralen Perfusion von weniger als 20 ml/ 100 g Hirngewebe/min ein (Funktionsschwelle), wohingegen ein irreversibler Untergang von Gehirnzellen erreicht wird, wenn die Perfusion unter 12 ml/ 100 g Hirngewebe/min sinkt (Infarktschwelle) [7]. Zudem können auch hochgradige Stenosen hirnersorgender Arterien für einen ischämischen Schlaganfall ursächlich sein, wenn die zerebrale Perfusion für eine längere Zeit eine kritische Schwelle von etwa 15 ml/ 100 g Hirngewebe/min erreicht [8]. Ischämisches und bereits funktionsgestörtes Gewebe, welches jedoch noch nicht infarziert ist, kann durch eine wiederhergestellte Perfusion vom Untergang bewahrt werden und seine Funktion zurückgewinnen (ischämische Penumbra). Die individuelle Kollateralversorgung im Gehirn scheint in dieser Akutphase den Krankheitsverlauf für Patienten dabei entscheidend zu beeinflussen. Ein schlechter zerebraler Kollateralisierungsstatus führt zu einem schnelleren Verlust der Penumbra und damit zu einem schnelleren Infarktwachstum in der Akutphase sowie zu einem schlechteren Funktionsniveau im Langzeitverlauf [9,10]. Bei Patienten mit einer hochgradigen Gefäßstenose, erhöht ein schlechter Kollateralisierungsstatus im Gehirn das Risiko für einen akuten ischämischen Schlaganfall [11].

Ätiologisch lassen sich beim ischämischen Schlaganfall am häufigsten thromboembolische Ereignisse auf Grund kardialer Arrhythmien (z.B. Vorhofflimmern) oder atherosklerotischer (makroangiopathischer) Gefäßwandveränderungen nachweisen [12]. Lakunäre Infarkte entstehen häufig auf Grund lokaler, fibrinoid-nekrotischer Umbauprozesse (Lipohyalinose) oder Mikroatheromen zerebraler Arterien, meist als Folge eines langjährig unbehandelten arteriellen Hypertonus oder Diabetes mellitus [13]. In selteneren Fällen und insbesondere bei jüngeren Schlaganfallpatienten lassen sich angeborene Gerinnungsstörungen oder Gefäßpathologien supraaortaler Arterien (z.B. Dissektionen, Arteriopathien oder vaskulitische Veränderungen) als Schlaganfallursache nachweisen [14].

Wie bei der koronaren Herzerkrankung (KHK) und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), sind die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren für das

individuelle Schlaganfallrisiko von entscheidender Bedeutung. Im Vergleich zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren, wie z.B. Alter, männliches Geschlecht oder genetische Prädisposition, bilden modifizierbare Risikofaktoren den weitaus größten Teil des vaskulären Gesamtrisikos [15]. Die Ergebnisse der INTERSTROKE Studie, der bisher größten internationalen Fall-Kontroll-Studie mit mehr als 13000 erstmaligen Schlaganfallpatienten, zeigten eindrucklich, dass zehn modifizierbare Risikofaktoren über 90% des populationsbezogenen, attributablen Schlaganfallrisikos erklären konnten [15]. Als führende Risikofaktoren sind hier mitunter die arterielle Hypertonie, kardiale Vorerkrankungen inklusive Herzrhythmusstörungen, Dyslipidämie, Zigaretten- und Alkoholkonsum sowie körperliche Inaktivität und Diabetes mellitus zu nennen. Es sei an dieser Stelle jedoch angemerkt, dass eine Beteiligung weiterer vaskulärer Risikofaktoren wahrscheinlich ist, die bisher nicht bekannt oder noch nicht ausreichend untersucht sind. Insbesondere ist zu wenig über Parameter bekannt, die nicht nur ein Risikofaktor für den erstmaligen Schlaganfall darstellen, sondern auch das residuale vaskuläre Risiko von Schlaganfallpatienten mit bestehender Sekundärprävention bestimmen. Ein besseres Verständnis solcher Risikofaktoren könnte die Identifikation von Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko ermöglichen und die Basis zu einer optimierten Sekundärprävention darstellen.

1.2. Bildgebende Schlaganfalldiagnostik

Die zerebrale Bildgebung ist ein zentraler Bestandteil der diagnostischen Abklärung des akuten Schlaganfalls. Sie dient in erster Linie dem differentialdiagnostischen Ausschluss anderer intrakranieller Pathologien (z. B. intrakranielle Blutung oder Raumforderung), die für die Symptomatik des Patienten ursächlich sein oder eine Kontraindikation für die thrombolytische Therapie in der Akutphase des Schlaganfalls darstellen könnten. Weiterhin kann durch die zerebrale Bildgebung das Ausmaß der bereits bestehenden Infarzierung des Gehirns abgegrenzt werden.

Als diagnostische Modalitäten werden in der Neuroradiologie die Computertomografie (CT) und die Magnetresonanztomografie (MRT) eingesetzt. Die CT gilt als Standarddiagnostik und wird in der Akutphase im direkten Vergleich häufiger genutzt, da sie in vielen Kliniken als Akutdiagnostikum besser verfügbar ist. Während die CT und die MRT zum Ausschluss einer intrazerebralen Blutung und zur Indikationsstellung einer systemischen Thrombolyse in ihrer Aussagekraft als gleichwertig einzuschätzen sind [16], weist jedoch die MRT durch Einführung der Echo-Planar-Imaging (EPI)-Technik und der Verwendung von diffusionsgewichteter MRT-Aufnahmen (DWI) eine verbesserte Sensitivität und Spezifität in der frühen Darstellung von ischämischem Hirngewebe auf [17]. Durch den Einsatz einer Kontrastmittel-gestützten, multiparametrischen Bildgebung ist es mit beiden Verfahren möglich, das Ausmaß der zerebralen Perfusionsstörung abzubilden. Insbesondere ist dies bei Patienten mit einem proximalen Gefäßverschluss von Bedeutung, um die Größe des zu rettenden Penumbra-Gewebes und das Ausmaß der zerebralen Kollateralisierung zu ermitteln. Es ist dadurch möglich, Schlaganfallpatienten mit dem Risiko eines Infarktwachstums zu identifizieren. Hieraus ergibt sich für den Patienten eine unmittelbare Behandlungskonsequenz.

1.3. Therapiemaßnahmen beim akuten ischämischen Schlaganfall

Der akute ischämische Schlaganfall stellt eine neurologische Notfallsituation dar, die eine gezielte Diagnostik und eine rasche Therapieeinleitung bedarf. Der pathophysiologische Beginn eines akuten ischämischen Schlaganfalls ist die zerebrale Ischämie auf Grund einer lokal begrenzten Hypoperfusion des Gehirns. Dementsprechend gilt die frühe Reperfusion des betroffenen Hirnareals mit konsekutiver Rettung der ischämischen Penumbra als das oberste kausale Therapieziel beim ischämischen Schlaganfall. Für die Akutbehandlung stehen hierfür sowohl medikamentöse (thrombolytische) als auch mechanische (endovaskuläre Katheter) Möglichkeiten zur Verfügung.

Die ersten erfolgreichen Versuche einer thrombolytischen Therapie erfolgten bei Patienten mit einem Verschluss der A. basilaris bereits Anfang der 1980er Jahre meist intraarteriell [18].

Jedoch dauerte es bis zum Jahr 1995 bis die wissenschaftliche Evidenz zur Wirksamkeit der systemischen, intravenösen Thrombolyse (IVT) zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls zu einer Zulassung führte [19]. Durch weitere klinische Folgestudien, konnte das initiale Therapiezeitfenster von 3 Stunden nach Symptombeginn auf bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn ausgeweitet werden [20,21]. Aktuelle Untersuchungen haben in einem bildgebend ausgewählten Patientenkollektiv erste Hinweise für die Wirksamkeit der IVT jenseits des viereinhalb Stundenzeitfensters nach Symptombeginn im Vergleich zu Placebo nachgewiesen [22].

Detaillierte Untersuchungen von Patienten mit proximalen Gefäßverschluss legten nahe, dass mit zunehmendem Ausmaß des Gefäßverschlusses bzw. Länge des Thrombus der Therapieerfolg der IVT maßgeblich sinkt [23,24]. Folglich wurde für Patienten mit proximalem Gefäßverschluss große Hoffnung in die interventionelle, endovaskuläre Therapie mittels mechanischer Thrombektomie gelegt. Nach zunächst drei negativen Studien der mechanischen Thrombektomie (IMS III, SYNTHESIS Expansion, MR RESCUE) [25], konnten seit dem Jahr 2015 mehrere multizentrische, randomisierte, kontrollierte Therapiestudien die Überlegenheit des Einsatzes der mechanischen Thrombektomie zusätzlich zur IVT, im Vergleich zur alleinigen IVT, bei Patienten mit proximalem Gefäßverschluss beweisen [26].

Als weitere evidenz-basierte Therapien des akuten ischämischen Schlaganfalls zur Reduktion der Mortalität, fanden in den letzten Jahrzehnten die standardisierte Behandlung auf einer interprofessionellen Stroke Unit, die frühe Sekundärprävention mit Einsatz eines Thrombozytenfunktionshemmers (Aspirin®) sowie die Durchführung einer Hemikraniektomie beim malignen Mediainfarkt, Eingang in die amerikanische Leitlinie zur Schlaganfallbehandlung [27]. Die frühe Mobilisation nach akutem Schlaganfall im Sinne einer frühen Rehabilitation wird ebenfalls empfohlen, jedoch ist der klinische Nutzen nach einer rezenten Cochrane Collaboration Meta-Analyse noch unklar [28]. Ebenso ist die Wirksamkeit und der sichere Einsatz eines aeroben Fitnessstrainings in der frühen Phase des Schlaganfalls noch nicht ausreichend untersucht worden [29].

1.4. Körperliche Behinderung und vaskuläres Residualrisiko als Langzeitfolgen nach Schlaganfall

Schlaganfallpatienten müssen auch Jahre später häufig mit den Langzeitfolgen einer körperlichen Behinderung leben [2]. Als Maß der körperlichen Behinderung wird in klinischen Studien meist der modified Rankin Scale (mRS) zum Zeitpunkt drei Monaten nach Schlaganfall eingesetzt [30]. Als detaillierteres Maß der Alltagskompetenz wird in klinischen Studien sowie in der klinischen Praxis in Deutschland häufig der Barthel-Index gewählt, da dieses Maß unterschiedliche Aktivitäten des täglichen Lebens, wie zum Beispiel die Fähigkeit zu essen und zu trinken, das An- und Auskleiden oder das Treppensteigen, abbildet [31,32].

Darüber hinaus sind Schlaganfallpatienten eine Risikopopulation für erneute vaskuläre Ereignisse, insbesondere erneute Schlaganfälle. Etwa jedes vierte Schlaganfallereignis findet als Rezidivereignis bei Patienten mit einem bereits stattgehabten Schlaganfall statt [4]. Ein Rückgang der globalen Inzidenzraten für den Schlaganfall deuten zwar auf die Wirksamkeit von Sekundärpräventionsmaßnahmen hin, jedoch liegt trotz optimaler sekundärpräventiver Maßnahmen das vaskuläre Rezidivrisiko bei Patienten mit TIA oder leichtgradigem Schlaganfall bei ca. 6% im ersten Jahr und ca. 13% nach fünf Jahren [33,34]. Das hohe residuale vaskuläre Risiko trotz einer leitliniengerechten Sekundärprävention verdeutlicht, dass die Identifikation bisher unbekannter und ein besseres Verständnis bereits etablierter Risikofaktoren des Schlaganfalls erforderlich ist und die bisherige Sekundärprävention nach erstmaligem Schlaganfall weiter verbessert werden könnte.

1.5. Ziele der wissenschaftlichen Arbeiten

Die in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten wissenschaftlichen Arbeiten beschäftigen sich vorrangig mit dem vaskulären Residualrisiko und den körperlichen Langzeitfolgen von Patienten mit ischämischem Schlaganfall. In unterschiedlichen Schlaganfallpopulationen werden dabei zwei zentrale Ziele bearbeitet:

- 1) Die Identifikation von neuartigen serologischen und MRT-basierten Biomarkern, die es ermöglichen, Risikopopulationen nach Schlaganfall besser zu charakterisieren sowie das vaskuläre Residualrisiko und das Funktionsniveau von Schlaganfallpatienten im Langzeitverlauf besser abschätzen zu können.
- 2) Die Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit eines aeroben Fitnessstrainings im Vergleich zu Entspannungsübungen bei Patienten mit subakutem Schlaganfall im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Lipoprotein (a) als Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall

Nave AH, Lange KS, Leonards CO, *et al.* Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;242:496–503 [35].

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021>

Das Lipoprotein (a) [Lp(a)] gilt bereits seit vielen Jahren als unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit [36]. Für den ischämischen Schlaganfall war die Datenlage jedoch bislang widersprüchlich.

In dieser Arbeit wurde die bisherige wissenschaftliche Evidenz zu Lp(a) als Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall systematisch zusammengetragen und im Rahmen einer Meta-Analyse extrahierter, adjustierter Studiendaten analysiert. Durch die systematische Literaturrecherche in den Datenbanken „*PubMed*“ und „*ScienceDirect*“ sowie durch die Datenextraktion aus bisherigen Meta-Analysen konnten insgesamt 20 geeignete Studien mit insgesamt 90.904 Patienten und 5.029 Schlaganfallereignissen ermittelt werden. Dabei handelte es sich bei elf Studien um Fall-Kontroll-Studien und bei neun Studien um Analysen prospektiver Kohorten. Methodisch wurde eine Meta-Analyse mit „Random-Effects“-Modell sowie mit „Mixed-Effects“ Meta-Regression durchgeführt.

Durch die Ergebnisse der Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass hohe Lp(a)-Werte mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle assoziiert sind. Bei Fall-Kontroll-Studien war das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall um etwa 40% erhöht (gepoolte, adjustierte OR: 1,41 (95%-KI 1,26 – 1,57) und bei prospektiven Kohortenstudien um etwa 30% erhöht (gepoolte, adjustierte RR: 1,29 (95%-KI 1,06 – 1,58). Die Heterogenität zwischen den Studien war in beiden Analysen dabei als hoch zu bewerten ($I^2 > 50\%$, $p < 0,01$).

Weiterhin wurden durch Subgruppenanalysen erstmals alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede des Risikos untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass insbesondere Studien, die junge Schlaganfallpatienten (mittleres Alter <55 Jahre) untersuchten, einen stärkeren Zusammenhang zwischen hohem Lp(a) und Schlaganfallrisiko berichteten. Des Weiteren schien die Schlaganfallursache der untersuchten Patienten sowie die ausgewählte Methodik der Datenanalyse in den jeweiligen Studien das Ausmaß der Assoziation zwischen Lp(a) und Schlaganfall zu beeinflussen und zur beobachteten Heterogenität zwischen den Studien beizutragen.

2.2. Lipoprotein (a) als Risikofaktor für erneute ischämische Ereignisse nach erstmaligem ischämischen Schlaganfall

Lange KS*, Nave AH*, Liman TG, *et al.* Lipoprotein(a) Levels and Recurrent Vascular Events After First Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017;48:36–42 [37].

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014436>

Der positive Zusammenhang zwischen erhöhtem Lp(a) und Schlaganfallrisiko konnte durch Meta-Analysen von retrospektiven Fall-Kontroll-Studien und prospektiven Kohortenstudien nachgewiesen werden [35,36,38]. Bisherige epidemiologische Arbeiten untersuchten jedoch dabei vorrangig das Risiko eines erstmaligen Schlaganfalls in der Allgemeinbevölkerung bzw. einer Studienpopulation [36] oder unterschieden nicht zwischen Patienten mit einem erstmaligen und einem erneuten ischämischen Schlaganfall [35,38]. Untersuchungen zum kardio- und zerebrovaskulären Rezidivrisiko bei Patienten mit erhöhtem Lp(a) nach erstmaligem Schlaganfall lagen in der Literatur bislang nicht vor.

In dieser Arbeit untersuchten wir erstmals das residuale vaskuläre Risiko von Patienten mit erstmaligem akuten ischämischen Schlaganfall und hohem Lp(a)-Wert. Hierfür bestimmten wir die Lp(a)-Werte im Serum von 250 Schlaganfallpatienten aus der prospektiven *Berlin 'Cream&Sugar'* Studie (*clinicaltrials.gov identifier*: NCT00628524). Die Nachverfolgung der Patienten erfolgte telefonisch nach einem Jahr, um den kombinierten Endpunkt eines erneuten vaskulären Ereignisses, bestehend aus ischämischen Schlaganfall, TIA, Myokardinfarkt, nicht-elektive Koronarangiografie oder kardiovaskulärer Tod, zu erheben. Das vaskuläre Rezidivrisiko wurde zwischen Patienten mit einem erhöhten Lp(a)-Wert (>30 mg/dl) und Patienten mit einem normwertigen Lp(a)-Wert (≤30 mg/dl) verglichen. Für eine Ereigniszeitanalyse wurde ein Cox-Regressionsmodell verwendet.

Nach einem Jahr konnten wir bei 16% der Schlaganfallpatienten mit erhöhtem Lp(a) und bei 7% der Patienten mit normwertigen Lp(a) ein erneutes vaskuläres Ereignis feststellen ($p=0,021$). Das Risiko für ein erneutes vaskuläres Ereignis innerhalb eines Jahres nach

erstmaligem Schlaganfall war bei Patienten mit erhöhtem Lp(a) im Vergleich zu Patienten mit normalem Lp(a) statistisch um 160% erhöht (adjustierte HR: 2,60; 95%-KI, 1,19–5,67). Das Lp(a) konnte somit als wichtiger residualer Risikofaktor für vaskuläre Langzeitfolgen bei Patienten mit erstmaligem Schlaganfall identifiziert werden.

2.3. Hyperintense Gefäße in der FLAIR-MRT als Maß der zerebralen Kollateralisierung beeinflusst die Prognose bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und proximalem Gefäßverschluss

Nave AH, Kufner A, Bücke P, *et al.* Hyperintense Vessels, Collateralization, and Functional Outcome in Patients With Stroke Receiving Endovascular Treatment. *Stroke*. 2018;49:675–81 [39].

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019588>

Die mechanische Thrombektomie als endovaskuläre Therapie (ET) stellt in Kombination mit der systemischen Thrombolyse beim akuten ischämischen Schlaganfall mit proximalem Gefäßverschluss die aktuell wirksamste Akuttherapie zur Reduktion des Behinderungsgrades von Schlaganfallpatienten dar [40]. Der Therapieerfolg dieser Intervention hängt dabei unter anderem auch vom Ausmaß der zerebralen Kollateralisierung des Patienten ab [41,42]. Eine MRT-basierte, kontrastmittel-freie Visualisierung des zerebralen Kollateralisierungsstatus von Patienten vor Intervention ist nicht verfügbar, wäre jedoch auf Grund des zunehmenden Einsatzes der zerebralen MRT als Akutdiagnostikum beim akuten ischämischen Schlaganfall vielversprechend.

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir retrospektiv, ob 1) *Fluid-attenuated inversion recovery hyperintense vessels* (FHV) in der MRT als potentieller Surrogatparameter für den zerebralen Kollateralisierungszustand von akuten Schlaganfallpatienten dient und 2) ob das Ausmaß an FHV mit dem Funktionsniveau von Schlaganfallpatienten nach drei Monaten assoziiert ist. Hierfür untersuchten wir 116 Schlaganfallpatienten mit einem Verschluss im M1-Abschnitt der Arteria cerebri media (MCA) und stattgehabter MRT-Diagnostik vor einer durchgeführten endovaskulären Therapie. Das Ausmaß an FHV wurde durch die FHV-ASPECTS Skala quantifiziert und mit dem angiografischen Kollateralisierungsstatus nach der American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology (ASITN) verglichen. Das Funktionsniveau von Patienten nach drei Monaten verglichen wir zwischen Patienten mit viel FHV (FHV-ASPECTS ≤ 2) und Patienten mit wenig FHV (FHV-ASPECTS > 2).

Wir konnten zeigen, dass Patienten mit ein einem FHV-ASPECTS ≤ 2 häufiger einen guten Kollateralisierungsstatus (ASITN 3-4) aufwiesen, im Vergleich zu Patienten mit einem FHV-ASPECTS > 2 (83% vs. 57%, $p=0,025$). Drei Monate nach endovaskulärer Therapie war die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Funktionsniveau (mRS ≤ 2) ebenfalls höher für Patienten mit einem FHV-ASPECTS < 2 (adjustierte OR: 5,3; 95%-KI, 1,5–18,2). Es konnte somit statistisch dargelegt werden, dass die Quantifizierung von FHV im MRT in der Akutphase des Schlaganfalls mit dem Kollateralisierungsstatus und dem Funktionsniveau nach drei Monaten assoziiert ist.

2.4. Quantifizierung der Thrombuslänge bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall durch post-Kontrastmittel Magnetresonanztomografie

Ganeshan R, Nave AH, Scheitz JF, *et al.* Assessment of thrombus length in acute ischemic stroke by post-contrast magnetic resonance angiography. *J Neurointerv Surg.* 2018;10:756–760 [43].

<http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013454>

Bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall und proximalem Gefäßverschluss scheint neben dem bereits in Abschnitt 2.3. erwähnten zerebralen Kollateralisierungsstatus auch die Größe des Gefäßverschlusses für das Ausmaß der Langzeitfolgen entscheidend zu sein [23]. In einer richtungsweisenden Arbeit bestimmte die in der nativen CT-Bildgebung gemessene Thrombuslänge den Therapieerfolg einer IVT [24]. Die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Rekanalisation lag bei Patienten mit einer Thrombuslänge von >8 mm bei <1%. Patienten mit einem persistierenden Gefäßverschluss hatten im Vergleich zu Patienten mit erfolgreicher Rekanalisation zudem ein deutlich schlechteres Funktionsniveau zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus (medianer mRS: 5 vs. 2, $p < 0,001$) [24]. In der MRT sind durch die Verwendung der T2*- oder SWI-Sequenzen Thromben ebenfalls darstellbar, unterliegen jedoch auf Grund des „Blooming“-Effektes Limitationen in der Abschätzung der exakten Länge [44,45]. Mit der post-Kontrastmittel Magnetresonanztomografie (post-KM MRA) kann der zerebrale Gefäßstatus von Patienten distal des Gefäßverschlusses besser beurteilt werden und kann zudem Hinweise für den zerebralen Kollateralisierungsstatus von Patienten geben [46,47]. Die dabei in den proximalen Gefäßabschnitten zu beobachtende Signalauslöschung könnte der Thrombuslänge des okkludierten Gefäßes entsprechen und als Prädiktor des Therapieerfolgs dienen.

In der vorliegenden prospektiven Studie untersuchten wir 34 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und proximalem intrakraniellen Gefäßverschluss im Schlaganfall-MRT innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn. Alle Patienten erhielten

zusätzlich zum Standard-MRT-Protokoll eine post-KM MRA. Die Thrombuslänge wurde unter Verwendung der Dickschicht-3-D-Rekonstruktion der Maximalen Intensitätsprojektion ausgemessen. Bei 31 Patienten (91%) konnte eine Thrombuslänge ermittelt werden (mediane Thrombuslänge 9,9 mm; IQR 4,6–14,0). Bei 3 Patienten (9%) konnte lediglich eine partielle Okklusion nachgewiesen werden. Die ermittelten Thrombuslängen korrelierten sehr gut mit den gemessenen Thrombuslängen aus den suszeptibilitätsgewichteten Sequenzen der T2* ($r=0,966$; $p<0,001$). Ferner zeigte sich, dass Patienten mit einem schlechten Funktionsniveau zum Entlassungszeitpunkt aus dem Krankenhaus ($mRS >2$) im Vergleich zu Patienten mit gutem Funktionsniveau ($mRS \leq 2$) eine signifikant längere Thrombuslänge in der post-KM MRA aufwiesen (mediane Thrombuslänge 11,3 (IQR 7,2–16,6) vs. 5,5 mm (IQR 2,8–8,8); $p=0,01$). Die post-KM MRA konnte insgesamt als neue Methode zur MRT-basierten Darstellung der Thrombuslänge in der Akutphase des Schlaganfalls dienen und erlaubte somit eine frühe Abschätzung des späteren Funktionsniveaus bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall.

2.5. Aerobes Fitnessstraining im Vergleich zu Entspannungsübungen im subakuten Stadium nach Schlaganfall

Nave AH*, Rackoll T*, Grittner U, *et al.* Physical Fitness Training in Patients with Subacute Stroke (PHYS-STROKE): multicentre, randomised controlled, endpoint blinded trial. *BMJ*. 2019;366:l5101 [48].

<https://doi.org/10.1136/bmj.l5101>

Die endovaskuläre Therapie hat die Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls in der Akutphase revolutioniert [40]. In der subakuten Phase nach einem Schlaganfall steht die frühe Rehabilitation im Vordergrund, jedoch ist die wissenschaftliche Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit rehabilitativer Maßnahmen in der Subakutphase des Schlaganfalls hinsichtlich der Langzeitfolgen vergleichsweise gering.

Aerobes, Laufband-gestütztes Fitness-Training wird im Rahmen rehabilitativer Behandlungskonzepte bereits in der Subakutphase des Schlaganfalls eingesetzt und von internationalen Fachgesellschaften empfohlen [49]. Die Evidenz basiert dabei auf Meta-Analysen kleiner randomisiert-kontrollierter Studien mit zum Teil deutlicher Heterogenität zwischen den einzelnen Studien hinsichtlich Trainingsart und Trainingsintensität sowie Zeitpunkt des Interventionsbeginns nach Schlaganfall [50].

In der folgenden Arbeit präsentierten wir die Ergebnisse einer großen multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Rehabilitationsstudie – *Physical Fitness Training in Patients with Subacute Stroke* (PHYS-STROKE) – mit insgesamt 200 Schlaganfallpatienten im frühen subakuten Stadium (Tag 5 – 45 nach Schlaganfall). Durchgeführt wurde die Studie an sieben neurologischen Rehabilitationskliniken in Berlin und Brandenburg. Die moderat bis schwer betroffenen Schlaganfallpatienten erhielten alle eine rehabilitative Standardtherapie (bestehend aus Physio-, Logo- und Ergotherapie) und wurden entweder zu einem körpergewichtsunterstütztem, Laufband-gestützten, aeroben Fitness-Training (Studienintervention) oder zu Entspannungsübungen (Kontrollintervention) randomisiert. Die

Intervention erfolgte für 25 Minuten, fünf Tage die Woche, für insgesamt vier Wochen. Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie bestand aus der Veränderung der maximalen Ganggeschwindigkeit (gemessen im 10-Meter-Gehtest) sowie der Alltagskompetenz (quantifiziert durch den Barthel-Index) zum Zeitpunkt drei Monate nach Schlaganfall im Vergleich zum Ausgangswert. Prädefinierte Sicherheitsendpunkte waren erneute vaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall / TIA), Verlegung in ein Akutkrankenhaus und Tod.

Die Ergebnisse dieser Studie ergaben, dass ein Laufband-gestütztes aerobes Fitness-Training im subakuten Stadium nach Schlaganfall einer Kontrollintervention bestehend aus Entspannungsübungen hinsichtlich der Veränderung der maximalen Ganggeschwindigkeit (adjustierter durchschnittlicher Behandlungseffekt 0,1 m/s; 95%-KI 0,0–0,2 m/s; $p=0,23$) und der Alltagskompetenz (0; 95%-KI -5–5); $p=0,99$) nach drei Monaten nicht überlegen ist. Gleichzeitig konnte in der Fitnessgruppe eine erhöhte Anzahl schwerer unerwünschter Ereignisse beobachtet werden (IRR 1,81, 95%-KI 0,97–3,36).

2.6. Veränderungen serologischer und MRT-basierter Biomarker durch aerobes Fitnesstraining in der subakuten Phase des Schlaganfalls

Nave AH, Kröber JM, Brunecker P, *et al.* Biomarkers and perfusion – training-induced changes after stroke (BAPTISe): protocol of an observational study accompanying a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2013;13:197 [51].

<https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-197>

Körperliche Aktivität kann sich direkt und indirekt protektiv auf das Gehirn auswirken. Zum einen führt regelmäßige körperliche Aktivität zur Reduktion kardiometabolischer Risikofaktoren und niedrigeren Blutspiegeln multipler Inflammationsparameter [52–55]. Zum anderen gibt es Hinweise, dass körperliche Aktivität zu einer Erhöhung der zerebralen Perfusion und durch die konsekutive Induktion von Wachstumsfaktoren zu einer Zunahme von Angio- und Neurogenese sowie zu einer Hemmung von Neurodegeneration im Gehirn führen kann [56–59]. Ebenfalls wird durch körperliche Aktivität eine Erhöhung der Neuroplastizität als möglicher protektiver Mechanismus nach Schlaganfall vermutet [60]. Diese Annahmen dienen unter anderem als Grundlage aerobes Fitnesstraining in der rehabilitativen Behandlung von Schlaganfallpatienten einzusetzen und werden von internationaler Schlaganfallgesellschaften empfohlen [49]. Neuere Arbeiten gehen davon aus, dass rehabilitative Maßnahmen in der frühen Subakutphase des Schlaganfalls auf Grund endogener Plastizitätsprozesse des Gehirns sehr vielversprechend sind [61,62]. In Anlehnung an die in Abschnitt 2.5. präsentierte klinische Studie PHYS-STROKE führten wir die begleitende prospektive Observationsstudie *Biomarkers And Perfusion – Training-Induced changes after Stroke* (BAPTISe) durch [51]. In der vorliegenden Arbeit wird das Studienprotokoll von BAPTISe vorgestellt. In dieser Studie wurden 100 randomisierte Patienten mit ischämischen Schlaganfall und ohne bestehende Kontraindikation für die Durchführung einer MRT, als Subpopulation von PHYS-STROKE, einer erweiterten serologischen und bildgebenden Biomarker-Diagnostik unterzogen. Ziele dieser Studie sind 1) durch sequentielle MRT- und Blutuntersuchungen in der subakuten bis

chronischen Phase des Schlaganfalls neuartige sowie prädiktiv relevante Risikomarker zu identifizieren, und 2) den Einfluss eines aeroben Fitnesstrainings auf bereits etablierte laborchemische und bildgebende Risikofaktoren zu untersuchen. Ein besonderer Fokus dieser Arbeit liegt dabei auf Biomarker der zerebralen Perfusion und Inflammation. Weiterhin werden Parameter der Angiogenese, Immunität, hormonellen Stressachse sowie Veränderungen des Glukose- und Lipidmetabolismus untersucht.

3. Diskussion

Der Schlaganfall ist mit weltweit 80 Millionen Schlaganfallpatienten ein global wachsendes Gesundheitsproblem [63]. Verantwortlich hierfür sind zum einen steigende Inzidenz- und Mortalitätsraten in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen, zum anderen steigt parallel die globale Schlaganfallprävalenz [64]. Die damit einhergehende, stetig wachsende Anzahl an Patienten mit körperlichen und psychischen Folgeerscheinungen nach erstmaligem Schlaganfall offenbart dadurch enorme Auswirkungen auf die nationalen Gesundheitssysteme [65]. Als Gründe für das wachsende Gesundheitsproblem sind vorrangig der demographische Wandel und damit die Zunahme kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Bevölkerung zu nennen sowie die allgemein sinkende Letalität des Schlaganfalls als Folge von verbesserten Akuttherapien [5,66]. Da Schlaganfallpatienten ein deutlich erhöhtes Risiko für Schlaganfallrezidive aufweisen [34], ist es anzunehmen, dass das hohe vaskuläre Residualrisiko von Schlaganfallpatienten zur globalen Zunahme der Schlaganfallprävalenz beiträgt. Ein Viertel aller Schlaganfälle ereignen sich bei Patienten mit bereits stattgehabtem Schlaganfall [4]. Als positiv zu betrachten sind demgegenüber rückläufige Inzidenz- und Mortalitätsraten in den westlichen Industrienationen, die vorrangig auf den zunehmenden Einsatz primär- und sekundärpräventiver Maßnahmen in den westlichen Gesellschaften zurückgeführt werden.

Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte ist es in der aktuellen Schlaganfallforschung zunehmend von Bedeutung a) das vaskuläre Residualrisiko von Schlaganfallpatienten frühzeitig und korrekt abschätzen zu können, und b) alternative Therapiemaßnahmen zu entwickeln, die einerseits das vaskuläre Rezidivrisiko minimieren und andererseits Langzeitfolgen mit Fokus auf Alltagskompetenz von Schlaganfallpatienten günstig beeinflussen können. Die hier zusammengefassten Arbeiten konzentrierten sich thematisch auf beide zuvor genannte Bereiche und deren Ergebnisse sollen nun im Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Literatur kritisch diskutiert werden.

Lipoprotein (a) als serologisch messbarer Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall

Das Lipoprotein (a) [Lp(a)] ist ein seit den 1960er Jahren bekanntes, LDL-ähnliches Lipidmolekül mit pro-atherogenen, pro-inflammatorischen und anti-fibrinolytischen Eigenschaften [67–69]. Strukturell ist das Lp(a) eng mit dem Protein Plasminogen verwandt [70]. Die Höhe der Lp(a)-Serumkonzentration wird vorrangig genetisch bestimmt und ist durch Lebensstilmodifikation kaum beeinflussbar [71,72]. Ein kausaler Zusammenhang zwischen hohen Lp(a)-Werten im Blut und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere für KHK und Myokardinfarkt, wurde bereits vor Jahrzehnten angenommen [73]. Die aktuelle Evidenz für Kausalität basiert auf Ergebnissen großer epidemiologischer Studien und deren Meta-Analysen [36] sowie auf mendelschen Randomisierungsstudien [74] und Genomweiten Assoziationsstudien [75].

Mit Bezug auf den ischämischen Schlaganfall war die Datenlage für das Lp(a) als kausaler Risikofaktor für lange Zeit weniger eindeutig [76]. In einer großen Meta-Analyse der „Emerging Risk Factor Collaboration“ aus dem Jahr 2009 mit individuellen Patientendaten aus prospektiven Kohortenstudien, konnte Lp(a) auch als unabhängigen Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall und den kardiovaskulären Tod identifiziert werden [36]. Das Ergebnis dieser Meta-Analyse zeigte einen mäßigen, linearen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Serumkonzentration (pro 1-SD) und Schlaganfallrisiko (RR: 1,10; 95%-CI 1,02-1,12) [36]. Es ist wichtig anzumerken, dass in dieser Studie keine Unterscheidung nach Alter bzw. Geschlecht oder nach Subtyp des Schlaganfalls erfolgte. Die Erkenntnisse dieser Meta-Analyse konnten weiterhin in der darauffolgend veröffentlichten, großen und prospektiven EPIC-Norfolk Studie nicht bestätigt werden [77]. Die Ergebnisse unserer aktualisierten Meta-Analyse von insgesamt 20 Schlaganfallstudien mit adjustierten Daten von über 90.000 Patienten konnten den Zusammenhang zwischen Lp(a) und Schlaganfall klar belegen [35]. Einerseits konnten wir, unter Berücksichtigung neuerer Arbeiten, ein hohes Lp(a) als unabhängigen und moderaten Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall bestätigen. Patienten mit einem hohen Lp(a)-Spiegel wiesen ein um 30-40% erhöhte Schlaganfallrisiko

auf. Andererseits konnten wir durch die Analysen von Subgruppen verschiedene Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse bisheriger Veröffentlichungen liefern [35]. Die Assoziation zwischen Lp(a) und Schlaganfallrisiko war deutlich stärker ausgeprägt in Studien, die ein jüngeres Patientenkollektiv untersuchten (mittleres Lebensalter ≤ 55 Jahre) und entsprechend niedriger in älteren Studienpopulationen (mittleres Lebensalter > 55 Jahre). Es ist anzunehmen, dass das geringere absolute Schlaganfallrisiko junger Kontrollgruppen durch Fehlen klassischer Risikofaktoren in ein größeres relatives Risiko für junge Patienten mit hohem Lp(a) resultiert [35]. Ebenso zeigte die jeweils angewandte statistische Methodik einen Einfluss auf das Ausmaß der Assoziation. Das relative Risiko war größer, wenn das Schlaganfallrisiko von Patienten mit sehr hohen Lp(a)-Spiegeln mit dem Risiko von Patienten mit niedrigen Lp(a)-Spiegeln verglichen wurde. Keine Assoziation konnte in Studien durch die Untersuchung eines primär linearen Zusammenhangs zwischen Lp(a) und Schlaganfallrisiko gefunden werden. Vereinbar mit der bisherigen Literatur ist somit anzunehmen, dass insbesondere sehr hohe Lp(a)-Serumkonzentrationen das Schlaganfallrisiko signifikant erhöhen [36]. Weiterhin schien die Schlaganfallursache einen Einfluss auf das Ausmaß der Assoziation zu haben. Am stärksten war ein Zusammenhang bei Schlaganfällen makroangiopathischer und ungeklärter Ätiologie zu finden, jedoch wurde die Schlaganfallursache in nicht allen eingeschlossenen Studien berichtet [35]. Diese Assoziation deckt sich gut mit den Ergebnissen anderer, zwischenzeitlich veröffentlichter Arbeiten [78,79]. Die in unsere Meta-Analyse eingeschlossenen Studien untersuchten meist das Risiko für das erstmalige ischämische Schlaganfallereignis oder es wurde nicht explizit zwischen erstmaligem und erneutem ischämischen Schlaganfall unterschieden, so dass in unserer Untersuchung keine differenzierte Analyse zum Schlaganfallrezidivrisiko möglich war [35].

Da der Einfluss von Lp(a) auf das vaskuläre Residualrisiko von Schlaganfallpatienten bislang unbekannt war, untersuchten wir das vaskuläre Residualrisiko in einer prospektiven Kohorte von Patienten mit erstmaligem akuten ischämischen Schlaganfall [80]. Durch die Ergebnisse dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass Patienten mit einem Lp(a)-Serumspiegel von > 30 mg/dl ein etwa 160% höheres Risiko für vaskuläre Rezidivereignisse nach einem Jahr

aufwiesen, im Vergleich zu Patienten mit einem Lp(a) ≤ 30 mg/dl (adjustierte HR: 2,60; 95%-CI 1,19-5,67) [37]. Eine chinesische Studie konnte daraufhin ähnliche Ergebnisse beobachten und das Lp(a) als Risikofaktor für frühe, erneute Schlaganfälle objektivieren [81]. Es ist wichtig anzumerken, dass in unserer Studie ein hohes Lp(a) als unabhängiger Risikofaktor für ein vaskuläres Rezidivereignis für Schlaganfallpatienten unter bestehender Sekundärprävention erkannt wurde und somit maßgeblich zum vaskulären Residualrisiko von Schlaganfallpatienten beitragen kann. Die Ergebnisse bekräftigen zudem die Annahme, dass ein hohes Lp(a) ein vom LDL-Wert unabhängiges Risikopotential birgt und nicht von einer Statintherapie beeinflusst wird [82]. Im Gegenteil, neueste Erkenntnisse legen nahe, dass eine Statintherapie die Lp(a)-Konzentration im Blut erhöht und das vaskuläre Residualrisiko bei Patienten mit hohem Lp(a) weiter erhöhen kann [83,84]. Vor diesem Hintergrund erscheint es umso mehr von Bedeutung zu sein, zur weiteren Risikostratifizierung den Lp(a)-Wert bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall bestimmen zu lassen. Durch zunehmende wissenschaftliche Erkenntnisse mit hoher klinischen Relevanz, wurde in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie der Bestimmung des Lp(a) zur Risikoprädiktion nun bereits mehr Bedeutung zugesprochen [85]. Bei Schlaganfallpatienten mit rezidivierenden vaskulären Ereignissen trotz bestehender Sekundärprävention, sollte eine Bestimmung des Lp(a)-Werts erfolgen.

Auf Grund bislang fehlender Therapieoptionen zur spezifischen Senkung des Lp(a)-Serumspiegels, konnte der pharmakologische Beweis der Kausalität in klinischen Studien bisher noch nicht erbracht werden [86] und folglich war die klinische Relevanz zur Erforschung und das klinische Bewusstsein zu Bestimmung dieses wichtigen vaskulären Risikofaktors sehr eingeschränkt. Die jüngsten Entwicklungen in der Herstellung spezifischer Antisense Oligonukleotide (ASO), ermöglichen jedoch nun erstmals Lp(a)-Serumkonzentrationen von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen spezifisch zu reduzieren [87]. Zukünftig werden die Ergebnisse der derzeit laufenden Phase 3 Studie "Lp(a)HORIZON" (clinicaltrials.gov identifier: NCT04023552) erste Erkenntnisse über den klinischen Nutzen dieser Medikamentengruppe liefern können.

Biomarker der Magnetresonanztomografie zur Risikostratifizierung nach Schlaganfall

Die MRT stellt durch die Nutzung diffusionsgewichteter Sequenzen die sensitivste Diagnostik in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls dar [17]. Durch Einführung der EPI-Technologie sind Untersuchungen auch für den klinischen Einsatz beim akuten Schlaganfallpatienten zeitlich realisierbar und durch eine verbesserte Patientenselektion für die IVT ist im direkten Vergleich zur CT ein niedrigeres Risiko für eine symptomatische ICB und ein niedrigeres Mortalitätsrisiko nachgewiesen worden [88]. Die Einführung der multimodalen CT- und MRT-Bildgebung mit dem Einsatz von intravenös appliziertem Kontrastmittel ermöglichte die Messung der zerebralen Perfusion und des zerebralen Kollateralisierungsstatus von akuten Schlaganfallpatienten und lässt seither eine noch bessere Patientenidentifikation zur akuten Therapieentscheidung und prognostischen Einschätzung zu [89]. In einer großen, randomisiert-kontrollierten Thrombektomiestudie, war der zerebrale Kollateralisierungsstatus sogar Bestandteil der bildgebenden Einschlusskriterien [90]. Möglichkeiten zur Bestimmung der zerebralen Kollateralisierung ohne den Einsatz von Kontrastmittel waren bisher unbekannt. In früheren Arbeiten wurde das Vorhandensein von *Fluid-attenuated inversion recovery hyperintense vessels* (FHV) in der FLAIR-MRT bei Patienten mit akutem Schlaganfall als direkte Visualisierung von Kollateralgefäßen angenommen [91], jedoch wurde der pathophysiologische Zusammenhang immer wieder kontrovers diskutiert [92–94]. Unsere Arbeit leistete hier einen entscheidenden Beitrag dazu, die pathophysiologische Hypothese zu bekräftigen [39]. Wir konnten durch unsere Ergebnisse einen klaren Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an FHV im MRT und dem angiographisch ermittelten zerebralen Kollateralisierungsgrad von akuten Schlaganfallpatienten nachweisen. Unterstützt wird diese Erkenntnis durch die Tatsache, dass Patienten mit einem hohen Maß an FHV, im Vergleich zu Patienten mit wenig FHV, gemäß der zugrundeliegenden Hypothese, nach erfolgter Rekanalisation ein besseres Funktionsniveau nach 3 Monaten aufwiesen. Dieser Effekt war nach statistischer Adjustierung für den zerebralen Kollateralisierungsgrad nicht mehr vorhanden. Im Vergleich zu früheren Arbeiten, unterschied sich unsere Untersuchung vor allem durch a) eine systematische

Quantifizierung der FHV durch Verwendung der FHV-ASPECTS Skala, b) die Untersuchung einer homogenen Schlaganfallpopulation – alle Patienten hatten einen nachgewiesenen MCA-Verschluss im M1-Abschnitt im MRT vor durchgeführter endovaskulärer Therapie und c) einem direkten Vergleich des FHV-ASPECTS mit dem angiographisch ermitteltem Maß während der Katheterintervention, als Goldstandard zur Bestimmung der Kollateralisierung im Gehirn [95]. Der FHV-ASPECTS stellt somit erstmals einen einfach zu nutzenden, kontrastmittelfreien Surrogatparameter für den Kollateralisierungsstatus von akuten Schlaganfallpatienten dar. In den Fällen, in denen kein Kontrastmittel verfügbar ist oder eingesetzt werden darf, kann die Verwendung des FHV-ASPECTS zur Risikostratifizierung von Schlaganfallpatienten beitragen. Eine finale Therapieentscheidung sollte jedoch hiervon nicht alleinig abhängig gemacht werden [39].

Die Verwendung von intravenösem Kontrastmittel im Rahmen multimodaler MRT-Bildgebung ermöglicht dagegen eine verbesserte Charakterisierung von akuten Schlaganfallpatienten und kann sich dadurch positiv auf Therapieentscheidungen und Prognoseabschätzungen auswirken [96,97]. Als Beispiel gilt die Durchführung einer MR-Angiografie nach Kontrastmittelgabe (post-KM MRA) zur verbesserten Gefäßdarstellung im Gehirn [46]. In einer früheren Untersuchung, deutete eine arterielle Signalauslöschung in der post-KM MRA auf einen Gefäßverschluss in der digitalen Subtraktionsangiografie hin und war mit dem zerebralen Kollateralisierungsgrad der Patienten assoziiert [47]. Eine Messung der Thrombuslänge war mit dieser Methode bisher jedoch noch nicht erfolgt und stellte die Rationale unserer Untersuchung dar, die post-KM MRA als Diagnostikum zur Messung der Thrombuslänge zu nutzen. Aus früheren Arbeiten mit akuten Schlaganfallpatienten mit proximalem Gefäßverschluss ist bekannt, dass die mit der nativen CT bestimmte Thrombusgröße mit dem Therapieerfolg der IVT und dem späteren Funktionsniveau assoziiert ist [23]. So zeigte eine Arbeit aus Deutschland, dass die Rekanalisationsrate bei einer Länge von größer als 8 mm bei unter 1% lag und eine fehlende Rekanalisation mit einem schlechten Funktionsniveau bei stationärer Entlassung verbunden war [24]. In dieser richtungsweisenden Arbeit wurde das hyperdense Mediazeichen (englisch: *hyperdense media sign*) in der Nativ-

CT zur Messung der Thrombuslänge genutzt, jedoch ist das Vorkommen eines hyperdensen Mediazeichens maßgeblich von der histologischen Zusammensetzung und biochemischen Eigenschaft des Thrombus abhängig und in ca. 50% der Fälle im CT nicht zu erkennen [98]. Verbessert werden konnte die Darstellung der Thrombuslänge in darauffolgenden Arbeiten durch die Verwendung einer 4D-CTA bzw. einer verzögert durchgeführten Post-KM CT [99,100]. In der zerebralen MRT konnte die Thrombuslänge bisher nur indirekt durch Ausmessen einer Signalauslöschung der suszeptibilitätsgewichteten Sequenzen der T2* oder SWI erfolgen (Thrombuszeichen) [44]. Eine rezente Arbeit konnte die Thrombuslänge auch in einer verzögerten T1-Sequenz post-KM messen [101]. Die Ergebnisse unserer prospektiven Studie ergänzen die bisherige Literatur zur MRT-basierten Thrombusdarstellung. Durch die Verwendung einer erneuten MRA nach Kontrastmittelapplikation, ließ sich die Thrombuslänge MRT-morphologisch bei akuten Schlaganfallpatienten erstmals sehr gut objektivieren [43]. Die gemessenen Thrombuslängen korrelierten dabei hervorragend mit den parallel ermittelten Größen des Thrombuszeichens der T2*-Sequenz. Ebenfalls beobachteten wir, dass die post-KM MRA im Gegensatz zu den suszeptibilitätsgewichteten Sequenzen auch kleinere Verschlüsse diagnostizieren konnte, da sich Thromben erst ab einer Länge von 5 mm als Thrombuszeichen in der T2* darstellen ließen. Wie zu erwarten war, ließ sich auch in unserer Studie ein Zusammenhang zwischen Thrombuslänge und dem klinischen Funktionsniveau zum Zeitpunkt der stationären Entlassung feststellen. Die Messung der Thrombuslänge durch die post-KM MRA konnte sowohl bei Verschlüssen des vorderen sowie des hinteren arteriellen Stromgebiets erfolgen und stellt einen neuen und klinisch relevanten, MRT-basierten Marker der Risikoprädiktion dar. Die mit insgesamt 34 Patienten geringe Patientenzahl in unserer Studie limitierte mögliche Analysen zum Einfluss der Thrombuslänge auf den therapeutischen Erfolg der Thrombolyse bzw. der endovaskulären Therapie, so dass diese Zusammenhänge in größeren Studien zukünftig untersucht werden sollten.

Aerobes Fitnesstraining als nicht-pharmakologische Therapiemaßnahme nach Schlaganfall

Im Vergleich zur medikamentösen und interventionellen Akuttherapie des Schlaganfalls, besteht zur non-pharmakologischen Behandlung von Schlaganfallpatienten in der Akut- und Subakutphase derzeit nur begrenzte und häufig widersprüchliche Evidenz [29,102–104]. Im Hinblick auf die global steigende Anzahl von Patienten, die mit den Beeinträchtigungen eines Schlaganfalls leben müssen, sind Verbesserungen der rehabilitativen Therapieansätze zur Minimierung von Behinderung und Maßnahmen zu Förderung der Alltagskompetenz von Betroffenen von entscheidender Bedeutung. Körperliche Aktivität, im Sinne eines aeroben Fitnesstrainings, wird zur Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls empfohlen [49,105]. Die Durchführung eines aeroben Fitnesstrainings stellt auch einen Bestandteil der frühen Neurorehabilitation nach Schlaganfall dar, basierend auf den Annahmen, dass aerobes Fitnesstraining zur Verhinderung der körperlichen Dekonditionierung und Verstärkung neuronaler Plastizitätsvorgänge im Gehirn beiträgt [62]. Präklinische Arbeiten im murinen Schlaganfallmodell zeigten, dass sich körperliche Aktivität vor und nach dem Schlaganfall protektiv auf die Infarktgröße und das spätere Funktionsniveau der Tiere auswirken kann [106,107]. Als Reaktion auf körperliche Aktivität wurde die Zunahme der zerebralen Perfusion und Neovaskularisation sowie die Veränderungen von Wachstumsfaktoren und Parametern der Endothelfunktion als entscheidende Faktoren erachtet [107]. Klinisch existiert bislang nur eine sehr begrenzte wissenschaftliche Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapiemodalität bei akuten und subakuten Schlaganfallpatienten, trotz der gegenwärtigen Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften [49]. In der jüngsten Meta-Analyse der Cochrane Collaboration, waren die eingeschlossenen klinischen Studien überwiegend von geringer bis mäßiger Qualität, da bisherige Studien primär monozentrisch und mit kleineren Fallzahlen durchgeführt wurden [29]. Ein aerobes Fitnesstraining wurde zudem bisher nicht explizit im frühen Subakutstadium nach Schlaganfall in einer großen Studie untersucht. Auf dieser Literaturgrundlage baute unsere multizentrische, randomisiert-kontrollierte Schlaganfallrehabilitationsstudie PHYS-STROKE auf [108]. Bei moderat bis schwer betroffenen, subakuten Schlaganfallpatienten war ein vierwöchiges, Laufband-basiertes und

Körpergewichts-unterstütztes Fitnessstraining zusätzlich zur rehabilitativen Standardtherapie einer Kontrollintervention, bestehend aus Entspannungsübungen, hinsichtlich der primären Endpunkte maximale Ganggeschwindigkeit und Alltagskompetenz zum Zeitpunkt drei Monate nach Schlaganfall nicht überlegen [48]. Weiterhin zeigte sich überraschenderweise in der Fitnessgruppe eine höhere Rate an schweren unerwünschten Ereignissen, die in der bisherigen Literatur noch nicht erfasst wurden [29]. Ob und in wieweit andere klinische und paraklinische Parameter – wie beispielsweise Effekte auf serologische oder MRT-basierte Biomarker der Patienten – durch die Fitnessintervention im Vergleich zu Entspannung günstig beeinflusst werden konnten, werden Untersuchungen der begleitenden Beobachtungsstudie BAPTISe adressieren können [51]. Die negativen Ergebnisse der PHYS-STROKE Studie erweitern die klinische Evidenzlage der Neurorehabilitation und die gewonnenen Erkenntnisse werden sehr wahrscheinlich in zukünftigen Leitlinienempfehlungen berücksichtigt werden müssen. Auf Grund der Heterogenität von Schlaganfallpatienten mit einer großen Variabilität an bestehenden Komorbiditäten der Patienten, gilt es fortan herauszufinden, welche Patienten von einem frühen Fitnessstraining nach Schlaganfall profitieren können und bei welchen Patienten ein Training besser zu einem späteren Zeitpunkt begonnen werden sollte, um potentielle Risiken unerwünschter Ereignisse zu vermeiden. Ein einheitliches aerobes Fitnessprogramm im Rahmen einer frühen Rehabilitation für alle Schlaganfallpatienten scheint ein nicht vielversprechender Ansatz zu sein. Weiterhin stellt sich die Frage, ob eine längere Interventionsphase (> 4 Wochen) zu messbaren Unterschieden zwischen den Interventionsgruppen geführt hätte. Im Hinblick auf maximale Ganggeschwindigkeit, lag der nicht-signifikante Gruppenunterschied bei 0.1 m/s zugunsten der Fitnessgruppe [48] – ein Unterschied, der sich gut mit dem Ergebnissen bisheriger Meta-Analysen deckt [29]. Es ist also unwahrscheinlich, dass eine Verlängerung der Interventionszeit eine klare Überlegenheit der Fitnessintervention offenbart hätte. Den Rückschluss, dass ein aerobes Fitnessstraining keinen positiven Einfluss auf die Rehabilitation von Schlaganfallpatienten hätte, lassen diese Ergebnisse in keiner Weise zu. Unsere Ergebnisse wurden bei moderat bis schwer betroffenen Schlaganfallpatienten in der frühen Subakutphase erhoben und lassen keine

Verallgemeinerung zu. Zudem ist es möglich, dass die protektiven Effekte eines Entspannungstrainings als Kontrollintervention auf die Erholung nach Schlaganfall bisher deutlich unterschätzt wurden. Das Fehlen einer dritten Kontrollgruppe (keine Intervention) verbietet uns jedoch leider diesen Effekt abschätzen zu können, so dass der Einfluss von Entspannungsübungen in zukünftigen Studien separat untersucht werden sollte. Angehende Schlaganfallrehabilitationsstudien sollten zudem aktuelle Empfehlungen zur Durchführung von klinischen Rehabilitationsstudien nach Schlaganfall berücksichtigen und Studienpopulationen detailliert charakterisieren [61]. Trotz der negativen Ergebnisse unserer Studie, ist es für die Evidenzlage der Neurorehabilitation wichtig, dass non-pharmakologische Therapieansätze nach Schlaganfall in klinischen Studien hoher Qualität geprüft werden, um deren Wirksamkeit und Sicherheit in verschiedenen Stadien nach Schlaganfall wissenschaftlich zu untermauern.

4. Zusammenfassung

Die Erfassung neuer Risikofaktoren und Erforschung neuer Behandlungskonzepte ist ein grundlegender Teil gegenwärtiger Schlaganfallforschung. In dieser Habilitationsschrift werden Forschungsarbeiten vorgestellt, die sich mit neuen diagnostischen Markern sowie aerobem Fitnesstraining als non-pharmakologische Therapie bei akuten und subakuten Schlaganfallpatienten beschäftigen. Das serologisch gemessene Lipoprotein (a) [Lp(a)] wurde als unabhängiger Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall identifiziert. Durch eine durchgeführte systematische Literaturrecherche und Meta-Analyse von prospektiven und retrospektiven Studien konnten wir nachweisen, dass ein erhöhter Lp(a)-Serumspiegel das relative Risiko für einen Schlaganfall um 30-40% erhöht. Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie mit Patienten mit erstmaligem ischämischen Schlaganfall konnten wir ferner feststellen, dass ein Lp(a)-Spiegel >30 mg/dl das Risiko für ein erneutes vaskuläres Ereignis nach einem Jahr signifikant erhöhen kann. Es ist somit anzunehmen, dass das Lp(a) zumindest für spezielle Patientenpopulationen ein relevanter Faktor für das vaskuläre Residualrisiko nach Schlaganfall darstellt. Bildgebend konnte in der Akutphase bei Schlaganfallpatienten mit einem proximalen Gefäßverschluss mittels MRT nachgewiesen werden, dass das Ausmaß von hyperintensiven Gefäßzeichen in der FLAIR-MRT mit einem verbesserten Funktionsniveau nach drei Monaten assoziiert ist. Ferner wurde in dieser Patientenpopulation ein klarer Zusammenhang zwischen hyperintensiven Gefäßzeichen in der FLAIR-MRT und dem Grad der zerebralen Kollateralisierung gefunden und damit ein MRT-basierter, kontrastmittelfreier Surrogatparameter für die zerebrale Kollateralisierung bei akuten Schlaganfallpatienten bestimmt. Die Verwendung der post-KM-MRA Sequenz als neue Methode zur MRT-basierten Darstellung der Thrombuslänge bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall wurde in einer weiteren MRT-Studie vorgestellt. Damit konnte ein weiterer bildgebender Biomarker zur frühen Abschätzung des späteren Funktionsniveaus bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall erfasst werden.

Im Vergleich zur Akutbehandlung des Schlaganfalls, ist die Qualität der wissenschaftlichen Evidenz für Therapien in der Subakutphase des Schlaganfalls als niedrig einzuschätzen. In

einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie haben wir ein aerobes, Laufband-basiertes Fitnesstraining mit einer Kontrollintervention bestehend aus Entspannungsübungen direkt miteinander verglichen, um die Wirksamkeit und Sicherheit eines Laufbandtrainings für Patienten im subakuten Stadium nach Schlaganfall zu untersuchen. Die Ergebnisse unserer Studie zeigten hierbei, dass ein aerobes, Laufband-basiertes Fitnesstraining den Entspannungsübungen mit Bezug auf Ganggeschwindigkeit und Alltagskompetenz nach drei Monaten nicht überlegen war, jedoch mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse assoziiert war.

Durch die vorgestellten Arbeiten konnten wir bei akuten Schlaganfallpatienten mit dem Lp(a) einen laborchemischen Biomarker und mit dem FLAIR-MRT-basierten hyperintenssem Gefäßzeichen sowie der mittels post-KM MRA gemessenen Thrombuslänge zwei bildgebende Biomarker identifizieren, die eine verbesserte Risikostratifizierung und Abschätzung des Langzeitverlaufs von Schlaganfallpatienten zulassen. Die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten PHYS-STROKE Studie erlaubten uns einen wichtigen, leitlinienrelevanten Beitrag zum Einsatz eines frühen Fitnesstrainings in der Neurorehabilitation zu liefern. Die gewonnenen Erkenntnisse aus den vorgestellten Arbeiten offenbaren im Hinblick auf Risikoabschätzung und Therapie eine hohe klinische Relevanz und dienen ferner als Grundlage für zukünftige wissenschaftliche Untersuchungen der klinischen Schlaganfallforschung.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, *et al.* Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;**18**:439–58. doi:10.1016/S1474-4422(19)30034-1
- 2 Wolfe CDA, Crichton SL, Heuschmann PU, *et al.* Estimates of Outcomes Up to Ten Years after Stroke: Analysis from the Prospective South London Stroke Register. *PLoS Med* 2011;**8**. doi:10.1371/journal.pmed.1001033
- 3 Crichton SL, Bray BD, McKeivitt C, *et al.* Patient outcomes up to 15 years after stroke: Survival, disability, quality of life, cognition and mental health. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;**87**:1091–8. doi:10.1136/jnnp-2016-313361
- 4 Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;**135**. doi:10.1161/CIR.0000000000000485
- 5 Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, *et al.* Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014;**383**:245–55. doi:10.1016/S0140-6736(13)61953-4
- 6 Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, *et al.* An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2013;**44**:2064–89. doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca
- 7 Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: Historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis* 2001;**11**:2–8. doi:10.1159/000049119
- 8 Hacke W. *Neurologie*.
- 9 Singer OC, Berkefeld J, Nolte CH, *et al.* collateral Vessels in Proximal Middle cerebral artery Occlusion: The ENDOSTROKE Study 1. *Radiology* 2015;**274**:851–8. doi:10.1148/radiol.14140951
- 10 Bang OY, Saver JL, Buck BH, *et al.* Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;**79**:625–9. doi:10.1136/jnnp.2007.132100
- 11 Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ, *et al.* Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. *Stroke* 2000;**31**:128–32. doi:10.1161/01.STR.31.1.128

- 12 Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;**24**:35–41. doi:10.1161/01.STR.24.1.35
- 13 Caplan LR. Lacunar infarction and small vessel disease: Pathology and pathophysiology. *J Stroke* 2015;**17**:2–6. doi:10.5853/jos.2015.17.1.2
- 14 Singhal AB, Biller J, Elkind MS, *et al.* Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology* 2013;**81**:1089–97. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a4a451
- 15 O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, *et al.* Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;**388**:761–75. doi:10.1016/S0140-6736(16)30506-2
- 16 Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, *et al.* Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004;**35**:502–6. doi:10.1161/01.STR.0000114203.75678.88
- 17 Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, *et al.* CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: Diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2002;**33**:2206–10. doi:10.1161/01.STR.0000026864.20339.CB
- 18 Zeumer H, Hacke W, Kolmann HL, *et al.* Lokale Fibrinolysetherapie bei Basilaris-Thrombose. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift* 2008;**107**:728–31. doi:10.1055/s-2008-1070010
- 19 Group TNI of ND and S rt-PSS. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995;**333**:1581–8. doi:10.1056/NEJM199512143332401
- 20 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, *et al.* Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;**359**:1317–29. doi:10.1056/NEJMoa0804656
- 21 Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, *et al.* Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;**375**:1695–703. doi:10.1016/S0140-6736(10)60491-6
- 22 Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, *et al.* Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 2019;**380**:1795–803. doi:10.1056/NEJMoa1813046

- 23 Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, *et al.* Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: The clot burden score. *Int J Stroke* 2008;**3**:230–6. doi:10.1111/j.1747-4949.2008.00221.x
- 24 Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, *et al.* The importance of size: Successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011;**42**:1775–7. doi:10.1161/STROKEAHA.110.609693
- 25 Von Kummer R, Gerber J. IMS-3, SYNTHESIS, and MR RESCUE: No disaster, but down to earth. *Clin Neuroradiol* 2013;**23**:1–3. doi:10.1007/s00062-013-0214-1
- 26 Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, *et al.* Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;**387**:1723–31. doi:10.1016/S0140-6736(16)00163-X
- 27 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al.* Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;**50**:344–418. doi:10.1161/STR.0000000000000211
- 28 Langhorne P, Collier J, Bate P, *et al.* Very early versus delayed mobilisation after stroke (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Database Syst Rev* Published Online First: 2018. doi:10.1002/14651858.CD006187.pub3.www.cochranelibrary.com
- 29 Saunders DH, Sanderson M, Hayes S, *et al.* Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;:CD003316. doi:10.1002/14651858.CD003316.pub6
- 30 Banks JL, Marotta CA. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials - A Literature Review and Synthesis. *Stroke* 2007;**38**:1091–6. doi:10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6
- 31 Quinn TJ, Langhorne P, Stott DJ. Barthel index for stroke trials: Development, properties, and application. *Stroke* 2011;**42**:1146–51. doi:10.1161/STROKEAHA.110.598540
- 32 Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965;**14**:61–5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14258950>
- 33 Amarenco P, Lavallée PC, Monteiro Tavares L, *et al.* Five-Year Risk of Stroke after

- TIA or Minor Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2018;**378**:2182–90.
doi:10.1056/NEJMoa1802712
- 34 Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, *et al.* One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *N Engl J Med* 2016;**374**:1533–42.
doi:10.1056/NEJMoa1412981
- 35 Nave AHAH, Lange KSKS, Leonards COCO, *et al.* Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015;**242**:496–503.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021
- 36 Erqou S, Kaptoge S, Perry P, *et al.* Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality. *JAMA* 2009;**302**:412–23.
- 37 Lange KS, Nave AH, Liman TG, *et al.* Lipoprotein(a) Levels and Recurrent Vascular Events After First Ischemic Stroke. *Stroke* 2017;**48**:36–42.
doi:10.1161/STROKEAHA.116.014436
- 38 Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke* 2007;**38**:1959–66.
doi:10.1161/STROKEAHA.106.480657
- 39 Nave AH, Kufner A, Bücke P, *et al.* Hyperintense Vessels, Collateralization, and Functional Outcome in Patients With Stroke Receiving Endovascular Treatment. *Stroke* 2018;**49**:675–81. doi:10.1161/STROKEAHA.117.019588
- 40 Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, *et al.* Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2016;**316**:1279. doi:10.1001/jama.2016.13647
- 41 Bang OY, Saver JL, Kim SJ, *et al.* Collateral Flow Predicts Response to Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2011;**42**:693–9.
doi:10.1161/STROKEAHA.110.595256
- 42 Sheth SA, Liebeskind DS. Collaterals in endovascular therapy for stroke. *Curr Opin Neurol* 2015;**28**:10–5. doi:10.1097/WCO.0000000000000166
- 43 Ganeshan R, Nave AH, Scheitz JF, *et al.* Assessment of thrombus length in acute ischemic stroke by post-contrast magnetic resonance angiography. *J Neurointerv Surg* 2017;:neurintsurg-2017-013454. doi:10.1136/neurintsurg-2017-013454
- 44 Legrand L, Naggara O, Turc G, *et al.* Clot burden score on admission T2*-MRI predicts recanalization in acute stroke. *Stroke* 2013;**44**:1878–84.
doi:10.1161/STROKEAHA.113.001026

- 45 Naggara O, Raymond J, Domingo Ayllon M, *et al.* T2* 'Susceptibility Vessel Sign' Demonstrates Clot Location and Length in Acute Ischemic Stroke. *PLoS One* 2013;**8**:2–10. doi:10.1371/journal.pone.0076727
- 46 Pedraza S, Silva Y, Mendez J, *et al.* Comparison of preperfusion and postperfusion magnetic resonance angiography in acute stroke. *Stroke* 2004;**35**:2105–10. doi:10.1161/01.STR.0000136950.63209.49
- 47 Sohn CH, Sohn S II, Chang HW, *et al.* Postcontrast time-of-flight MR angiography demonstrating collateral flow in acute stroke. *Stroke* 2007;**38**:1132. doi:10.1161/01.STR.0000259916.31498.5c
- 48 Nave AH, Rackoll T, Grittner U, *et al.* Physical Fitness Training in Patients with Subacute Stroke (PHYS-STROKE): multicentre, randomised controlled, endpoint blinded trial. *BMJ* 2019;**366**. doi:10.1136/bmj.l5101
- 49 Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, *et al.* Physical Activity and Exercise Recommendations for Stroke Survivors. *Stroke* 2014;**45**:2532–53. doi:10.1161/STR.0000000000000022
- 50 Saunders DH, Sanderson M, Hayes S, *et al.* Physical fitness training for stroke patients. In: Saunders DH, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: : John Wiley & Sons, Ltd 2016. CD003316. doi:10.1002/14651858.CD003316.pub6
- 51 Nave AH, Kröber JM, Brunecker P, *et al.* Biomarkers and perfusion – training-induced changes after stroke (BAPTISe): protocol of an observational study accompanying a randomized controlled trial. *BMC Neurol* 2013;**13**:197. doi:10.1186/1471-2377-13-197
- 52 Blair SN, Kohl HW, Barlow CE, *et al.* Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995;**273**:1093–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707596>
- 53 Lakka TA, Venäläinen JM, Rauramaa R, *et al.* Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;**330**:1549–54. doi:10.1056/NEJM199406023302201
- 54 Colbert LH, Visser M, Simonsick EM, *et al.* Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: Findings from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2004;**52**:1098–104. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52307.x
- 55 Zheng G, Qiu P, Xia R, *et al.* Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in

- healthy middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Aging Neurosci* 2019;**11**.
doi:10.3389/fnagi.2019.00098
- 56 Cotman CW, Berchtold NC, Christie L-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007;**30**:464–72.
doi:10.1016/j.tins.2007.06.011
- 57 Bailey DM, Marley CJ, Brugniaux J V, *et al*. Elevated Aerobic Fitness Sustained Throughout the Adult Lifespan Is Associated With Improved Cerebral Hemodynamics. *Stroke* 2013;**44**:1–4. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002589
- 58 Ainslie PN, Cotter JD, George KP, *et al*. Elevation in cerebral blood flow velocity with aerobic fitness throughout healthy human ageing. *J Physiol* 2008;**586**:4005–10.
doi:10.1113/jphysiol.2008.158279
- 59 Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, *et al*. Improved cerebral vasomotor reactivity after exercise training in hemiparetic stroke survivors. *Stroke* 2011;**42**:1994–2000.
doi:10.1161/STROKEAHA.110.607879
- 60 Schmidt W, Endres M, Dimeo F, *et al*. Train the vessel, gain the brain: physical activity and vessel function and the impact on stroke prevention and outcome in cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis* 2013;**35**:303–12. doi:10.1159/000347061
- 61 Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, *et al*. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int J Stroke* 2017;**12**:444–50. doi:10.1177/1747493017711816
- 62 Bernhardt J, Godecke E, Johnson L, *et al*. Early rehabilitation after stroke. *Curr Opin Neurol* 2017;**30**:48–54. doi:10.1097/WCO.0000000000000404
- 63 Gorelick PB. The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet Neurol* 2019;**18**:417–8. doi:10.1016/S1474-4422(19)30030-4
- 64 Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res* 2017;**120**:439–48. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308413
- 65 Rajsic S, Gothe H, Borba HH, *et al*. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Heal Econ* 2019;**20**:107–34. doi:10.1007/s10198-018-0984-0
- 66 Campbell BCV, Meretoja A, Donnan GA, *et al*. Twenty-Year History of the Evolution of Stroke Thrombolysis With Intravenous Alteplase to Reduce Long-Term Disability. *Stroke* 2015;**46**:2341–6. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007564

- 67 Kostner KM, Kostner GM, Wierzbicki AS. Is Lp(a) ready for prime time use in the clinic? A pros-and-cons debate. *Atherosclerosis* 2018;**274**:16–22.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.032
- 68 Anglés-Cano E, de la Peña Díaz A. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein(a). *Ann N Y Acad Sci* 2001;**936**:261–75.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11460483>
- 69 Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, *et al.* Lipoprotein(a): the revenant. *Eur Heart J* 2017;**38**:1553–60. doi:10.1093/eurheartj/ehx033
- 70 Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2016;**57**:745–57. doi:10.1194/jlr.R060582
- 71 Randall OS, Feseha HB, Illoh K, *et al.* Response of lipoprotein(a) levels to therapeutic life-style change in obese African-Americans. *Atherosclerosis* 2004;**172**:155–60.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2003.09.017
- 72 Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;**273**:6–30. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x
- 73 Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, *et al.* Lp(a) Lipoprotein as a Risk Factor for Myocardial Infarction. *JAMA J Am Med Assoc* 1986;**256**:2540–4.
doi:10.1001/jama.1986.03380180102027
- 74 Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1146–56.
doi:10.1016/j.jacc.2012.12.023
- 75 Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, *et al.* Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;**361**:2518–28.
doi:10.1056/NEJMoa0902604
- 76 Milionis HJ. Lipoprotein (a) and stroke. *J Clin Pathol* 2000;**53**:487–96.
doi:10.1136/jcp.53.7.487
- 77 Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, *et al.* Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;**32**:3058–65.
doi:10.1161/ATVBAHA.112.255521
- 78 Ohira T, Shahar E, Chambless LE, *et al.* Risk factors for ischemic stroke subtypes: The atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 2006;**37**:2493–8.
doi:10.1161/01.STR.0000239694.19359.88

- 79 Beheshtian A, Shitole SG, Segal AZ, *et al.* Lipoprotein (a) level, apolipoprotein (a) size, and risk of unexplained ischemic stroke in young and middle-aged adults. *Atherosclerosis* 2016;**253**:47–53. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.013
- 80 Ebinger M, Heuschmann PU, Jungehuelssing GJ, *et al.* The Berlin ‘Cream&Sugar’ Study: the prognostic impact of an oral triglyceride tolerance test in patients after acute ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2010;**5**:126–30. doi:10.1111/j.1747-4949.2010.00399.x
- 81 Hong X-W, Wu D-M, Lu J, *et al.* Lipoprotein (a) as a Predictor of Early Stroke Recurrence in Acute Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol* 2018;**55**:718–26. doi:10.1007/s12035-016-0346-9
- 82 Khera A V., Everett BM, Caulfield MP, *et al.* Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: An analysis from the JUPITER trial (justification for the use of statins in prevention: An intervention trial evaluating rosuvastatin). *Circulation* 2014;**129**:635–42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004406
- 83 Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:692–711. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.042
- 84 Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, *et al.* Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet* 2018;**392**:1311–20. doi:10.1016/S0140-6736(18)31652-0
- 85 Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;**41**:111–88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
- 86 Vogt A. Lipoprotein(a)-antisense therapy. *Clin Res Cardiol Suppl* 2019;**14**:51–6. doi:10.1007/s11789-019-00096-2
- 87 Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, *et al.* Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020;**382**:244–55. doi:10.1056/NEJMoa1905239
- 88 Köhrmann M, Jüttler E, Fiebich JB, *et al.* MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006;**5**:661–7. doi:10.1016/S1474-4422(06)70499-9
- 89 Liebeskind DS, Alexandrov A V. Advanced multimodal CT/MRI approaches to hyperacute stroke diagnosis, treatment, and monitoring. *Ann N Y Acad Sci*

- 2012;**1268**:1–7. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06719.x
- 90 Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, *et al.* Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015;**372**:1019–30. doi:10.1056/NEJMoa1414905
- 91 Lee KY, Latour LL, Luby M, *et al.* Distal hyperintense vessels on FLAIR: an MRI marker for collateral circulation in acute stroke? *Neurology* 2009;**72**:1134–9. doi:10.1212/01.wnl.0000345360.80382.69
- 92 Kamran S, Bates V, Bakshi R, *et al.* Significance of hyperintense vessels on FLAIR MRI in acute stroke. *Neurology* 2000;**55**:265–9. doi:10.1212/WNL.55.2.265
- 93 Hohenhaus M, Schmidt WU, Brunecker P, *et al.* FLAIR vascular hyperintensities in acute ICA and MCA infarction: A marker for mismatch and stroke severity? *Cerebrovasc Dis* 2012;**34**:63–9. doi:10.1159/000339012
- 94 Kufner A, Galinovic I, Ambrosi V, *et al.* Hyperintense Vessels on FLAIR: Hemodynamic Correlates and Response to Thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;**36**:1426–30. doi:10.3174/ajnr.A4320
- 95 Higashida RT, Furlan AJ. Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2003;**34**:e109–37. doi:10.1161/01.STR.0000082721.62796.09
- 96 Bang OY. Multimodal MRI for ischemic stroke: From acute therapy to preventive strategies. *J Clin Neurol* 2009;**5**:107–19. doi:10.3988/jcn.2009.5.3.107
- 97 Kim SJ, Son JP, Ryoo S, *et al.* A novel magnetic resonance imaging approach to collateral flow imaging in ischemic stroke. *Ann Neurol* 2014;**76**:356–69. doi:10.1002/ana.24211
- 98 Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, *et al.* CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke* 2011;**42**:1237–43. doi:10.1161/STROKEAHA.110.605576
- 99 Rohan V, Baxa J, Tupy R, *et al.* Length of occlusion predicts recanalization and outcome after intravenous thrombolysis in middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2014;**45**:2010–7. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005731
- 100 Mortimer AM, Little DH, Minhas KS, *et al.* Thrombus length estimation in acute ischemic stroke: A potential role for delayed contrast enhanced CT. *J Neurointerv Surg* 2014;**6**:244–8. doi:10.1136/neurintsurg-2013-010769

- 101 Yan S, Chen Q, Xu M, *et al.* Thrombus Length Estimation on Delayed Gadolinium-Enhanced T1. *Stroke* 2016;**47**:756–61. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011401
- 102 Hennerici MG, Kern R, Szabo K. Non-pharmacological strategies for the treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2013;**12**:572–84. doi:10.1016/S1474-4422(13)70091-7
- 103 Stewart C, Subbarayan S, Paton P, *et al.* *Non-pharmacological interventions for the improvement of post-stroke quality of life amongst older stroke survivors: a systematic review of systematic reviews (The SENATOR ONTOP series)*. 2019. doi:10.1007/s41999-019-00180-6
- 104 Winstein CJ, Stein J, Arena R, *et al.* Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016;**47**:e98–169. doi:10.1161/STR.0000000000000098
- 105 Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, *et al.* 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2019. doi:10.1161/CIR.0000000000000678
- 106 Endres M, Gertz K, Lindauer U, *et al.* Mechanisms of stroke protection by physical activity. *Ann Neurol* 2003;**54**:582–90. doi:10.1002/ana.10722
- 107 Gertz K, Priller J, Kronenberg G, *et al.* Physical activity improves long-term stroke outcome via endothelial nitric oxide synthase-dependent augmentation of neovascularization and cerebral blood flow. *Circ Res* 2006;**99**:1132–40. doi:10.1161/01.RES.0000250175.14861.77
- 108 Flöel A, Werner C, Grittner U, *et al.* Physical fitness training in Subacute Stroke (PHYS-STROKE)--study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2014;**15**:45. doi:10.1186/1745-6215-15-45

6. Danksagung

Es gibt viele Menschen, die mich in den letzten Jahren begleitet haben und denen ich hier danken möchte.

In erster Linie gilt der Dank meiner Frau, meinen Eltern sowie meiner ganzen Familie, die mich privat und beruflich durchweg unterstützten.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich an meine beide Mentoren Herrn Prof. Dr. Matthias Endres und Prof. Dr. Martin Ebinger richten, die mich seit Beginn meiner Karriere an der Charité klinisch und wissenschaftlich ausgebildet und stets gefördert haben.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Jochen B. Fiebach, der mir die Möglichkeit gab am Schlaganfall-MRT zu arbeiten und mein wissenschaftliches Interesse an der MRT-Bildgebung weiter vorantrieb.

Weiterhin möchte Dr. Rory E. Morty aus Gießen und Prof. Dr. Daniel F. Hanley aus Baltimore, USA, erwähnen, die mich in meiner frühen Karriere begleiteten und mein wissenschaftliches Arbeiten maßgeblich beeinflussten.

Abschließend möchte ich allen an der Konzeption und Durchführung der hier vorgestellten Arbeiten beteiligten Personen danken.

7. Eidesstattliche Erklärung

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet 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.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 11.09.2020

Dr. med. Alexander Heinrich Nave