

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

Habilitationsschrift

**Über den klinischen Befund hinaus: Rein bildgebend detektierbare
zerebrovaskuläre Läsionen als Prädiktoren für Risiko und Prognose**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Tim Bastian Brämswig

Eingereicht: August 2022
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter: Prof. Dr. Peter A. Ringleb, Heidelberg
2. Gutachter: Prof. Dr. Dominik Michalski, Leipzig

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	4
1. Einleitung	5
1.1 Hintergrund	5
1.1.1 Der akute Schlaganfall	5
1.1.2 Zerebrale Bildgebung in der Schlaganfalldiagnostik	7
1.2 „ <i>Silent cerebrovascular disease</i> “	7
1.2.1 Stille Hirninfarkte	8
1.2.2 Zerebrale Mikroblutungen.....	9
1.3 Ziele der wissenschaftlichen Arbeiten.....	10
2. Eigene Arbeiten	12
2.1 Zerebrale Embolisationen während der kathetergestützten MitraClip®-Implantation.....	12
2.2 Identifikation von Risikofaktoren für neue <i>de novo</i> Läsionen auf diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen nach einem ischämischen Schlaganfall.....	22
2.3 Neue Läsionen auf diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen bei Patient*innen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall unklarer Genese und einem offenen Foramen ovale	29
2.4 Behandlungseffekt der intravenösen Thrombolyse bei Schlaganfallpatient*innen mit vorbestehenden zerebralen Mikroblutungen.....	35
2.5 Mechanische Thrombektomie bei Schlaganfallpatient*innen mit zerebraler Amyloidangiopathie	49
2.6 Neue zerebrale Mikroblutungen nach intravenöser Thrombolyse bei Patient*innen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall.....	55
3. Diskussion	65
4. Zusammenfassung.....	73
5. Literaturangaben.....	75
Danksagung.....	91
Eidesstattliche Erklärung	92

Abkürzungen

95% KI	95% Konfidenzintervall
CAA	Zerebrale Amyloidangiopathie (engl. <i>cerebral amyloid angiopathy</i>)
CMB	Zerebrale Mikroblutung (engl. <i>cerebral microbleed</i>)
COMPASS	engl. <i>Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies</i>
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (engl. <i>coronavirus disease 2019</i>)
DWI	engl. <i>diffusion-weighted imaging</i>
ECASS	engl. <i>European Cooperative Acute Stroke Study</i>
FLAIR	engl. <i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>
GSR-ET	engl. <i>German Stroke Registry Endovascular Treatment</i>
ICB	Intrazerebrale Blutung
IVT	Intravenöse Thrombolyse
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	engl. <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NINDS	engl. <i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
OR	engl. <i>Odds Ratio</i>
PFO	Offenes Foramen ovale (engl. <i>patent foramen ovale</i>)
PH	Parenchymatöse Blutung (engl. <i>parenchymal haematoma</i>)
RoPE	engl. <i>Risk of Paradoxical Embolism</i>
rtPA	Rekombinanter gewebespezifischer Plasminogenaktivator (engl. <i>recombinant tissue plasminogen activator</i>)
sICB	Symptomatische intrazerebrale Blutung
SITS-MOST	engl. <i>Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study</i>
SWI	engl. <i>susceptibility-weighted imaging</i>
TAVI	engl. <i>Transcatheter Aortic Valve Implantation</i>
THAWS	engl. <i>Thrombolysis for Acute Wake-up and Unclear-onset Strokes With Alteplase at 0.6 mg/kg Trial</i>
TOAST	engl. <i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>

1. Einleitung

„It was surprising to find that in 88 of the 114 [patients with lacunes autopsied], neither a history of a stroke nor clear evidence of a neurological deficit was found on examination.“¹ C. Miller Fisher, 1965

1.1 Hintergrund

1.1.1 Der akute Schlaganfall

Bei einem ischämischen Schlaganfall kommt es aufgrund einer Minderdurchblutung zu einer fokalen Infarzierung des Hirnparenchyms, des Rückenmarks oder der Retina.² Ein hämorrhagischer Schlaganfall ist auf eine intrazerebrale Blutung (ICB) oder eine Subarachnoidalblutung zurückzuführen.^{3,4}

Schlaganfälle sind häufige neurologische Erkrankungen: An den Kliniken, die am Berliner Schlaganfallregister teilnehmen, wurden 2021 8.508 Patient*innen mit einem ischämischen Schlaganfall und 715 Patient*innen mit einer ICB behandelt.⁵ Das statistische Bundesamt gibt an, dass Ende 2010 ca. 1,76 Millionen Menschen (≥ 18 Jahre) in Deutschland lebten, die schon einmal einen Schlaganfall erlitten hatten.^{6,7} Schlaganfälle gehören zudem zu den häufigsten Gründen für eine erworbene Behinderung und Tod.^{6,8-12} Auch gesundheitsökonomisch sind Schlaganfälle von hoher Relevanz: So betragen die durchschnittlichen Kosten zur Behandlung eines Patient*innen mit einem ischämischen Schlaganfall in den ersten drei Monaten nach dem Akutereignis ca. 15.000€.¹³ Trotz Abnahme der Alters-adjustierten Schlaganfallinzidenz ist, aufgrund der demographischen Entwicklung mit einem wachsenden Anteil älterer Menschen, mit einer weiteren Zunahme an Patient*innen mit neu auftretenden Schlaganfällen und mit bleibenden Behinderungen nach einem Schlaganfall zu rechnen.^{12,14}

Ätiologisch wird entsprechend der *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) Kriterien zwischen einem ischämischen Schlaganfall makroangiopathischer, mikroangiopathischer, kardioembolischer, anderer und unklarer Genese unterschieden (engl. „Large-artery atherosclerosis“¹⁵, „Small-vessel occlusion (lacune)“¹⁵, „Cardioembolism“¹⁵, „Stroke of other determined etiology“¹⁵, „Stroke of undetermined etiology“¹⁵: „a. Two or more causes identified b. Negative evaluation c. Incomplete evaluation“¹⁵).¹⁵

Zu den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren für einen Schlaganfall zählen insbesondere höheres Alter und männliches Geschlecht. Zu den wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren gehören Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, kardiale Ursachen (insb. Vorhofflimmern), Adipositas und Rauchen, wie unter anderem in der Fallkontrollstudie INTERSTROKE gezeigt werden konnte.¹⁶

Die *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) ermöglicht eine standardisierte Beurteilung des Schweregrads eines Schlaganfalls (je höher die aufsummierte Punktzahl, desto ausgeprägter das Defizit).¹⁷ Mit der modifizierten Rankin-Skala (mRS) kann eine Einschätzung der Behinderung nach einem Schlaganfall erfolgen.¹⁸

Ziel der Akuttherapie eines ischämischen Schlaganfalls ist die Reperfusion minderdurchbluteter Areale. In großen randomisierten, kontrollierten Studien konnte der Nutzen der systemischen, intravenösen Thrombolyse (IVT, mit rekombinantem gewebespezifischem Plasminogenaktivator [engl. *recombinant tissue plasminogen activator*, rtPA])^{19–25} und der mechanischen Thrombektomie^{26–30} beim akuten ischämischen Schlaganfall nachgewiesen werden. In der randomisierten, kontrollierten WAKE-UP Studie konnte ergänzend gezeigt werden, dass der positive Behandlungseffekt einer IVT mit rtPA im Vergleich zu Placebo auch bei selektierten Schlaganfallpatient*innen (siehe unten) mit einem unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns überwiegt.³¹

Eine sekundäre ICB kann als relevante Komplikation nach einem ischämischen Schlaganfall (insbesondere nach IVT) auftreten. Nach radiologischen Kriterien werden (entsprechend der ECASS-Studien) „kleine petechiale“³² bzw. „konfluierende kleine petechiale“³² Einblutungen im Bereich des Infarkts und parenchymatöse Blutungen (engl. *parenchymal haematoma*, PH) mit leichtem bzw. substantiellem raumfordernden Effekt (PH1 bzw. PH2) unterschieden³³; ergänzend werden sekundäre ICB außerhalb des ischämischen Areals mit dem Begriff *remote* gekennzeichnet³⁴.³² Nach klinischen Kriterien werden eine asymptomatische und symptomatische ICB (sICB) unterschieden. Entsprechend der NINDS-Kriterien wird jede sekundäre ICB innerhalb von 36 Stunden nach IVT, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer klinischen Verschlechterung steht, als sICB definiert.^{32,35} Andere sICB-Definitionen (ECASS II²¹, SITS-MOST³⁶) setzen u.a. eine neurologische Verschlechterung um ≥ 4 Punkte auf der NIHSS voraus.³² Die Häufigkeit einer sICB (nach NINDS-Kriterien) wurde in den großen Thrombolysestudien mit 5,2% – 8,6% angegeben.^{32,35–37} Sowohl eine sICB

(Definitions-unabhängig) als auch eine raumfordernde PH2 sind mit einer erhöhten Mortalität und einem schlechteren funktionellen Ergebnis drei Monate nach dem initialen Schlaganfall assoziiert.^{32,38}

Eine weitere wichtige Komplikation stellt ein Schlaganfallrezidiv dar: Das Risiko für ein Schlaganfallrezidiv ist insbesondere in der Frühphase nach einem ischämischen Schlaganfall erhöht und wird in einer älteren Studie³⁹ mit etwa 2% innerhalb der ersten Woche nach dem Akutereignis angegeben.^{39–41} Risikofaktoren für ein Schlaganfallrezidiv sind u.a. höheres Alter, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Karotisstenose und Vorhofflimmern.⁴⁰

1.1.2 Zerebrale Bildgebung in der Schlaganfalldiagnostik

Die zerebrale Bildgebung in der Schlaganfalldiagnostik kann mittels kranialer Computertomografie oder Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen.⁴²

In der MRT lassen sich (auch kleine) ischämische Läsionen bereits frühzeitig auf diffusionsgewichteten Sequenzen (engl. *diffusion-weighted imaging*, DWI) darstellen.^{42–44} Neben der DWI umfasst die Schlaganfall-MRT-Untersuchung in der Regel eine Blutungs-sensitive Sequenz (T2* oder SWI [engl. *susceptibility-weighted imaging*]), eine T2-gewichtete bzw. FLAIR (engl. *Fluid-attenuated inversion recovery*) Sequenz, eine MR-Angiographie und gegebenenfalls eine Perfusionsuntersuchung.⁴² Ein *DWI-FLAIR-Mismatch* (DWI-Läsion ohne korrespondierende Hyperintensität in der FLAIR Sequenz) ermöglicht Schlaganfallpatient*innen mit einem hohen prädiktiven Wert für eine akute Ischämie $\leq 4 \frac{1}{2}$ Stunden zu identifizieren.^{45,46} So konnten in der oben genannten WAKE-UP Studie³¹ MRT-basiert Schlaganfallpatient*innen trotz eines unbekanntes Zeitpunktes des Symptombeginns für eine IVT mit rtPA selektiert werden.

1.2 „*Silent cerebrovascular disease*“⁴⁷

Bereits 1965 berichtete C. Miller Fisher, dass in Autopsien häufig lakunäre Ischämien bei Patient*innen ohne vorbekanntes klinisches Schlaganfall feststellbar waren.¹ In den vergangenen Jahrzehnten konnte in einer Vielzahl von Studien gezeigt werden, dass zerebrovaskuläre Läsionen ohne klinisches Korrelat nicht nur *post mortem*, sondern auch bildgebend (insbesondere mittels MRT) detektiert werden können.⁴⁷ Zu den häufigsten Manifestationen der „*silent cerebrovascular disease*“⁴⁷ (American Heart

Association/American Stroke Association) zählen stille Hirninfarkte und zerebrale Mikroblutungen.⁴⁷

1.2.1 Stille Hirninfarkte

Ischämische Läsionen in der zerebralen Bildgebung ohne klinisches Korrelat werden in der englischsprachigen Literatur häufig als „*silent brain infarction*“ oder „*covert brain infarction*“ bezeichnet⁴⁸ (in der vorliegenden Habilitationsschrift wird „*covert*“ mit „still“ übersetzt). Stille Hirninfarkte stellen den häufigsten Zufallsbefund in der zerebralen Bildgebung dar.^{48,49} So beträgt die Prävalenz stiller Hirninfarkte in Populations-basierten Studien ca. 10 – 30% und in Studien mit kardiovaskulär vorerkrankten Patient*innen ca. 30 – 50%.^{48–50}

MR-tomographisch lassen sich akut auftretende stille Hirninfarkte in der DWI und chronische stille Hirninfarkte in der FLAIR Sequenz detektieren.^{48,51}

In Populations-basierten Studien konnten verschiedene Risikofaktoren für das Vorliegen stiller Hirninfarkte identifiziert werden, insbesondere Alter, Bluthochdruck, chronische Niereninsuffizienz, metabolisches Syndrom, Karotisstenose und Diabetes mellitus.^{48,49,52} Die häufigste Ursache stiller Hirninfarkte ist die zerebrale Mikroangiopathie (ca. 85 – 90%).⁴⁷ Insbesondere perioperativ (bzw. im Rahmen kathetergestützter Prozeduren) können stille Hirninfarkte aber auch embolisch bedingt auftreten. In einer Meta-Analyse⁵³ wurde beispielsweise die Häufigkeit neu auftretender stiller Hirninfarkte im Rahmen der *Transcatheter Aortic Valve Implantation* (TAVI) mit 71% angegeben.⁴⁸

Obwohl vielfach als klinisch stumm bezeichnet, haben Patient*innen mit stillen Hirninfarkten ein erhöhtes Risiko für nachfolgende klinisch manifeste Schlaganfälle und eine erhöhte Mortalität.^{48,54} Zudem konnten in der *Atherosclerosis Risk in Communities Study*⁵⁵ durch eine genaue Anamnese weniger offenkundige klinische Defizite (z.B. Doppelbilder, Gleichgewichtsstörungen) bei Patient*innen mit stillen Hirninfarkten aufgedeckt werden.⁴⁸

Stille Hirninfarkte treten häufig auch nach einem akuten ischämischen Schlaganfall auf. So zeigten Kang *et al.* in einer retrospektiven Studie, dass 34 von 99 untersuchten Patient*innen innerhalb der ersten Woche nach einem ischämischen Schlaganfall neue DWI-Läsionen in der MRT aufwiesen – ein klinisches Schlaganfallrezidiv trat hingegen bei nur zwei Patient*innen auf.⁵⁶ In nachfolgenden Studien wurde die

Häufigkeit neuer ischämischer Läsionen innerhalb der ersten Woche nach einem Schlaganfall mit 24 – 53% angegeben.^{57–67}

Ein nicht-singuläres Läsionsmuster in der initialen Bildgebung konnte in vorausgegangenen Studien als unabhängiger Risikofaktor für neue DWI-Läsionen nach einem ischämischen Schlaganfall identifiziert werden.^{56,61,66} In einer eigenen Vorarbeit unterschieden wir genauer zwischen einem gescatterten (= mehrere Läsionen innerhalb eines Gefäßterritoriums) und einem multiplen (= mehrere Läsionen verteilt auf unterschiedliche Gefäßterritorien) Läsionsmuster in der initialen Bildgebung (siehe auch Abbildung 1). Hierdurch konnten wir zeigen, dass insbesondere Patient*innen mit einem initial multiplen Läsionsmuster ein erhöhtes Risiko für neue DWI-Läsionen nach einem ischämischen Schlaganfall haben.^{67,68}

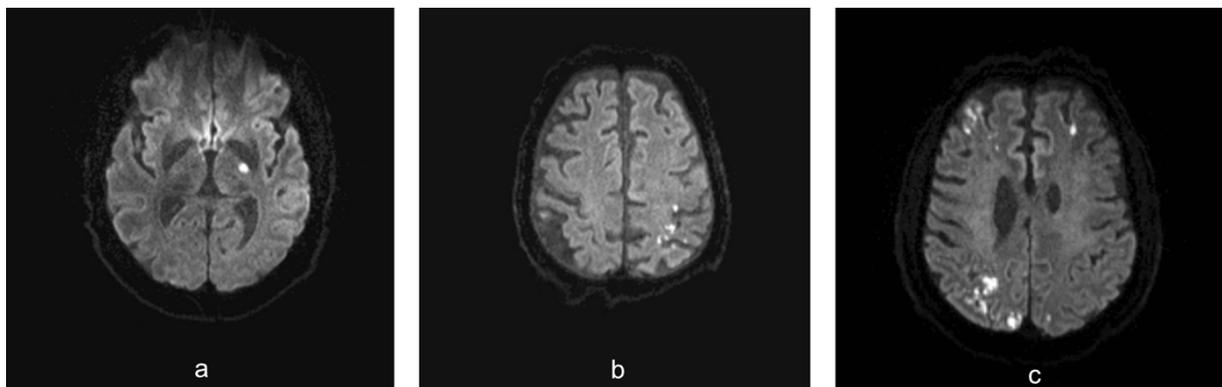


Abbildung 1: Läsionsmuster. a: Singuläres Läsionsmuster, b: Gescattertes Läsionsmuster, c: Multiples Läsionsmuster (unterschieden wurden die Gefäßterritorien der Arteria carotis interna links, der Arteria carotis interna rechts und das vertebrobasiläre Gefäßterritorium).

Es wird angenommen, dass einige der neuen DWI-Läsionen nach einem ischämischen Schlaganfall in pathophysiologischem Zusammenhang mit dem Initialereignis stehen („*completion of the natural history of the original cerebrovascular syndrome*“⁶⁹), während andere *de novo* Ereignisse darstellen.^{65,66,69,70}

Auch stille Hirninfarkte nach einem Schlaganfall gehen mit einem erhöhten Risiko für klinisch manifeste vaskuläre Folgeereignisse (insbesondere Schlaganfallrezidive) einher, wie in einer prospektiven Beobachtungsstudie aus Südkorea gezeigt werden konnte.⁵⁷

1.2.2 Zerebrale Mikroblutungen

Zerebrale Mikroblutungen (engl. *cerebral microbleeds*, CMBs) sind definiert als kleine (≤ 10 mm), rundliche oder ovale Signalauslöschungen, die auf Blutungs-sensitiven

MRT-Sequenzen (T2*, SWI) detektiert werden können.⁷¹⁻⁷⁵ In neuropathologischen Studien konnte gezeigt werden, dass bildmorphologische CMBs auch histopathologisch überwiegend akuten, subakuten oder chronischen Mikroblutungen entsprechen.^{71,76,77} Die Verteilung der CMBs erlaubt Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Pathophysiologie.⁷¹ Strikt lobär lokalisierte CMBs sind Bestandteil der Boston-Diagnosekriterien der zerebralen Amyloidangiopathie (engl. *cerebral amyloid angiopathy*, CAA)^{78,79}.⁷¹ In einer Studie von Martinez-Ramirez *et al.* konnte ergänzend gezeigt werden, dass strikt lobär lokalisierte CMBs auch ohne zusätzlich vorliegende ICBs bei hospitalisierten Patient*innen einen hohen prädiktiven Wert für eine CAA haben.⁸⁰ CMBs in tiefen Hirnstrukturen (Thalamus, Basalganglien) weisen hingegen auf eine hypertonieassoziierte zerebrale Mikroangiopathie hin.^{71,81} Die Prävalenz von CMBs beträgt in Populations-basierten Studien ca. 5 – 35%, bei Patient*innen mit einem ischämischen Schlaganfall durchschnittlich ca. 34% und bei Patient*innen mit einer ICB ca. 60%.^{71,73,82-85}

In Populations-basierten Studien und in Studien mit Schlaganfallpatient*innen konnte gezeigt werden, dass Patient*innen mit CMBs ein erhöhtes Risiko für nachfolgende klinisch manifeste ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle haben.^{71,86-88} Durch Beobachtungsstudien ist zudem bekannt, dass Schlaganfallpatient*innen mit vorbestehenden CMBs, die mit IVT behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für IVT-assoziierte Blutungen (PH, *remote* PH, sICB) haben.⁸⁹⁻⁹¹

1.3 Ziele der wissenschaftlichen Arbeiten

In den wissenschaftlichen Arbeiten, die dieser Habilitationsschrift zugrunde liegen, wurden das Auftreten und die klinische Signifikanz von bildgebend detektierbaren stillen Hirninfarkten und CMBs, zwei typischen Manifestationen der sogenannten „*silent cerebrovascular disease*“⁴⁷, in unterschiedlichen Studienpopulationen untersucht.

Die erste vorgestellte Arbeit (Kapitel 2.1) befasst sich mit dem Auftreten zerebraler Embolisationen während der kathetergestützten MitraClip®-Implantation.

In zwei weiteren Arbeiten (Kapitel 2.2 und 2.3) untersuchten wir das Auftreten neuer DWI-Läsionen nach einem akuten ischämischen Schlaganfall. Ziel der in Kapitel 2.2 vorgestellten Arbeit war die Identifikation von Risikofaktoren für neue *de novo*

Ereignisse. In der Arbeit, die in Kapitel 2.3 vorgestellt wird, untersuchten wir, ob Patient*innen mit einem ischämischen Schlaganfall unklarer Genese und einem offenen Foramen ovale (engl. *patent foramen ovale*, PFO) ein erhöhtes Risiko für neue DWI-Läsionen innerhalb der ersten Woche nach dem initialen Ereignis haben.

Ob vorbestehende CMBs den Behandlungseffekt einer IVT mit rtPA bei Patient*innen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall beeinflussen, wurde in einer Subanalyse der randomisierten, kontrollierten WAKE-UP Studie³¹ untersucht (Kapitel 2.4).

In einer weiteren Arbeit (Kapitel 2.5) verglichen wir das funktionelle Behandlungsergebnis nach einer mechanischen Thrombektomie von Schlaganfallpatient*innen mit und ohne bildmorphologische Hinweise auf eine CAA (u.a. strikt lobär lokalisierte CMBs).

In der abschließend vorgestellten Arbeit (Kapitel 2.6) untersuchten wir das Auftreten neuer CMBs nach IVT bei Patient*innen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall.

Nachfolgend werden die oben genannten wissenschaftlichen Arbeiten, die auf unterschiedlichen mono- und multizentrischen Studienpopulationen beruhen, genauer beschrieben.

2. Eigene Arbeiten

2.1 Zerebrale Embolisationen während der kathetergestützten MitraClip®-Implantation

Braemswig TB, Kusserow M, Kruppa J, Reinthaler M, Erdur H, Fritsch M, Curio J, Alushi B, Villringer K, Galinovic I, et al. Cerebral embolisation during transcatheter edge-to-edge repair of the mitral valve with the MitraClip system: a prospective, observational study. *EuroIntervention*. 2022;18(2):e160-e168.

doi:10.4244/EIJ-D-21-00646

In dieser prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie mit präspezifizierten Endpunkten untersuchten wir das Auftreten zerebraler Embolisationen während der MitraClip®-Implantation, einer kathetergestützten Prozedur zur Behandlung einer Mitralklappeninsuffizienz^{92,93,94}. Die Patient*innen wurden mittels kontinuierlichem transkraniellen 2-MHz-Doppler während der Prozedur untersucht, um zerebrale Mikroemboliesignale zu detektieren. Primäres Ziel der Studie war die Identifikation eines Embolie-Hochrisikoabschnittes während der MitraClip®-Implantation. Es wurden vier Prozedurabschnitte unterschieden: (1) transseptale Punktion, (2) Platzierung des *Clips* im linken Herzvorhof, (3) Manipulation der Mitralklappe und (4) Entfernung des *Clip Delivery Systems* und des *Guides*. Zusätzlich wurden die Patient*innen während des stationären Aufenthalts vor und nach der Implantation klinisch und bildmorphologisch mittels Kopf-MRT untersucht (sekundäre Endpunkte).⁹⁴

Bei allen 54 teilnehmenden Patient*innen traten Mikroemboliesignale während der MitraClip®-Implantation auf. Die signifikant höchste Anzahl an Mikroemboliesignalen wurde während der Manipulation der Mitralklappe (Prozedurabschnitt 3) detektiert.⁹⁴ Bei 9/54 Patient*innen (17%) traten neue neurologische Defizite (je NIHSS \leq 3) im kurzfristigen Verlauf nach der Implantation auf.⁹⁴ In der Subgruppe von Patient*innen, die vor und nach der Implantation mittels Kopf-MRT untersucht wurde, traten neue DWI-Läsionen bei 21/24 Patient*innen (88%) auf.⁹⁴ In einer ergänzenden univariablen Analyse war ein größeres Infarktvolume signifikant mit neuen neurologischen Defiziten assoziiert ($p = 0,030$).⁹⁴

<https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00646>

2.2 Identifikation von Risikofaktoren für neue *de novo* Läsionen auf diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen nach einem ischämischen Schlaganfall

Braemswig TB, Nolte CH, Fiebach JB, Usnich T. Early New Ischemic Lesions Located Outside the Initially Affected Vascular Territory Appear More Often in Stroke Patients with Elevated Glycated Hemoglobin (HbA1c). *Front Neurol.* 2017;8:606.

doi:10.3389/fneur.2017.00606

In dieser Arbeit gingen wir der Hypothese nach, dass neue DWI-Läsionen nach einem ischämischen Schlaganfall, die außerhalb des initial betroffenen Gefäßterritoriums auftreten, *de novo* Ereignisse darstellen.⁹⁵ Ziel der Arbeit war die Identifikation von Risikofaktoren für entsprechende *de novo* Ereignisse.⁹⁵

Diese Arbeit war Teil der 1000Plus Studie⁹⁶, einer prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie, in der Patient*innen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall seriell mittels 3 Tesla MRT untersucht wurden: Am Aufnahmetag (< 24 Stunden nach Symptombeginn), am Folgetag und vier bis sieben Tage nach dem Akutereignis^{67,95}. Nach manueller Markierung der einzelnen DWI-Läsionen erfolgte jeweils eine Ko-Registrierung der drei diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen mit dem Programm SPM12. Neue DWI-Läsionen wurden auf den beiden MRT-Folgemessungen detektiert (siehe auch Abbildung 2). Die Gefäßterritorien der Arteria carotis interna links, der Arteria carotis interna rechts und das vertebrobasiläre Gefäßterritorium wurden unterschieden. Zum Zeitpunkt der bildmorphologischen Auswertung kannten die Untersucher die klinischen Patientendaten nicht (waren verblindet).⁹⁵

In diese explorative Analyse konnten 115 Patient*innen mit neuen DWI-Läsionen innerhalb der ersten Woche nach dem initialen Schlaganfall einbezogen werden. Neue DWI-Läsionen traten bei 16/115 Patient*innen (14%) außerhalb und bei 99/115 Patient*innen (86%) innerhalb des initial betroffenen Gefäßterritoriums auf. Patient*innen mit neuen DWI-Läsionen außerhalb des initial betroffenen Gefäßterritoriums hatten in der univariablen Analyse signifikant häufiger erhöhte HbA1c-Werte ($HbA1c \geq 6,5$ ⁹⁷) als Patient*innen mit neuen DWI-Läsionen innerhalb des initial betroffenen Gefäßterritoriums ($p = 0,022$).⁹⁵

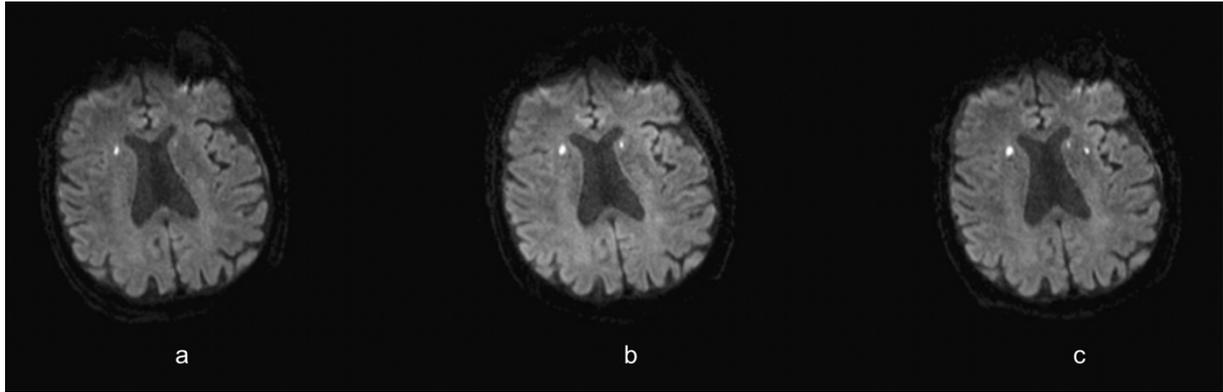


Abbildung 2: Serielle MRT-Untersuchungen einer Patientin mit einem akuten ischämischen Schlaganfall. a: MRT am Aufnahmetag, b und c: MRT-Folgemessungen. Neue hyperintense DWI-Läsion linkshemisphärisch in der Untersuchung vier bis sieben Tage nach dem Akutereignis (c).

<https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00606>

2.3 Neue Läsionen auf diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen bei Patient*innen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall unklarer Genese und einem offenen Foramen ovale

Braemswig TB, Usnich T, Scheitz JF, Erdur H, Fiebach JB, Audebert HJ, Endres M, Nolte CH. Early Recurrent Ischemic Lesions in Patients With Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale: An Observational Study. *Front Neurol.* 2018;9:996.

doi:10.3389/fneur.2018.00996

Zu welchem Zeitpunkt nach einem ischämischen Schlaganfall ein interventioneller PFO-Verschluss erfolgen sollte, ist unklar.⁹⁸ In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir daher das Auftreten neuer DWI-Läsionen in der Akutphase eines ischämischen Schlaganfalls bei Patient*innen mit einem PFO.⁹⁸

Hierbei handelte es sich um eine explorative Analyse basierend auf der in Kapitel 2.2 vorgestellten 1000Plus Studie⁹⁶. Für diese Auswertung wurden zusätzlich das Vorliegen eines PFO und eines Vorhofseptumaneurysmas sowie der *Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-Score*⁹⁹ erhoben (ein hoher *RoPE-Score* kann als Hinweis für eine „ursächliche Bedeutung des PFO“¹⁰⁰ im Rahmen des Schlaganfalls gewertet werden).⁹⁸

Insgesamt konnten 80 Patient*innen mit einem ischämischen Schlaganfall unklarer Genese (kryptogener Schlaganfall), die in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls seriell mittels MRT untersucht wurden, in diese Analyse einbezogen werden. Ein PFO lag bei 32/80 Patient*innen vor. 11/32 Patient*innen (34%) mit einem PFO hatten neue DWI-Läsionen innerhalb der ersten Woche nach dem initialen Schlaganfall. In der univariablen Regressionsanalyse war das Vorhandensein eines PFO nicht mit einem erhöhten Risiko für neue DWI-Läsionen assoziiert.⁹⁸ Patient*innen mit einem PFO und einem hohen *RoPE-Score* (≥ 6 Punkte) hatten sogar ein signifikant geringeres Risiko für neue DWI-Läsionen innerhalb der ersten Woche nach dem initialen Schlaganfall (unadjustiertes Odds Ratio [OR] = 0,23, 95% Konfidenzintervall [95% KI] = 0,06 – 0,87).⁹⁸

<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00996>

2.4 Behandlungseffekt der intravenösen Thrombolyse bei Schlaganfallpatient*innen mit vorbestehenden zerebralen Mikroblutungen

Schlemm L, Braemswig TB, Boutitie F, Vynckier J, Jensen M, Galinovic I, Simonsen CZ, Cheng B, Cho T-H, Fiehler J, et al. Cerebral Microbleeds and Treatment Effect of Intravenous Thrombolysis in Acute Stroke: An Analysis of the WAKE-UP Randomized Clinical Trial. *Neurology*. 2022;98(3):e302-e314.

doi:10.1212/WNL.0000000000013055

In dieser präspezifizierten Subanalyse der randomisierten, kontrollierten WAKE-UP Studie³¹ untersuchten wir, ob vorbestehende CMBs den Behandlungseffekt von rtPA bei Patient*innen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall und einem unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns beeinflussen. Endpunkte dieser Arbeit waren ein exzellentes funktionelles Behandlungsergebnis ($mRS \leq 1$) nach drei Monaten und das Auftreten einer sICB definiert nach den NINDS-Kriterien.¹⁰¹

Die Daten von 459/503 Patient*innen der WAKE-UP Studie konnten für diese Analyse berücksichtigt werden. Bei 98/459 Patient*innen (21,4%) lagen vorbestehende CMBs vor (16/459 Patient*innen [3,5%] hatten ≥ 5 vorbestehende CMBs). Das Risiko für eine sICB in der Kontroll-Bildgebung 22 bis 36 Stunden nach der Akuttherapie war in der Gruppe von Patient*innen mit vorbestehenden CMBs (nicht signifikant) erhöht (11,2% [vorbestehende CMBs] versus 4,2% [keine vorbestehenden CMBs]; adjustiertes OR = 2,32, 95% KI = 0,99 – 5,43).¹⁰¹ Hinsichtlich des Anteils an Patient*innen mit einem exzellenten funktionellen Behandlungsergebnis nach drei Monaten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne vorbestehende CMBs festgestellt werden ($mRS \leq 1$: 45,8% [vorbestehende CMBs] versus 50,7% [keine vorbestehenden CMBs]; adjustiertes OR = 0,99, 95% KI = 0,59 – 1,64). Insgesamt (ohne Hinweis auf Heterogenität hinsichtlich vorbestehender CMBs) hatten Schlaganfallpatient*innen, die mit rtPA behandelt wurden, häufiger ein exzellentes funktionelles Behandlungsergebnis nach drei Monaten ($mRS \leq 1$: 54,6% [rtPA] versus 44,6% [Placebo], adjustiertes OR = 1,61, 95% KI = 1,07 – 2,43).¹⁰¹

<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013055>

2.5 Mechanische Thrombektomie bei Schlaganfallpatient*innen mit zerebraler Amyloidangiopathie

Weller JM, Enkirch SJ, Bogs C, **Braemswig TB**, Deb-Chatterji M, Keil F, Kindler C, Maywald S, Schirmer MD, Stösser S, et al. Endovascular Treatment for Acute Stroke in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. 2021;52(10):e581-e585.

doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033014

Für die vorliegende Arbeit zogen wir Daten des *German Stroke Registry Endovascular Treatment* (GSR-ET) heran. In diesem multizentrischen Register werden prospektiv Schlaganfallpatient*innen erfasst, die aufgrund eines Gefäßverschlusses mittels mechanischer Thrombektomie behandelt wurden.¹⁰² In der hier vorgestellten Arbeit wurde untersucht, ob sich das funktionelle Behandlungsergebnis drei Monate nach einer mechanischen Thrombektomie von Patient*innen mit oder ohne CAA unterscheidet.¹⁰³

Wir werteten klinische und bildmorphologische Daten (u.a. strikt lobär lokalisierte CMBs) der Patient*innen aus dem GSR-ET aus, die ≥ 55 Jahre alt waren und vor der mechanischen Thrombektomie mittels MRT (mit einer Blutungs-sensitiven Sequenz) untersucht wurden (Zeitraum: 2015 – 2018; 162/2.637 Patient*innen [6,1%]). Das Vorliegen einer möglichen (engl. *possible*) bzw. wahrscheinlichen (engl. *probable*) CAA wurde entsprechend der modifizierten Boston-Kriterien⁷⁸ erhoben.¹⁰³

Bildmorphologische Hinweise auf eine CAA lagen bei 28/162 Patient*innen (17,3%) vor. Eine sekundäre ICB in der Kontroll-Bildgebung nach mechanischer Thrombektomie trat in den Gruppen mit und ohne CAA vergleichbar häufig auf (14,3% *versus* 13,4%). Entsprechend der ordinalen Regressionsanalyse war das funktionelle Behandlungsergebnis drei Monate nach einer mechanischen Thrombektomie bei Patient*innen mit CAA signifikant schlechter als bei Patient*innen ohne CAA.¹⁰³ Als unabhängige Prädiktoren für ein gutes funktionelles Behandlungsergebnis ($mRS \leq 2$) nach drei Monaten konnten eine erfolgreiche Gefäßrekanalisation (adjustiertes OR = 6,82, 95% KI = 1,77 – 26,28), das Nichtvorhandensein einer CAA (adjustiertes OR = 0,28, 95% KI = 0,08 – 0,99) und eine niedrigere Punktzahl auf der NIHSS zum Zeitpunkt der Aufnahme (adjustiertes OR = 0,88, 95% KI = 0,83 – 0,95) identifiziert werden.¹⁰³

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033014>

2.6 Neue zerebrale Mikroblutungen nach intravenöser Thrombolyse bei Patient*innen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall

Braemswig TB, Villringer K, Turc G, Erdur H, Fiebach JB, Audebert HJ, Endres M, Nolte CH, Scheitz JF. Predictors of new remote cerebral microbleeds after IV thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology*. 2019;92(7):e630-e638.
doi:10.1212/WNL.0000000000006915

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir das Auftreten neuer CMBs nach IVT bei Patient*innen mit einem ischämischen Schlaganfall.¹⁰⁴

Für diese retrospektive Analyse konnten 396 Schlaganfallpatient*innen aus unserem lokalen Thrombolyseregister⁹¹ identifiziert werden, die im Zeitraum 2008 – 2017 MRT-basiert (3 Tesla) mit IVT behandelt wurden und am Folgetag eine MRT-Kontroll-Bildgebung erhalten hatten. Die Blutungs-sensitiven T2*-Sequenzen vor und nach IVT wurden mit dem Programm SPM12 ko-registriert. Die prospektive bildmorphologische Auswertung erfolgte verblindet hinsichtlich der klinischen Patientendaten.¹⁰⁴

Bei 115/396 Schlaganfallpatient*innen (29,0%) lagen CMBs vor IVT vor. Bei 16/396 Patient*innen (4,0%) traten neue CMBs nach IVT auf; 13/16 Patient*innen hatten strikt lobär lokalisierte neue CMBs.¹⁰⁴ Patient*innen mit einer höheren Anzahl an vorbestehenden CMBs sowie Patient*innen mit vorbestehenden strikt lobär lokalisierten CMBs hatten in unserer Analyse ein erhöhtes Risiko für neue CMBs nach IVT. Zudem war das Risiko für eine sICB und eine *remote* PH bei Patient*innen mit neuen CMBs erhöht.¹⁰⁴

In einer ergänzend durchgeführten Meta-Analyse unter zusätzlicher Berücksichtigung von zwei monozentrischen, asiatischen Studien^{105,106} (n = 741) konnten wesentliche oben aufgeführte Ergebnisse bestätigt werden: (1) Die Häufigkeit neuer CMBs nach IVT betrug 4,4% (95% KI = 3,0 – 6,0), (2) Patient*innen mit einer höheren Anzahl an vorbestehenden CMBs (> 2) hatten ein erhöhtes Risiko für neue CMBs nach IVT (OR = 3,6, 95% KI = 1,3 – 10,3) und (3) Patient*innen mit neuen CMBs nach IVT hatten ein erhöhtes Risiko für eine *remote* PH (OR = 28,8, 95% KI = 8,6 – 96,4).¹⁰⁴

<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006915>

3. Diskussion

Bildgebend (insbesondere mittels MRT) werden häufig zerebrovaskuläre Läsionen ohne offenkundiges klinisches Korrelat detektiert. In der Literatur werden diese Läsionen vielfach als klinisch stumm bezeichnet, obwohl u.a. ein erhöhtes Risiko für nachfolgende klinisch manifeste Schlaganfälle besteht.^{47,48,57,71} Die wissenschaftlichen Arbeiten der vorliegenden Habilitationsschrift befassen sich mit zwei typischen Manifestationen dieser sogenannten „*silent cerebrovascular disease*“⁴⁷, nämlich stillen Hirninfarkten und CMBs. Die Arbeiten sollen das Wissen über rein bildgebend detektierbare zerebrovaskuläre Läsionen erweitern – insbesondere hinsichtlich deren Bedeutung für das Risiko klinisch manifester Komplikationen (beim akuten Schlaganfall und der MitraClip®-Implantation) und für die Prognose nach einem ischämischen Schlaganfall.

Bereits in einer älteren Übersichtsarbeit wurden bildgebend detektierbare zerebrale ischämische Läsionen, die im Rahmen von Operationen und kathetergestützten Prozeduren auftreten, als „*hidden fingerprints of invasive medical procedures*“¹⁰⁷ bezeichnet. Mittels kontinuierlicher transkranieller Doppleruntersuchung können zerebrale Mikroemboliesignale während einer Prozedur detektiert und spezifischen Prozedurabschnitten zugeordnet werden, wie beispielsweise im Rahmen der TAVI¹⁰⁸ und der Pulmonalvenenisolation¹⁰⁹ gezeigt werden konnte. In der hier vorgestellten prospektiven Beobachtungsstudie (Kapitel 2.1) konnten wir so erstmalig die Manipulation der Mitralklappe als den Embolie-Hochrisikoabschnitt während der MitraClip®-Implantation identifizieren und damit einen möglichen Ansatz zur Prozeduroptimierung aufzeigen.⁹⁴ Unsere Beobachtung wird u.a. durch eine Studie von Kahlert *et al.*¹⁰⁸ gestützt, in der die Klappenmanipulation während der TAVI ebenfalls als Embolie-Hochrisikoabschnitt identifiziert werden konnte. Die Rate an neuen DWI-Läsionen (88%) und auch das sehr geringe durchschnittliche Volumen dieser Läsionen (0,16ml) in unserer Arbeit sind insgesamt vergleichbar mit den Ergebnissen einer weiteren MitraClip®-Studie^{110,94}. Bei 9/54 Patient*innen traten während des stationären Aufenthalts neue klinisch manifeste neurologische Symptome nach der MitraClip®-Implantation auf. In der Kopf-MRT konnten zudem neuroanatomisch korrespondierende Läsionen zu den klinischen Symptomen nachgewiesen werden.⁹⁴ Patient*innen mit einem größeren Infarktvolumen in der MRT hatten ein erhöhtes Risiko für neue neurologische Defizite. Die neuen neurologischen

Symptome waren bei allen neun Patient*innen leichtgradig ausgeprägt (NIHSS \leq 3). In vorausgegangenen MitraClip®-Studien wurde die Häufigkeit neuer, klinisch manifester Schlaganfälle während des stationären Aufenthalts hingegen mit nur 0,2 – 1,2% angegeben¹¹¹ – wichtig anzumerken ist jedoch, dass in diesen Studien die Patient*innen nicht routinemäßig neurologisch untersucht wurden.⁹⁴ Interessanterweise wurden auch in anderen Studien deutlich häufiger klinisch manifeste Schlaganfälle nach Operationen und kathetergestützten Prozeduren erfasst, wenn die Patient*innen routinemäßig neurologisch untersucht wurden¹¹²: In einer Studie von Messé *et al.*¹¹³ traten neue Schlaganfälle nach einer Aortenklappenoperation mehr als doppelt so häufig auf als in vorausgegangenen Studien ohne routinemäßige neurologische Untersuchung. Lansky *et al.*^{114,115} konnten ähnliches im Rahmen der TAVI zeigen.⁹⁴

Durch die Ergebnisse unserer Arbeit ergeben sich verschiedene Ansätze für weiterführende MitraClip®-Forschungsprojekte: Da die Patient*innen nach dem stationären Aufenthalt in der vorgestellten Arbeit nicht weiter klinisch nachbeobachtet wurden, ist unklar, ob sich die oben genannten neuen neurologischen Symptome nach der MitraClip®-Implantation im weiteren Verlauf wieder besserten.⁹⁴ Mittels *Montreal Cognitive Assessment*¹¹⁶ ließen sich zudem im kurzfristigen Verlauf keine kognitiven Veränderungen feststellen.⁹⁴ Eine längerfristige Nachbeobachtung der Patient*innen, inklusive einer ausführlichen neuropsychologischen Testung, erscheint somit klinisch hochgradig relevant. Neben der Kenntnis über den Embolie-Hochrisikoabschnitt während der MitraClip®-Implantation ergibt sich durch unsere Arbeit noch ein weiterer möglicher Ansatz zur Prozeduroptimierung: Bei 12/54 Patient*innen erfolgte die MitraClip®-Implantation in Sedierung mit Dexmedetomidin anstatt (wie üblich) in Vollnarkose. Interessanterweise kam es bei keinem dieser zwölf Patient*innen nach der Implantation zu neuen neurologischen Symptomen.⁹⁴ Da die Zuteilung zur Form der Narkose jedoch nicht randomisiert erfolgte, sind diesbezüglich weiterführende prospektive, randomisierte Studien notwendig.

In einer eigenen Vorarbeit konnten wir zeigen, dass neue DWI-Läsionen häufig in der Akutphase eines ischämischen Schlaganfalls auftreten (38% der untersuchten Patient*innen) und insbesondere ein multiples Läsionsmuster in der initialen Bildgebung einen Risikofaktor für entsprechende neue DWI-Läsionen darstellt (siehe auch Kapitel 1.2.1).⁶⁷

Die in den Kapiteln 2.2 und 2.3 vorgestellten Arbeiten^{95,98} waren Teil einer prospektiven Beobachtungsstudie (1000Plus Studie⁹⁶), in der Patient*innen innerhalb der ersten Woche nach einem akuten ischämischen Schlaganfall wiederholt mittels MRT untersucht wurden. Um neue DWI-Läsionen zu identifizieren, erfolgte nach manueller Markierung der ischämischen Läsionen und Ko-Registrierung ein Schicht-zu-Schicht-Vergleich der diffusionsgewichteten MRT-Aufnahmen.^{95,98}

In Vorarbeiten^{66,69,70} wurde die Hypothese aufgestellt, dass neue DWI-Läsionen nach einem ischämischen Schlaganfall bei Patient*innen mit einer Gefäßrekanalisation durch eine unvollständige Thrombusauflösung und distale Embolisation zu erklären sind.⁹⁵ In der hier vorliegenden Arbeit (Kapitel 2.2) unterteilten wir neue DWI-Läsionen genauer in innerhalb oder außerhalb des initial betroffenen Gefäßterritoriums gelegene neue Läsionen.⁹⁵ Da neue DWI-Läsionen außerhalb des initial betroffenen Gefäßterritoriums pathophysiologisch nicht durch eine unvollständige Thrombusauflösung zu erklären sind, werteten wir diese Läsionen als *de novo* Ereignisse.⁹⁵ Die Identifikation von neuen *de novo* Läsionen erscheint klinisch relevant, da angenommen wird, dass insbesondere diese neuen Läsionen mit einem erhöhten Risiko für nachfolgende klinisch manifeste vaskuläre Ereignisse einhergehen.^{57,65,95} Neue DWI-Läsionen traten in unserer Arbeit seltener außerhalb als innerhalb des initial betroffenen Gefäßterritoriums auf (14% *versus* 86%). Patient*innen mit neuen *de novo* Läsionen hatten signifikant häufiger erhöhte HbA1c-Werte.⁹⁵ Diese Beobachtung wird u.a. durch die Ergebnisse einer großen Populations-basierten Studie (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*¹¹⁷) gestützt, in der erhöhte HbA1c-Werte einen unabhängigen Risikofaktor für Schlaganfälle bei Patient*innen mit und ohne vorbekannten Diabetes mellitus darstellten.⁹⁵ Da es sich bei unserer Arbeit⁹⁵ um eine explorative Analyse mit einer geringen Anzahl an Patient*innen mit entsprechenden *de novo* Läsionen handelt, kann der aufgezeigte Zusammenhang zwischen *de novo* Läsionen und erhöhten HbA1c-Werten nur als Grundlage für weiterführende prospektive Studien dienen.

Ob Patient*innen mit neuen DWI-Läsionen nach einem ischämischen Schlaganfall von einer intensivierten Therapie profitieren, ist aktuell unklar. Hinsichtlich des (isolierten) Auftretens neuer stiller Hirninfarkte konnte in einer Substudie der randomisierten, kontrollierten COMPASS Studie bei vaskulär vorerkrankten, stabilen Patient*innen zuletzt jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen einer Medikation mit Aspirin *versus* Aspirin + Rivaroxaban nachgewiesen werden.¹¹⁸

In der Arbeit, die in Kapitel 2.3 vorgestellt wurde, untersuchten wir, ob Patient*innen mit einem PFO ein erhöhtes Risiko für neue DWI-Läsionen in der Akutphase eines ischämischen Schlaganfalls haben.⁹⁸ Hintergrund dieser Arbeit war, dass 2017 in drei randomisierten, kontrollierten Studien bei jüngeren Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit einem kryptogenen Schlaganfall und einem PFO ein interventioneller PFO-Verschluss klinische Schlaganfallrezidive effektiver verhindern konnte als eine alleinige medikamentöse sekundär-prophylaktische Therapie.^{119–121} Das Risiko für ein Schlaganfallrezidiv kann in Abhängigkeit von der Schlaganfallursache im zeitlichen Verlauf nach dem initialen Ereignis unterschiedlich hoch sein. Bei Patient*innen mit einer symptomatischen Karotisstenose wird daher empfohlen, eine Thrombendarteriektomie (alternativ: Stenting) möglichst frühzeitig nach dem initialen Schlaganfall durchzuführen^{122,98}. Ob auch ein interventioneller PFO-Verschluss frühzeitig nach dem Indexereignis durchgeführt werden sollte, ist unklar.^{98,123} In unserer explorativen Analyse mit 80 Patient*innen mit einem kryptogenen Schlaganfall war das Vorhandensein eines PFO nicht mit einem erhöhten Risiko für neue DWI-Läsionen innerhalb der ersten Woche nach dem initialen Schlaganfall verbunden. Dies traf auch für Patient*innen mit einem zusätzlich vorliegenden Vorhofseptumaneurysma und auch für die Subgruppe von Patient*innen ≤ 60 Jahre zu. Interessanterweise war das Risiko für neue DWI-Läsionen bei Patient*innen mit einem PFO, welches (aufgrund eines hohen *RoPE-Scores*⁹⁹) als ursächlich für den initialen Schlaganfall angesehen wurde, sogar signifikant geringer.⁹⁸ Somit ergeben sich aus unserer (explorativen) Analyse keine Anhaltspunkte dafür, dass ein interventioneller PFO-Verschluss bereits in der Akutphase des initialen Schlaganfalls notwendig ist.⁹⁸

Das Risiko neuer DWI-Läsionen, die im Rahmen eines interventionellen PFO-Verschlusses auftreten, erscheint eher gering, wie in einer älteren monozentrischen Studie¹²⁴ gezeigt werden konnte (3/35 Patient*innen mit neuen DWI-Läsionen). Insgesamt sprechen die aktuell verfügbaren Studienergebnisse (inklusive der zuletzt publizierten Daten der verlängerten Nachbeobachtung aus der *Gore REDUCE Clinical Study*¹²⁵) für die Durchführung eines PFO-Verschlusses bei selektierten Patient*innen mit einem kryptogenen Schlaganfall und einem PFO. Der PFO-Verschluss sollte jedoch erst nach einer ausführlichen Schlaganfallursachenabklärung erfolgen.^{98,123}

Mit der breiteren Verfügbarkeit der MRT auch in der Schlaganfall-Akutdiagnostik werden häufig inzidentelle, vorbestehende CMBs festgestellt. In einer Meta-Analyse⁸⁹

betrug die Prävalenz von CMBs bei Patient*innen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall vor IVT 26,7%. Schlaganfallpatient*innen mit vorbestehenden CMBs hatten in dieser Meta-Analyse ein erhöhtes Risiko für IVT-assoziierte Blutungen (PH und *remote* PH). Eine große Anzahl an vorbestehenden CMBs (> 10) konnte außerdem als unabhängiger Risikofaktor für ein schlechtes funktionelles Behandlungsergebnis (mRS > 2) drei bis sechs Monate nach IVT identifiziert werden.⁸⁹ Bei den bisher zu diesem Thema publizierten Arbeiten handelte es sich jedoch ausschließlich um Beobachtungsstudien, in denen nur mit IVT behandelte Schlaganfallpatient*innen berücksichtigt wurden.^{89–91} Die in Kapitel 2.4 vorgestellte Arbeit war eine Subanalyse der randomisierten, kontrollierten WAKE-UP Studie³¹, in der akute Schlaganfallpatient*innen mit einem unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns MRT-basiert mittels rtPA oder Placebo behandelt wurden.¹⁰¹ Die 459/503 Patient*innen der WAKE-UP Studie³¹, die für die vorliegende Auswertung berücksichtigt werden konnten, waren gleichmäßig auf beide Studienarme verteilt. Wir konnten zeigen, dass der positive Behandlungseffekt von rtPA bei Schlaganfallpatient*innen mit einem unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns auch bei vorbestehenden CMBs überwiegt: Schlaganfallpatient*innen mit vorbestehenden CMBs hatten in unserer Arbeit numerisch (nicht signifikant) häufiger eine sICB nach der Akuttherapie als Patient*innen ohne vorbestehende CMBs. Dies traf aber sowohl auf Patient*innen, die mit rtPA behandelt wurden, als auch auf Patient*innen, die mit Placebo behandelt wurden, zu.¹⁰¹ Patient*innen, die mit rtPA behandelt wurden, hatten insgesamt häufiger ein exzellentes Behandlungsergebnis.¹⁰¹ Subgruppenanalysen hinsichtlich der Lokalisation der vorbestehenden CMBs (strikt lobär *versus* nicht strikt lobär) ergaben insgesamt vergleichbare Ergebnisse – insbesondere ohne Hinweis auf einen reduzierten Behandlungseffekt von rtPA bei Patient*innen mit strikt lobär lokalisierten CMBs (als Hinweis auf eine zugrundeliegende CAA).¹⁰¹

Eine Limitation der hier vorgestellten Arbeit ist, dass die Anzahl an Patient*innen mit ≥ 5 vorbestehenden CMBs gering war (16/459 Patient*innen [3,5%]).¹⁰¹ In einer nahezu zeitgleich mit unserer Arbeit publizierten Subanalyse der randomisierten, kontrollierten THAWS Studie aus Japan¹²⁶ (in der ebenfalls Schlaganfallpatient*innen mit einem unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns mit rtPA oder Placebo behandelt wurden) hatten Patient*innen mit ≥ 5 vorbestehenden CMBs, die mit rtPA (im Vergleich zu Placebo) behandelt wurden, numerisch häufiger ein schlechteres funktionelles

Ergebnis nach drei Monaten – dies war allerdings nicht statistisch signifikant (OR = 17,1, 95% KI = 0,76 – 382,8). Weitere Studien sind notwendig, um zu überprüfen, ob der positive Behandlungseffekt von rtPA auch bei Schlaganfallpatient*innen mit einer großen Anzahl an vorbestehenden CMBs überwiegt.¹⁰¹

Vorbestehende CMBs konnten in einer aktuellen französischen Beobachtungsstudie nicht als unabhängiger Risikofaktor für ein schlechtes funktionelles Behandlungsergebnis (mRS > 2) drei Monaten nach einer mechanischen Thrombektomie identifiziert werden.¹²⁷ In einer weiteren eigenen Arbeit (Kapitel 2.5) verglichen wir das funktionelle Behandlungsergebnis drei Monate nach einer mechanischen Thrombektomie von Schlaganfallpatient*innen mit und ohne CAA.¹⁰³ Für diese Beobachtungsstudie wurden Daten eines multizentrischen deutschen Registers (GSR-ET¹⁰²) genutzt. Im Rahmen der CAA führen beta-Amyloid-Ablagerung in den Gefäßwänden kleinerer zerebraler Gefäße u.a. zu Gefäßwandverdickungen, Lumeneinengungen und Mikroaneurysmen.^{128,129} Da bei Patient*innen mit CAA ein erhöhtes Risiko für eine ICB (und auch für ischämische Läsionen) besteht^{129–131}, ergab sich die Fragestellung, ob diese Patient*innen auch ein erhöhtes Risiko für ein schlechteres funktionelles Behandlungsergebnis nach einer mechanischen Thrombektomie haben. Die Boston-Kriterien ermöglichen *in vivo* die Diagnose einer möglichen (engl. *possible*) bzw. wahrscheinlichen (engl. *probable*) CAA (eine aktualisierte Version 2.0 wurde soeben veröffentlicht).^{78,79} In der hier vorgestellten Arbeit wurden die folgenden bildmorphologischen Parameter entsprechend der zum damaligen Zeitpunkt gültigen modifizierten Boston-Kriterien⁷⁸ erhoben: kortikale superfizielle Siderose, strikt lobär lokalisierte CMBs und atypisch lokalisierte ICBs.¹⁰³ Bildmorphologische Hinweise auf eine mögliche/wahrscheinliche CAA lagen bei 28/162 Patient*innen (17,3%) vor. Eine zusätzliche Therapie mit IVT erfolgte in den Gruppen mit und ohne CAA vergleichbar häufig. In unserer Arbeit konnten wir keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer sekundären ICB und periprozeduraler Komplikationen zwischen den beiden Gruppen aufzeigen.¹⁰³ Im kurzfristigen Verlauf scheint die CAA somit keinen Risikofaktor für Komplikationen nach einer mechanischen Thrombektomie darzustellen. Während sich Patient*innen ohne CAA im weiteren zeitlichen Verlauf klinisch besserten, war dies bei Patient*innen mit CAA jedoch nicht der Fall.¹⁰³ Hieraus folgte, dass das funktionelle Behandlungsergebnis der Patient*innen mit CAA drei Monate nach der mechanischen

Thrombektomie signifikant schlechter war. Die Ursache dieser Differenz im klinischen *Outcome* nach drei Monaten ist aktuell nicht bekannt, sodass ein Bedarf an weiteren Studien besteht.¹⁰³

Als Limitationen dieser Arbeit sind anzumerken, dass es sich hierbei (anders als in der oben vorgestellten WAKE-UP Subanalyse, Kapitel 2.4¹⁰¹) um eine Beobachtungsstudie handelt und, dass nur bei einem kleinen Anteil (6,1%) der Schlaganfallpatient*innen aus dem GSR-ET eine MRT vor der mechanischen Thrombektomie durchgeführt wurde.¹⁰³

Nach einem ischämischen Schlaganfall können nicht nur neue DWI-Läsionen (siehe Kapitel 2.2 und 2.3), sondern auch neue CMBs auftreten, wie wir in der abschließend vorgestellten Arbeit (Kapitel 2.6) zeigen konnten.¹⁰⁴ Aus unserem lokalen Thrombolyseregister⁹¹ konnten in einem Zeitraum von etwa neun Jahren 396 Schlaganfallpatient*innen identifiziert werden, die vor und nach IVT mittels MRT untersucht wurden (das entspricht ca. 29% der in diesem Zeitraum mit IVT behandelten Schlaganfallpatient*innen am Campus Benjamin Franklin der Charité–Universitätsmedizin Berlin).¹⁰⁴ Neue CMBs nach IVT traten selten auf (16/396 Patient*innen [4,0%]). Das erhöhte Risiko für IVT-assoziierte Blutungen (sICB und *remote* PH) bei Patient*innen mit neuen CMBs in unserer Arbeit spricht jedoch für die klinische Signifikanz dieser Befunde. Die strikt lobäre Lokalisation der meisten neuen CMBs sowie die signifikante Assoziation von vorbestehenden, strikt lobär lokalisierten CMBs mit neuen CMBs nach IVT deuten auf eine zugrundeliegende CAA⁸⁰ bei Patient*innen mit neuen CMBs hin¹⁰⁴ – auch wenn angemerkt werden kann, dass die Boston-Kriterien^{78,79} nicht für den akuten ischämischen Schlaganfall validiert sind¹³². Aufgrund der geringen Anzahl an neuen CMBs nach IVT führten wir (nach vorausgegangener systematischer Literaturrecherche) eine ergänzende Meta-Analyse durch, in der sich wesentliche Ergebnisse unserer lokalen Auswertung bestätigten.¹⁰⁴ In der oben vorgestellten Arbeit¹⁰⁴ konnten ausschließlich Schlaganfallpatient*innen berücksichtigt werden, die mit IVT behandelt wurden. Somit blieb unklar, ob die IVT das Auftreten neuer CMBs nach einem akuten ischämischen Schlaganfall beeinflusst. In einer weiteren eigenen Arbeit konnten wir zuletzt ergänzend zeigen, dass neue CMBs in der WAKE-UP Studie³¹ interessanterweise ausschließlich bei Schlaganfallpatient*innen auftraten, die mit rtPA behandelt wurden (auch wenn

einschränkend zu erwähnen ist, dass in dieser Auswertung neue CMBs sehr selten auftraten).¹³³

Deutlich häufiger als nach einem ischämischen Schlaganfall treten neue CMBs im Rahmen von Operationen und kathetergestützten Prozeduren auf: In Vorarbeiten betrug die Rate an neuen CMBs nach einer Herzoperation mit Anlage eines kardiopulmonalen Bypasses 76%¹³⁴ und nach einer TAVI 23%¹³⁵. In einer weiteren eigenen Arbeit untersuchten wir das Auftreten neuer CMBs im Rahmen der MitraClip®-Implantation⁹⁴ und des Vorhofohrverschlusses¹³⁶: Wir konnten zeigen, dass im Rahmen dieser kathetergestützten Prozeduren bei etwa einem Drittel der Patient*innen neue CMBs auftreten. Die klinische Signifikanz dieser neuen CMBs ist aktuell unklar. In unserer Arbeit traten im kurzfristigen Verlauf keine ICBs auf. Auch waren neue CMBs nicht mit einem erhöhten Risiko für eine neuropsychologische Verschlechterung verbunden (Braemswig, ..., Nolte. *Under review*).

Das Wissen über CMBs in unterschiedlichen Studienpopulationen nimmt aktuell deutlich zu (u.a. wurde zuletzt auch über CMBs bei Patient*innen mit COVID-19 berichtet^{137,138}). Für zukünftige, prospektive Studien ist es daher wichtig die klinische Signifikanz von CMBs im Kontext¹³⁹ der jeweils zugrundeliegenden Erkrankungen genau zu beleuchten. Im Rahmen der *Berlin Long-term Observation of Vascular Events* Studie¹⁴⁰, einer Kohortenstudie, in der Patient*innen mit unterschiedlichen kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen langfristig nachbeobachtet werden, möchten wir dazu beitragen.

4. Zusammenfassung

Die wissenschaftlichen Arbeiten in dieser Habilitationsschrift befassen sich mit dem Auftreten und der klinischen Signifikanz bildgebend detektierbarer zerebrovaskulärer Läsionen im Rahmen der MitraClip®-Implantation und in unterschiedlichen Schlaganfall-Studienpopulationen.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie konnten wir zeigen, dass zerebrale Embolisationen häufig während der kathetergestützten MitraClip®-Implantation auftreten und bei einem Teil der Patient*innen auch mit leichtgradigen klinischen Symptomen im kurzfristigen Verlauf einhergehen. Die Identifikation eines Embolie-Hochrisikoschnitts während der MitraClip®-Implantation, nämlich die Manipulation der Mitralklappe, stellt einen möglichen Ansatz für zukünftige Prozeduroptimierungen dar.⁹⁴

In einer weiteren Arbeit unterteilten wir neue DWI-Läsionen, die innerhalb der ersten Woche nach einem akuten ischämischen Schlaganfall auftraten, genauer in innerhalb oder außerhalb des initial betroffenen Gefäßterritoriums gelegene Läsionen. Wir konnten so erhöhte HbA1c-Werte als einen möglichen Risikofaktor für neue *de novo* Läsionen identifizieren.⁹⁵

Da der optimale Zeitpunkt für einen interventionellen PFO-Verschluss unklar ist, untersuchten wir das Auftreten neuer DWI-Läsionen bei Patient*innen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall unklarer Genese und einem PFO.⁹⁸ In unserer Auswertung war das Vorliegen eines PFO bei Patient*innen mit einem kryptogenen Schlaganfall nicht mit einem erhöhten Risiko für neue DWI-Läsionen innerhalb der ersten Woche nach dem initialen Ereignis assoziiert. Aus unseren Daten ergaben sich somit keine Hinweise, die für die Notwendigkeit eines frühzeitigen PFO-Verschlusses nach dem initialen Schlaganfall sprechen.⁹⁸

In einer Subanalyse der randomisierten, kontrollierten WAKE-UP Studie³¹ konnten wir zeigen, dass auch bei Schlaganfallpatient*innen mit vorbestehenden CMBs der positive Behandlungseffekt einer IVT mit rtPA überwiegt. Ob auch Schlaganfallpatient*innen mit einer großen Anzahl an vorbestehenden CMBs von einer IVT profitieren, bedarf weiterer Studien.¹⁰¹

Für eine weitere Arbeit nutzten wir Daten des GSR-ET¹⁰² (eines multizentrischen Registers), um das funktionelle Behandlungsergebnis nach einer mechanischen Thrombektomie von Schlaganfallpatient*innen mit und ohne CAA zu vergleichen. Wir konnten so zeigen, dass Patient*innen mit bildmorphologischen Hinweisen auf eine CAA (u.a. strikt lobär lokalisierte CMBs) drei Monate nach einer mechanischen Thrombektomie ein signifikant schlechteres Behandlungsergebnis hatten.¹⁰³

Neue CMBs nach einem akuten ischämischen Schlaganfall treten bei etwa 4% der mit IVT behandelten Patient*innen auf, wie wir anhand unseres lokalen Thrombolyseregisters und einer ergänzenden Meta-Analyse zeigen konnten. Bildmorphologisch ergaben sich Hinweise auf eine zugrundeliegende CAA bei Patient*innen mit neuen CMBs. Schlaganfallpatient*innen mit neuen CMBs hatten in unserer Arbeit ein erhöhtes Risiko für IVT-assoziierte Blutungen (sICB, *remote* PH).¹⁰⁴

Die hier vorgestellten Arbeiten erweitern das Wissen über rein bildgebend detektierbare zerebrovaskuläre Läsionen als Prädiktoren für das Risiko klinisch manifester Komplikationen und für die Prognose nach einem akuten ischämischen Schlaganfall. Gleichzeitig zeigen sie aber auch den Bedarf an weiterführenden Studien auf.

5. Literaturangaben

1. Fisher CM. LACUNES: SMALL, DEEP CEREBRAL INFARCTS. *Neurology*. 1965;15:774–784.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, Elkind MSV, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-2089.
3. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020;396(10244):129-142.
4. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlathshahi D, Francis B, Goldstein JN, Hemphill JC, Johnson R, Keigher KM, Mack WJ, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53(7):e282-e361.
5. Berliner Schlaganfallregister Auswertung 2021. https://www.aekb.de/fileadmin/01_aerzt-innen/qualitaetssicherung/berliner-schlaganfallregister/BSR_Gesamt_2021.pdf (aufgerufen am 16.05.2022).
6. Robert-Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland 2015. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichte/rstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile (aufgerufen am 18.05.2022).
7. Schwarzbach CJ, Michalski D, Wagner M, Winkler T, Kaendler S, Elstner M, Dreßing A, Claßen J, Meisel A, Grau A, et al. Positionspapier Schlaganfallnachsorge der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft – Teil 3: Strukturelle Konzepte für zukünftige Versorgungsformen der Schlaganfallnachsorge. *Nervenarzt*. 2022;93(4):385-391.
8. Wolfe CDA, Crichton SL, Heuschmann PU, McKeivitt CJ, Toschke AM, Grieve AP, Rudd AG. Estimates of Outcomes Up to Ten Years after Stroke: Analysis from the Prospective South London Stroke Register. *PLoS Med*. 2011;8(5):e1001033.
9. Crichton SL, Bray BD, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CDA. Patient outcomes up to 15 years after stroke: survival, disability, quality of life, cognition and mental health. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1091-1098.

10. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788.
11. Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I, Rudd A, Di Carlo A, Bejot Y, Ryglewicz D, Rastenyte D, Wolfe CDA, On behalf of the European Registers of Stroke. Three-month stroke outcome: The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. *Neurology*. 2011;76(2):159-165.
12. Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas P, Berger K. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol*. 2010; 37:333–340.
13. Ward A, Payne KA, Caro JJ, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL. Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project. *Eur J Neurol*. 2005;12(4):264-267.
14. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795-820.
15. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. 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(1):35-41.
16. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay 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(10046):761-775.
17. Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, Meves S, Heuschmann P, Böhner J, Neundörfer B, Hense H, Büttner Th. Untersuchung zur Reliabilität von Schlaganfallskalen. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1999;67(2):81-93.
18. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the Modified Rankin Scale: A Systematic Review. *Stroke*. 2009;40(10):3393-3395.
19. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-1587.
20. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen

- G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274(13):1017-1025.
21. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352(9136):1245-1251.
 22. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-1329.
 23. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S, for the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset: The ATLANTIS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1999;282(21):2019-2026.
 24. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS Trial: Results for Patients Treated Within 3 Hours of Stroke Onset. *Stroke*. 2002;33(2):493-495.
 25. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9834):2352-2363.
 26. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20.
 27. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009-1018.
 28. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, et al. Randomized Assessment of

- Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1019-1030.
29. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2285-2295.
 30. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2296-2306.
 31. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho T-H, Fazekas F, Fiehler J, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 2018;379(7):611-622.
 32. Thomalla G, Fiehler J. Intrazerebrale Blutungen nach Thrombolyse bei akutem Schlaganfall: Definitionen und klinische Bedeutung. *NeuroGeriatric.* 2008;5(3):110–117.
 33. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, Ringleb AP, Lorenzano S, Manelfe C, Bozzao L. Hemorrhagic Transformation Within 36 Hours of a Cerebral Infarct: Relationships With Early Clinical Deterioration and 3-Month Outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) Cohort. *Stroke.* 1999;30(11):2280-2284.
 34. Trouillas P, von Kummer R. Classification and Pathogenesis of Cerebral Hemorrhages After Thrombolysis in Ischemic Stroke. *Stroke.* 2006;37(2):556-561.
 35. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke.* 1997;28(11):2109-2118.
 36. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet.* 2007;369(9558):275-282.
 37. Graham GD. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke in

- Clinical Practice: A Meta-Analysis of Safety Data. *Stroke*. 2003;34(12):2847-2850.
38. Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, Pitkaniemi J, Putaala J, Salonen O, Silvennoinen H, Kaste M, Tatlisumak T, For the Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2011;77(4):341-348.
 39. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*. 1998;50(1):208-216.
 40. Balami JS, Chen R-L, Grunwald IQ, Buchan AM. Neurological complications of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):357-371.
 41. Feng W, Hendry RM, Adams RJ. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. *Neurology*. 2010;74(7):588-593.
 42. Thomalla G, Audebert H, Berger K, Fiebach J, Fiehler J, Kaps M, Neumann-Haefelin T, Schellinger P, Siebler M, Sobesky J, et al. Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Akt Neurol*. 2009;36:354–367.
 43. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990;11(3):423-429.
 44. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, Schramm P, Jüttler E, Oehler J, Hartmann M, 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(9):2206-2210.
 45. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OC, Warach S. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4· 5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):978-986.

46. Barow E, Thomalla G. Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls: Aktuelle Standards. *Nervenarzt*. 2019;90(10):979-986.
47. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, Doubal FN, Fornage M, Gorelick PB, Greenberg SM, Higashida RT, Kasner SE, Seshadri S, et al. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e44-e71.
48. Meinel TR, Kaesmacher J, Roten L, Fischer U. Covert Brain Infarction: Towards Precision Medicine in Research, Diagnosis, and Therapy for a Silent Pandemic. *Stroke*. 2020;51(8):2597-2606.
49. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med*. 2014;12:119.
50. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):611-619.
51. Fanning JP, Wesley AJ, Wong AA, Fraser JF. Emerging spectra of silent brain infarction. *Stroke*. 2014;45(11):3461-3471.
52. Chauhan G, Adams HHH, Satizabal CL, Bis JC, Teumer A, Sargurupremraj M, Hofer E, Trompet S, Hilal S, Smith AV, et al. Genetic and lifestyle risk factors for MRI-defined brain infarcts in a population-based setting. *Neurology*. 2019;92(5):e486-e503.
53. Indja B, Woldendorp K, Vallely MP, Grieve SM. Silent Brain Infarcts Following Cardiac Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(9):e010920.
54. Debette S, Schilling S, Duperron M-G, Larsson SC, Markus HS. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76(1):81-94.
55. Windham BG, Griswold ME, Shibata D, Penman A, Catellier DJ, Mosley TH. Covert Neurological Symptoms Associated With Silent Infarcts From Midlife to Older Age: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2012;43(5):1218-1223.
56. Kang D-W, Latour LL, Chalela JA, Dambrosia J, Warach S. Early ischemic lesion recurrence within a week after acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2003;54(1):66-74.

57. Kang D-W, Han M-K, Kim H-J, Sohn H, Kim BJ, Kwon SU, Kim JS, Warach S. Silent new ischemic lesions after index stroke and the risk of future clinical recurrent stroke. *Neurology*. 2016;86(3):277-285.
58. Kang D-W, Latour LL, Chalela JA, Dambrosia JA, Warach S. Early and late recurrence of ischemic lesion on MRI Evidence for a prolonged stroke-prone state? *Neurology*. 2004;63(12):2261-2265.
59. Kang D-W, Kwon SU, Yoo S-H, Kwon K-Y, Choi CG, Kim SJ, Koh J-Y, Kim JS. Early Recurrent Ischemic Lesions on Diffusion-Weighted Imaging in Symptomatic Intracranial Atherosclerosis. *Arch Neurol*. 2007;64(1):50-54.
60. Kang D-W, Lattimore SU, Latour LL, Warach S. Silent ischemic lesion recurrence on magnetic resonance imaging predicts subsequent clinical vascular events. *Arch Neurol*. 2006;63(12):1730-1733.
61. Kang D-W, Yoo S-H, Chun S, Kwon K-Y, Kwon SU, Koh J-Y, Kim JS. Inflammatory and Hemostatic Biomarkers Associated With Early Recurrent Ischemic Lesions in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2009;40(5):1653-1658.
62. Jeon S-B, Song H-S, Kim BJ, Kim H-J, Kang D-W, Kim JS, Kwon SU. Biochemical Aspirin Resistance and Recurrent Lesions in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Eur Neurol*. 2010;64(1):51-57.
63. Bang OY, Kim GM, Chung CS, Kim SJ, Kim KH, Jeon P, Saver JL, Liebeskind DS, Lee KH. Differential Pathophysiological Mechanisms of Stroke Evolution between New Lesions and Lesion Growth: Perfusion-Weighted Imaging Study. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(4):328-335.
64. Jeong T-D, Kim SM, Kim HJ, Lee W, Kwon SU, Min W-K, Kang D-W, Chun S. CYP2C19 Genotype and Early Ischemic Lesion Recurrence in Stroke Patients Treated with Clopidogrel. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(2):440-446.
65. Lee E-J, Kang D-W, Warach S. Silent New Brain Lesions: Innocent Bystander or Guilty Party? *J Stroke*. 2016;18(1):38-49.
66. Nolte CH, Albach FN, Heuschmann PU, Brunecker P, Villringer K, Endres M, Fiebach JB. Silent New DWI Lesions within the First Week after Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(3):248-254.
67. Braemswig TB, Usnich T, Albach FN, Brunecker P, Grittner U, Scheitz JF, Fiebach JB, Nolte CH. Early New Diffusion-Weighted Imaging Lesions Appear More Often in Stroke Patients With a Multiple Territory Lesion

- Pattern. *Stroke*. 2013;44(8):2200-2204.
68. Brämswig TB. Klinisch stumme Hirninfarkte – Bedeutung des initialen Läsionsmusters für die Wahrscheinlichkeit neuer Läsionen auf diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen bei Schlaganfallpatienten. https://refubium.fuberlin.de/bitstream/handle/fub188/2513/diss_tb.braemswig.pdf?sequence=1&isAllowed=y (aufgerufen am 02.05.2022).
 69. Asdaghi N, Hameed B, Saini M, Jeerakathil T, Emery D, Butcher K. Acute Perfusion and Diffusion Abnormalities Predict Early New MRI Lesions 1 Week After Minor Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2011;42(8):2191-2195.
 70. Usnich T, Albach FN, Brunecker P, Fiebach JB, Nolte CH. Incidence of New Diffusion-Weighted Imaging Lesions Outside the Area of Initial Hypoperfusion Within 1 Week After Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012;43(10):2654-2658.
 71. Puy L, Pasi M, Rodrigues M, van Veluw SJ, Tsivgoulis G, Shoamanesh A, Cordonnier C. Cerebral microbleeds: from depiction to interpretation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;jnnp-2020-323951.
 72. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Salman RA-S, Warach S, Launer LJ, Van Buchem MA, Breteler MM, Group MS. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):165-174.
 73. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*. 2007;130(Pt 8):1988-2003.
 74. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, T O'Brien J, Barkhof F, Benavente OR. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-838.
 75. Düring M, Opherk C. Zerebrale Mikroangiopathien. *Akt Neurol*. 2018;45:592–604.
 76. Shoamanesh A, Kwok CS, Benavente O. Cerebral Microbleeds: Histopathological Correlation of Neuroimaging. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(6):528-534.
 77. van Veluw SJ, Biessels GJ, Klijn CJM, Rozemuller AJM. Heterogeneous

- histopathology of cortical microbleeds in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2016;86(9):867-871.
78. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, van Buchem MA, Bruckmann H, Greenberg SM. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;74(17):1346-1350.
 79. Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron J-C, Pasi M, Albucher JF, Banerjee G, Barbato C, Bonneville F, Brandner S, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol*. 2022;21(8):714-725.
 80. Martinez-Ramirez S, Romero J-R, Shoamanesh A, McKee AC, Van Etten E, Pontes-Neto O, Macklin EA, Ayres A, Auriel E, Himali JJ, et al. Diagnostic value of lobar microbleeds in individuals without intracerebral hemorrhage. *Alzheimers Dement*. 2015;11(12):1480-1488.
 81. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016;11(1):6-18.
 82. Sveinbjornsdottir S, Sigurdsson S, Aspelund T, Kjartansson O, Eiriksdottir G, Valtysdottir B, Lopez OL, van Buchem MA, Jonsson PV, Gudnason V, et al. Cerebral microbleeds in the population based AGES-Reykjavik study: prevalence and location. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(9):1002-1006.
 83. Romero JR, Preis SR, Beiser A, DeCarli C, Viswanathan A, Martinez-Ramirez S, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S. Risk Factors, Stroke Prevention Treatments, and Prevalence of Cerebral Microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2014;45(5):1492-1494.
 84. Poels MMF, Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, Breteler MMB. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Microbleeds: An Update of the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2010;41(10 Suppl):S103-S106.
 85. Akoudad S, Portegies MLP, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, Ikram MA, Vernooij MW. Cerebral Microbleeds Are Associated With an Increased Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2015;132(6):509-516.

86. Wilson D, Ambler G, Lee K-J, Lim J-S, Shiozawa M, Koga M, Li L, Lovelock C, Chabriat H, Hennerici M, et al. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol.* 2019;18(7):653-665.
87. Charidimou A, Shams S, Romero JR, Ding J, Veltkamp R, Horstmann S, Eiriksdottir G, van Buchem MA, Gudnason V, Himali JJ, et al. Clinical significance of cerebral microbleeds on MRI: A comprehensive meta-analysis of risk of intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, mortality, and dementia in cohort studies (v1). *Int J Stroke.* 2018;13(5):454-468.
88. Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, Biffi A, Samarasekera N, Yakushiji Y, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, Baron J-C, et al. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: A meta-analysis. *Neurology.* 2017;89(8):820-829.
89. Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, Yan S, Scheitz JF, Erdur H, Klinger-Gratz PP, El-Koussy M, Takahashi W, Moriya Y, et al. Microbleeds, Cerebral Hemorrhage, and Functional Outcome After Stroke Thrombolysis: Individual Patient Data Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(8):2084-2090.
90. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, Cordonnier C, Fiebach JB, Scheitz JF, Klinger-Gratz PP, et al. Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and High Cerebral Microbleed Burden: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(6):675-683.
91. Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, Erdur H, Brunecker P, Werring DJ, Fiebach JB, Nolte CH. Number of Cerebral Microbleeds and Risk of Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis. *Stroke.* 2014;45(10):2900-2905.
92. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739-2791.
93. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, et al. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364(15):1395-1406.

94. Braemswig TB, Kusserow M, Kruppa J, Reinthaler M, Erdur H, Fritsch M, Curio J, Alushi B, Villringer K, Galinovic I, et al. Cerebral embolisation during transcatheter edge-to-edge repair of the mitral valve with the MitraClip system: a prospective, observational study. *EuroIntervention*. 2022;18(2):e160-e168.
95. Braemswig TB, Nolte CH, Fiebach JB, Usnich T. Early New Ischemic Lesions Located Outside the Initially Affected Vascular Territory Appear More Often in Stroke Patients with Elevated Glycated Hemoglobin (HbA1c). *Front Neurol*. 2017;8:606.
96. Hotter B, Pittl S, Ebinger M, Oepen G, Jegzentis K, Kudo K, Rozanski M, Schmidt WU, Brunecker P, Xu C, et al. Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. *BMC Neurol*. 2009;9:60.
97. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-1334.
98. Braemswig TB, Usnich T, Scheitz JF, Erdur H, Fiebach JB, Audebert HJ, Endres M, Nolte CH. Early Recurrent Ischemic Lesions in Patients With Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale: An Observational Study. *Front Neurol*. 2018;9:996.
99. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas J-L, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MSV, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81(7):619-625.
100. Diener HC; die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Grau AJ; die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Baldus S; die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Ghanem A, Gröschel K, Liebetrau C, Massberg S, et al. Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale : S2e-Leitlinie [Cryptogenic stroke and patent foramen ovale : S2e guidelines]. *Nervenarzt*. 2018;89(10):1143-1153.
101. Schlemm L, Braemswig TB, Boutitie F, Vynckier J, Jensen M, Galinovic I, Simonsen CZ, Cheng B, Cho T-H, Fiehler J, et al. Cerebral Microbleeds and Treatment Effect of Intravenous Thrombolysis in Acute Stroke: An Analysis of the WAKE-UP Randomized Clinical Trial. *Neurology*. 2022;98(3):e302-

e314.

102. Alegiani AC, Dorn F, Herzberg M, Wollenweber FA, Kellert L, Siebert E, Nolte CH, von Rennenberg R, Hattingen E, Petzold GC, et al. Systematic evaluation of stroke thrombectomy in clinical practice: The German Stroke Registry Endovascular Treatment. *Int J Stroke*. 2019;14(4):372-380.
103. Weller JM, Enkirch SJ, Bogs C, Braemswig TB, Deb-Chatterji M, Keil F, Kindler C, Maywald S, Schirmer MD, Stösser S, et al. Endovascular Treatment for Acute Stroke in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. 2021;52(10):e581-e585.
104. Braemswig TB, Villringer K, Turc G, Erdur H, Fiebach JB, Audebert HJ, Endres M, Nolte CH, Scheitz JF. Predictors of new remote cerebral microbleeds after IV thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology*. 2019;92(7):e630-e638.
105. Kimura K, Aoki J, Shibazaki K, Saji N, Uemura J, Sakamoto Y. New Appearance of Extraischemic Microbleeds on T2*-Weighted Magnetic Resonance Imaging 24 Hours After Tissue-type Plasminogen Activator Administration. *Stroke*. 2013;44(10):2776-2781.
106. Yan S, Chen Y, Zhang X, Liebeskind DS, Lou M. New Microbleeds After Thrombolysis: Contiguous Thin-Slice 3T MRI. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(20):e99.
107. Bendszus M, Stoll G. Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurol*. 2006;5(4):364-372.
108. Kahlert P, Al-Rashid F, Dottger P, Mori K, Plicht B, Wendt D, Bergmann L, Kottenberg E, Schlamann M, Mummel P, et al. Cerebral Embolization During Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Transcranial Doppler Study. *Circulation*. 2012;126(10):1245-1255.
109. Kiss A, Nagy-Baló E, Sándorfi G, Édes I, Csanádi Z. Cerebral microembolization during atrial fibrillation ablation: Comparison of different single-shot ablation techniques. *Int J Cardiol*. 2014;174(2):276-281.
110. Blazek S, Lurz P, Mangner N, Fuernau G, Seeburger J, Luecke C, Gutberlet M, Ender J, Desch S, Eitel I, et al. Incidence, characteristics and functional implications of cerebral embolic lesions after the MitraClip procedure. *EuroIntervention*. 2015;10(10):1195-1203.
111. Pagnesi M, Regazzoli D, Ancona MB, Mangieri A, Lanzillo G, Giannini F,

- Buzzatti N, Prendergast BD, Kodali S, Lansky AJ, et al. Cerebral Embolic Risk During Transcatheter Mitral Valve Interventions: An Unaddressed and Unmet Clinical Need?. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(6):517-528.
112. Lansky AJ, Messé SR, Brickman AM, Dwyer M, van der Worp HB, Lazar RM, Pietras CG, Abrams KJ, McFadden E, Petersen NH, et al. Proposed Standardized Neurological Endpoints for Cardiovascular Clinical Trials: An Academic Research Consortium Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(6):679-691.
113. Messé SR, Acker MA, Kasner SE, Fanning M, Giovannetti T, Ratcliffe SJ, Bilello M, Szeto WY, Bavaria JE, Hargrove WC, et al. Stroke After Aortic Valve Surgery: Results From a Prospective Cohort. *Circulation.* 2014;129(22):2253-2261.
114. Lansky AJ, Schofer J, Tchetché D, Stella P, Pietras CG, Parise H, Abrams K, Forrest JK, Cleman M, Reinöhl J, et al. A prospective randomized evaluation of the TriGuard™ HDH embolic DEFLECTION device during transcatheter aortic valve implantation: results from the DEFLECT III trial. *Eur Heart J.* 2015;36(31):2070-2078.
115. Lansky AJ, Brown D, Pena C, Pietras CG, Parise H, Ng VG, Meller S, Abrams KJ, Cleman M, Margolis P, et al. Neurologic Complications of Unprotected Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the Neuro-TAVI Trial). *Am J Cardiol.* 2016;118(10):1519-1526.
116. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699.
117. Selvin E, Coresh J, Shahar E, Zhang L, Steffes M, Sharrett AR. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Neurol.* 2005;4(12):821-826.
118. Sharma M, Hart RG, Smith EE, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Dyal L, Reeh KW, Casanova A, Diaz R, et al. Rivaroxaban for Prevention of Covert Brain Infarcts and Cognitive Decline: The COMPASS MRI Substudy. *Stroke.* 2020;51(10):2901-2909.
119. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjöstrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, et al.

- Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1033-1042.
120. Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, B ejot Y, Vuillier F, Detante O, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1011-1021.
 121. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1022-1032.
 122. Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, Warlow C, Barnett H. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet.* 2004;363(9413):915-924.
 123. Braemswig TB, Scheitz JF, Nolte CH. Trials of Patent Foramen Ovale Closure. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2599.
 124. Dorenbeck U, Simon B, Skowasch D, St u er C, Gockel A, Schild HH, Urbach H, Bauriedel G. Cerebral embolism with interventional closure of symptomatic patent foramen ovale: An MRI-based study using diffusion-weighted imaging. *Eur J Neurol.* 2007;14(4):451-454.
 125. Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sj strand C, Roine RO, Hildick-Smith D, Spence JD, et al. Five-Year Outcomes of PFO Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med.* 2021;384(10):970-971.
 126. Miwa K, Koga M, Inoue M, Yoshimura S, Sasaki M, Yakushiji Y, Fukuda-Doi M, Okada Y, Nakase T, Ihara M, et al. Cerebral microbleeds development after stroke thrombolysis: A secondary analysis of the THAWS randomized clinical trial. *Int J Stroke.* 2022;17(6):628-636.
 127. Derraz I, Cagnazzo F, Gaillard N, Morganti R, Dargazanli C, Ahmed R, Lefevre P-H, Riquelme C, Mourand I, Gascou G, et al. Microbleeds, Cerebral Hemorrhage, and Functional Outcome After Endovascular Thrombectomy. *Neurology.* 2021;96(13):e1724-e1731.
 128. Gahr M, Nowak D, Connemann B, Sch nfeldt-Lecuona C. Zerebrale Amyloidangiopathie – ein Update. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2012;80(11):618-626.
 129. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy

- revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):124-137.
130. van Veluw SJ, Lauer A, Charidimou A, Bounemia N, Xiong L, Boulouis G, Fotiadis P, Ayres A, Gurol ME, Viswanathan A, et al. Evolution of DWI lesions in cerebral amyloid angiopathy: Evidence for ischemia. *Neurology*. 2017;89(21):2136-2142.
 131. Boulouis G, Charidimou A, Pasi M, Roongpiboonsopit D, Xiong L, Auriel E, van Etten ES, Martinez-Ramirez S, Ayres A, Vashkevich A, et al. Hemorrhage recurrence risk factors in cerebral amyloid angiopathy: Comparative analysis of the overall small vessel disease severity score versus individual neuroimaging markers. *J Neurol Sci*. 2017;380:64-67.
 132. Charidimou A, Pasi M. Microbleeds evolution and remote hemorrhage post-tPA: "Red meets white" revisited. *Neurology*. 2019;92(7):307-308.
 133. Braemswig TB, Vynckier J, Jensen M, Boutitie F, Galinovic I, Simonsen CZ, Cheng B, Cho T-H, Scheitz JF, Fiehler J, et al. New remote cerebral microbleeds in acute ischemic stroke: an analysis of the randomized, placebo-controlled WAKE-UP trial. *J Neurol*. 2022;10.1007/s00415-022-11175-y.
 134. Patel N, Banahan C, Janus J, Horsfield MA, Cox A, Li X, Cappellugola L, Colman J, Egan V, Garrard P, et al. Perioperative Cerebral Microbleeds After Adult Cardiac Surgery. *Stroke*. 2019;50(2):336-343.
 135. Belle EV, Debry N, Vincent F, Kuchcinski G, Cordonnier C, Rauch A, Robin E, Lassalle F, Pontana F, Delhaye C, et al. Cerebral Microbleeds During Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Prospective Magnetic Resonance Imaging Cohort. *Circulation*. 2022;101161CIRCULATIONAHA121057145.
 136. Bellmann B, Rillig A, Skurk C, Leistner DM, Haeusler KG, Lin T, Geran R, Koehler L, Guttman S, Tscholl V, et al. Long-term follow up of 3 T MRI-detected brain lesions after percutaneous catheter-based left atrial appendage closure. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(2):327-333.
 137. Agarwal S, Jain R, Dogra S, Krieger P, Lewis A, Nguyen V, Melmed K, Galetta S. Cerebral Microbleeds and Leukoencephalopathy in Critically Ill Patients With COVID-19. *Stroke*. 2020;51(9):2649-2655.
 138. Lersy F, Willaume T, Brisset J-C, Collange O, Helms J, Schneider F,

- Chammas A, Willaume A, Meyer N, Anheim M, et al. Critical illness-associated cerebral microbleeds for patients with severe COVID-19: etiologic hypotheses. *J Neurol*. 2021;268(8):2676-2684.
139. Charidimou A, Blacker D, Viswanathan A. Context is everything: From cardiovascular disease to cerebral microbleeds. *Int J Stroke*. 2018;13(1):6-10.
140. Siegerink B, Weber J, Ahmadi M, Eckardt K-U, Edelmann F, Endres M, Gerhardt H, Haubold K, Hübner N, Landmesser U, et al. Disease overarching mechanisms that explain and predict outcome of patients with high cardiovascular risk: rationale and design of the Berlin Long-term Observation of Vascular Events (BeLOVE) study. *medRxiv*. 2019;19001024.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die an der Umsetzung der hier vorgestellten wissenschaftlichen Arbeiten beteiligt waren.

Insbesondere gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Christian H. Nolte, der durch die Betreuung meiner Promotionsarbeit meine Begeisterung für das wissenschaftliche Arbeiten weckte. Seine kontinuierliche und umfassende Unterstützung in den vergangenen Jahren haben meinen wissenschaftlichen und klinischen Werdegang maßgeblich beeinflusst – hierfür bin ich außerordentlich dankbar.

Auch möchte ich dem gesamten (ehemaligen und aktuellen) Team der „AG Nolte“, insbesondere Frau Dr. Regina v. Rennenberg, Frau Tatiana Usnich, Herrn Dr. Hebung Erdur, Herrn Simon Litmeier, Herrn Christoph Riegler und Herrn Professor Dr. Jan F. Scheitz für ihre Unterstützung und die sehr angenehme gemeinsame Zeit danken.

Herrn Professor Dr. Matthias Endres und Herrn Professor Dr. Heinrich J. Audebert möchte ich für ihre Förderung und das anhaltende Interesse an unseren gemeinsamen Forschungsprojekten danken.

Für die Verwirklichung der Arbeiten, die dieser Habilitationsschrift zugrunde liegen, war die geschützte Forschungszeit im Rahmen des BIH Charité (Junior) Clinician Scientist Programms äußerst wertvoll, weshalb den Verantwortlichen und insbesondere der Gründerin dieses exzellenten Programms, Frau Professorin Dr. Duška Dragun, besonderer Dank gebührt.

Meinen Eltern danke ich für ihre liebevolle Unterstützung auf meinem privaten und beruflichen Lebensweg.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Frau für ihre Liebe, ihre Geduld und Verständnis und für unsere gemeinsame Zeit zusammen mit unseren Kindern.

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, 04.08.2022

Dr. med. Tim Bastian Brämswig