

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

Habilitationsschrift

**Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie bei Patientinnen und Patienten mit
ischämischem Schlaganfall und/ oder Vorhofflimmern**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach für Klinische Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Juliane Maria Herm

geboren in Berlin, Deutschland

Eingereicht: Januar 2023

Dekan: Prof. Dr. Axel R. Pries

1. Gutachterin: Prof. Dr. Renate Schnabel, Hamburg
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Kallmünzer, Erlangen

Abkürzungsverzeichnis

Computertomographie (CT)

Diffusionsgewichtete Sequenz (DWI)

Door-to-groin (DTG)

Elektrokardiographie (EKG)

Comprehensive stroke center (CSC)

Endovaskuläre Therapie (EVT)

Hazard ratio (HR)

Interquartilenabstand (IQR)

Magnetresonanztomographie (MRT)

Odds ratio (OR)

Primary stroke center (PSC)

Pulmonalvenenisolation (PVI)

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)

Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF)

Subtest 3 des Leistungsprüfsystems (LPS 50)

Trail Making Test (TMT)

Vorhofflimmern (VHF)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
Inhaltsverzeichnis.....	2
1. Einleitung	3
1.1. Schlaganfall und Vorhofflimmern – epidemiologische Aspekte.....	3
1.2. Akut-Diagnostik und -Therapie des ischämischen Schlaganfalls	4
1.3. Zerebrale Ischämien bei Vorhofflimmern	5
1.4. Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern.....	6
1.5. Zerebrale Ischämien und VHF bei Marathonläufern	9
1.6. Ziele der Arbeit.....	10
2. Eigene Arbeiten.....	11
2.1. Schlaganfalltherapie im Grenzgebiet von Neurologie und Neuroradiologie	11
2.2. Diagnostik und Therapie von VHF-Patienten im Grenzgebiet von Neurologie und Kardiologie.....	22
2.2.1. Zerebrale Läsionen bei VHF-Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren....	22
2.2.2. VHF-Detektion nach Ablation unter Verwendung eines Loop-Rekorders.....	32
2.2.3. VHF-Last nach Ablation und Neurokognition.....	42
2.3. Diagnostik im Grenzgebiet von Neurologie, Kardiologie und Sportmedizin.....	49
2.3.1. Zerebrale ischämische Läsionen nach einem Marathon.....	49
2.3.2. VHF und ST-Streckenveränderung bei Marathonläufern	58
3. Diskussion.....	68
4. Zusammenfassung.....	77
5. Literaturangaben	79
6. Danksagung.....	94
7. Eidesstattliche Erklärung.....	95

3. Einleitung

3.1. Schlaganfall und Vorhofflimmern – epidemiologische Aspekte

Weltweit erkranken jährlich ca. 12 Millionen Menschen an einem Schlaganfall, die globale Prävalenz liegt bei ca. 100 Millionen Betroffenen [1]. Trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten ist die Schlaganfall-assoziierte Mortalität und Morbidität weiterhin hoch [2]. Auch in Deutschland zählt der Schlaganfall zu den häufigsten Todesursachen, 2020 verstarben hierzulande etwa 53.000 Menschen an einem Schlaganfall [3]. Aktuelle Hochrechnungen sagen aufgrund der alternden Gesellschaft trotz verbesserter Schlaganfallprävention einen weiteren Anstieg der Schlaganfall-Prävalenz um 27% bis 2047 voraus [4].

2019 waren zwei Drittel aller Schlaganfälle Ischämien, während ein Drittel durch hämorrhagische Ereignisse (Subarachnoidalblutungen, intrazerebrale Blutungen) bedingt wurde [1]. Von den ischämischen Schlaganfällen werden wiederum 20 bis 30% Vorhofflimmern (VHF) ursächlich zugeschrieben [5,6]. Eine effektive Schlaganfallprävention bei VHF ist durch die orale Antikoagulation möglich, allerdings bringt diese Therapie ebenfalls mögliche Komplikationen einschließlich der intrazerebralen Blutung mit sich [7]. Auch für VHF wird mit einer steigenden Prävalenz aufgrund der demographischen Entwicklung wie auch bedingt durch eine höhere Detektionsrate im Rahmen intensiverer Diagnostik gerechnet. Aktuell liegt die Prävalenz bei 2-4% in der erwachsenen Bevölkerung [6]. Damit sind weltweit derzeit ca. 38 Millionen Menschen von VHF oder Vorhofflattern betroffen [8]. Für Europa wird bis 2060 mit ca. 18 Millionen Betroffenen gerechnet [9]. Entsprechend sind die Krankheitsentitäten VHF und Schlaganfall eng miteinander verknüpft und haben eine hohe gesundheitsökonomische Bedeutung [10].

Die vorliegende Habilitationsschrift befasst sich dabei mit verschiedenen Aspekten der Diagnostik und Therapie von Patienten¹ mit ischämischen Schlaganfällen und/ oder VHF und fokussiert insbesondere auf interdisziplinäre Aspekte der Patientenversorgung in den Grenzgebieten von Neurologie, Neuroradiologie, Kardiologie und Sportmedizin. Im Folgenden wird ein Überblick über verschiedene Aspekte der Diagnostik und Therapie von Patienten mit ischämischen Schlaganfällen und/ oder VHF gegeben und es werden Fragestellungen der im Weiteren vorgestellten Arbeiten abgeleitet.

3.2. Akut-Diagnostik und -Therapie des ischämischen Schlaganfalls

In der Akutversorgung des Schlaganfalls steht die zerebrale Bildgebung an erster Stelle [11]. Mithilfe der zerebralen Magnetresonanztomographie (MRT) oder der Computertomographie (CT) wird eine zerebrale Blutung ausgeschlossen. Mit MRT- oder CT-Angiographie können Gefäßverschlüsse diagnostiziert werden. Die MRT ermöglicht im Vergleich zur CT den früheren Nachweis eines ischämischen Schlaganfalls in der diffusionsgewichteten Sequenz (DWI) [12]. Die DWI kann dabei bei einer Feldstärke von 3 Tesla und geringer Schichtdicke selbst sehr kleine Ischämien detektieren [13]. Innerhalb von 4,5 (bis maximal 9) Stunden nach Symptombeginn kann nach Ausschluss von Kontraindikationen eine systemische Lysetherapie durchgeführt werden [11]. Patienten mit einem Verschluss der großen hirnversorgenden Gefäße werden interdisziplinär von Neuroradiologen und Neurologen behandelt und erhalten nach Möglichkeit eine mechanische Thrombektomie [11]. Sowohl die Lysetherapie als auch die Thrombektomie sind dabei umso effektiver und sicherer, je früher sie erfolgen („*time is brain*“) [11]. Die Zeit bis zur Thrombektomie in Deutschland und der Einfluss der Therapiezeiten auf das Langzeit-Ergebnis nach einem Schlaganfall war Thema der Arbeit in 2.1. Ein genaueres

¹ In der vorliegenden Habilitationsschrift wird für eine bessere Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet, worunter stets alle Geschlechter (m/w/d) zu verstehen sind.

Verständnis für diese Therapiezeiten und mögliche Ursachen von Zeitverlusten ermöglicht es, gemeinsam mit der Neuroradiologie die Abläufe zu optimieren und damit eine bessere Prognose für Schlaganfallpatienten zu erzielen.

Die Schlaganfall-assoziierte Morbidität und Mortalität ist dank optimierter Akuttherapie in den letzten Jahren kontinuierlich zurück gegangen [14,15]. Die Mortalität liegt nach einem ischämischen Schlaganfall nach 30 Tagen bei ca. 11% [14] und nach einem Jahr bei 22 bis 24% [14,15]. Der Behinderungsgrad nach einem Schlaganfall ist dennoch hoch: 25% der Schlaganfallpatienten werden in eine Rehabilitationsklinik entlassen und weitere 12% der Patienten direkt in eine Pflegeeinrichtung [14]. Die höchste Morbidität und Mortalität bringt dabei der kardio-embolische Schlaganfall im Rahmen von VHF mit sich [16]. Um die Prognose von VHF-Patienten mit ischämischen Schlaganfällen zu verbessern, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Neurologie und Kardiologie erforderlich.

3.3. Zerebrale Ischämien bei Vorhofflimmern

VHF ist definiert als eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit unkoordinierter elektrischer Aktivität des Vorhofes und konsekutiv ineffektiver atrialer Kontraktion [6]. Die resultierende Hämostase, aber auch atriale Fibrose, Vorhofvergrößerung, endotheliale Dysfunktion und myofibrillärer oxidativer Schaden führen zu linksatrialer Thrombusbildung und schließlich zu embolischen Gefäßverschlüssen [17]. VHF begünstigt weiterhin das Auftreten einer Herzinsuffizienz und neurokognitiver Defizite bis hin zu einer Demenz [6,18]. Auch Beschwerden wie Palpitationen, Schwindel und Synkopen bei sogenanntem symptomatischen VHF führen zu deutlicher Einschränkung der Lebensqualität in über 60% der VHF-Patienten [6]. Schlaganfallpatienten mit VHF haben neben der hohen Morbidität und Mortalität auch ein höheres Schlaganfallrezidiv-Risiko als Patienten mit einer anderen Schlaganfallätiologie [16].

Therapeutische Ziele bei VHF sind daher zum einen die Reduktion von Symptomen und die Optimierung der kardialen Pumpfunktion durch Frequenz- und/ oder Rhythmuskontrolle, wie auch die primäre und sekundäre Prävention von Schlaganfällen. Zur Verfügung stehen für die Frequenzkontrolle medikamentöse Therapien (u.a. Beta-Blocker, Digoxin, Diltiazem und Verapamil) wie auch interventionelle Verfahren (z. B. Herzschrittmacher). Die Rhythmuskontrolle wird durch Gabe von Antiarrhythmika, Kardioversion oder interventionelle Verfahren wie die linksatriale Pulmonalvenenisolation erreicht und dient im Wesentlichen der Symptomreduktion. Zur Schlaganfallprävention ist bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Regel eine orale Antikoagulation indiziert [6,7]. Zur Risikostratifizierung kommt hier der CHA₂DS₂-VASc Score zur Anwendung [6]. Bei VHF-Patienten ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (auch „lone AF“ genannt, CHA₂DS₂-VASc=0 für Männer bzw. 1 für Frauen) ist gemäß Leitlinie keine medikamentöse Schlaganfallprophylaxe indiziert [6]. Dennoch kann es auch in dieser Patientengruppe zu (klinisch stummen) zerebralen Infarkten kommen. Klinisch stumme zerebrale Infarkte sind wiederum mit einem erhöhten Risiko für kognitive Defizite bis hin zur Demenz assoziiert [19]. Dies gab Anlass, die Prävalenz und Prädiktoren klinisch stummer zerebraler Infarkte bei VHF-Patienten ohne weiterer Schlaganfallrisikofaktoren im Rahmen einer interdisziplinären kardiologisch-neurologischen Arbeit (vergleiche 2.2.1) zu untersuchen.

3.4. Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern

Die linksatriale Pulmonalvenenisolation (PVI) ist eine leitliniengerechte Therapieoption zur Behandlung von symptomatischen VHF, wenn die medikamentöse Therapie nicht zu einer hinreichenden Symptomkontrolle geführt hat [6]. Neuerdings kommt die Therapie auch als *first-line* Behandlung zum Einsatz, wenn die Betroffenen eine interventionelle Therapie gegenüber den medikamentösen rhythmisierenden Therapieoptionen bevorzugen [6]. Im Rahmen einer Pulmonalvenenisolation wird nach transeptaler Punktion mit Hilfe eines Katheters die

Überleitung elektrischer Aktivität aus den Pulmonalvenen (PV) in den linken Vorhof durch Verödung unterbrochen [20]. Grundlage dieser Therapie ist die Arrhythmogenität des atrialen Myokards, welches sich im Bereich der PV-Ostien befindet [21].

Im Rahmen einer (wiederholten) PVI wird in etwa 75% der Fälle eine Symptomkontrolle und bei etwa 50-75% der Sinusrhythmus anhaltend wieder hergestellt [22–24]. Der Erfolgsrate ist dabei neben anatomischen Gegebenheiten (unter anderem Vorhofgröße, ektope Foci) von dem verwendeten Katheter, dem Vorhofflimmer-Typ (valvulär vs. non-valvulär, paroxysmal vs. permanent) und dem Patientenalter abhängig [25–27]. Auch die Methode der Detektion (intermittierendes vs. kontinuierliches Monitoring) ist von Bedeutung [28], denn VHF-Rezidive im Verlauf sind häufig und bei paroxysmale VHF schwer zu detektieren. Hier stehen seit einigen Jahren implantierbare Elektrokardiographie (EKG)-Rekorder zur Verfügung, die eine kontinuierliche Rhythmusüberwachung ermöglichen [29]. Bislang konnte noch nicht anhand von prospektiven randomisierten Studien belegt werden, ob eine PVI auch mit einer Reduktion des Schlaganfallrisikos einhergeht [6,22]. Eine Meta-Analyse zeigte jedoch kürzlich ein reduziertes Schlaganfallrisiko innerhalb von 3,5 Jahren nach Ablation auf [30]. Auch hinsichtlich Mortalität und Hospitalisierung war die Ablation gegenüber medikamentöser antiarrhythmischer Therapie in dieser Arbeit überlegen [30]. In der prospektiven, randomisierten, kardiologisch - neurologischen *Mesh Ablator versus Cryoballoon Pulmonary Vein Ablation of Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation* (MACPAF) Studie haben wir die Effektivität zweier Ballon-basierter Katheter-Systeme (Arctic Front® und HD Mesh Ablator®) in Bezug auf das Erreichen einer vollständigen Isolation aller Pulmonalvenen hin untersucht [31]. Die unter 2.2.2 vorgestellte Arbeit berichtet die Häufigkeit von VHF-Rezidiven innerhalb eines Jahres nach Pulmonalvenenisolation unter Verwendung eines kontinuierlichen EKG-Monitorings im Rahmen der MACPAF-Studie.

Peri-interventionelle Komplikationen im Rahmen einer PVI, u.a. Perikard-Tamponaden, Pulmonalvenen-Stenosen und (sehr selten) ösophago-atriale Fisteln, treten in etwa 8-9% der

Fälle auf [23,24], davon sind 2-3% potentiell lebensbedrohlich [6]. In 0,5-1% kommt es zu ischämischen Schlaganfällen oder transienten ischämischen Attacken [32]. Darüber hinaus finden sich post-interventionell mittels MRT nachweisbare (teils kleinste) klinisch stumme zerebrale Infarkte, deren klinische Signifikanz bisher unklar ist [33]. Als mögliche Emboliequellen werden dabei der Katheter selbst, Hitzeentwicklung bei der Verödung, Endothelverletzungen, peri-prozedurale elektrische Kardioversionen und Luft-Embolien in Erwägung gezogen [32]. Nach links-atrialer Katheterablation wurden neben klinisch manifesten zerebralen Infarkten und klinischen stummen Infarkten auch (transiente) neurokognitive Defizite berichtet [34–36]. Im Rahmen der MACPAF-Studie konnten wir mithilfe einer hoch-auflösenden diffusionsgewichteten Sequenz im 3-Tesla MRT post-interventionelle, teils kleinste und klinisch stumme zerebrale Ischämien in 43% der Patienten detektieren, welche in etwa jedem dritten betroffenen Patienten nach sechs Monaten persistierende gliale Narben hinterließen [37]. Neuropsychologische Defizite fanden sich in dieser Kohorte hingegen weder in Patienten mit akuten noch mit chronischen zerebralen Läsionen nach PVI [37,38].

Bei Patienten mit VHF sind neurokognitive Defizite zudem auch unabhängig von ischämischen Schlaganfällen oder (peri-interventionellen) zerebralen Ischämien bekannt [6,18]. Das Demenz-Risiko von VHF-Patienten (ohne Schlaganfälle) im Vergleich zu Patienten ohne VHF liegt bei 1.4 - 2.8 (95% CI 1.3–5.7) [39,40]. Vorhofflimmern und Demenz haben viele gemeinsame Risikofaktoren wie hohes Alter, arterielle Hypertonie, Diabetes, Herzinsuffizienz und die koronare Herzkrankheit [39]. Neben klinisch manifesten Schlaganfällen werden verschiedene pathogenetische Mechanismen der Entwicklung einer Demenz bei VHF-Patienten diskutiert. Außer klinisch stummen zerebralen Ischämien werden eine zerebrale Hypoperfusion (durch eine VHF-assoziiert verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion), ein proinflammatorischer Zustand und periventrikuläre Gliosen („white matter lesions“) als ursächlich erwogen [18]. Eine höhere Vorhofflimmer-Last, also die anteilige Zeit von Vorhofflimmern vs. Sinusrhythmus, ist assoziiert mit einem höheren Risiko für eine Herzinsuffizienz [41]. Chen et al. berichtete über neurokognitive Defizite in Patienten mit permanentem VHF im Unterschied zu Patienten mit

paroxysmalem VHF [42]. Eine Assoziation von Vorhofflimmer-Last und neurokognitiver Funktion wurde postuliert [42]. Diese Beobachtungen gaben Anlass, den Einfluss der Vorhofflimmer-Last auf die neurokognitive Funktion zu untersuchen (siehe Arbeit 2.2.3)

3.5. Zerebrale Ischämien und VHF bei Marathonläufern

Regelmäßiger Ausdauersport senkt die Mortalität und insbesondere die kardiovaskuläre Morbidität [43–45]. In Ausnahmefällen kann es jedoch insbesondere bei intensivem Sport wie einem Marathonlauf auch zu kardialen Ereignissen wie plötzlichem Herzstillstand, akuten Herzinfarkten und Herzrhythmusstörungen kommen [46,47]. Auch gibt es Hinweise, dass sehr hohe Trainingsintensitäten und -frequenzen das Risiko für kardiale Umbauprozesse erhöhen [48,49] und mit Herzrhythmusstörungen, insbesondere VHF, einhergehen können [50,51]. So wurde in einer Meta-Analyse ein etwa 5-fach erhöhtes Risiko für VHF in Ausdauersportlern berichtet [52]. Diese Beobachtungen gaben Anlass, in Kooperation mit Kardiologen und Sportmedizinern, im Rahmen der *Berlin beat of running* Studie die Häufigkeit von VHF und anderen Herzrhythmusstörungen vor, während und nach einem Marathonlauf zu untersuchen (siehe 2.3.1). Während manifeste neurologische Komplikationen wie ischämischen Schlaganfälle nach einem Marathon Einzelfälle sind [53,54], wurden erhöhte Werte von s100 β (u. a. einem Marker für neuronalen Zellschaden) nach einem Marathonlauf berichtet [55]. Die Untersuchung der Inzidenz und Prävalenz von möglicherweise VHF-assoziierten zerebralen (ischämischen) Läsionen im Rahmen eines Marathons waren daher Teil der *Berlin beat of running* Studie und Thema der Arbeit unter 2.3.2.

3.6. Ziele der Arbeit

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift werden eigene Arbeiten, die sich mit der Schlaganfallversorgung in Deutschland, sowie mit VHF als Schlaganfall-Risikofaktor im Grenzgebiet zwischen Kardiologie, Neurologie und Sportmedizin befassen, zusammengefasst und diskutiert. Übergeordnetes Ziel war es, potentiell beeinflussbare Größen in der Behandlung von Patienten mit Schlaganfall und/ oder VHF zu charakterisieren und die individuelle Risikostratifizierung zu ermöglichen bzw. zu optimieren. Weiterhin war die interdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen Fachrichtungen (Neurologie, Neuroradiologie, Kardiologie und Sportmedizin) ein besonderer Aspekt und Fokus dieser Arbeit. Alle im folgenden vorgestellten Arbeiten stammen aus Kooperationsprojekten und sollen die Notwendigkeit dieser interdisziplinären Zusammenarbeit zur optimierten Patientenversorgung unterstreichen.

Im Detail war es ein Ziel dieser Arbeit, den Effekt der Therapiezeiten auf das Langzeitergebnis nach Thrombektomie in Deutschland zu untersuchen (siehe Abschnitt 2.1). Die Therapiezeiten sind eine potentiell beeinflussbare Größe in der Schlaganfallversorgung, deren Optimierung perspektivisch eine weitere Verbesserung der Prognose von Schlaganfallpatienten ermöglichen kann. Weitere Ziele waren die Risikostratifizierung bei VHF-Patienten hinsichtlich 1.) zerebraler Ischämien, wenn weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren fehlen (siehe Abschnitt 2.2.1), 2.) der VHF-Rezidivrate nach Ablation sowie der Bedeutung von VHF-Rezidiven und der VHF-Last nach Ablation für die neurokognitive Funktion (Abschnitt 2.2.2 und 2.2.3). Drittens war es ein Ziel dieser Arbeit, die Häufigkeit von VHF und zerebralen Ischämien während eines Marathons zu erfassen (Abschnitt 2.3.1 und 2.3.2).

Damit sollen Risikogruppen besser identifiziert werden, um perspektivisch eine individuellere Schlaganfallprävention zu ermöglichen. Zudem können Patienten genauer über die Risiken und Chancen von Katheterablationen bei VHF wie auch über die Risiken von hochintensiven sportlichen Aktivitäten wie Marathonläufen aufgeklärt werden.

4. Eigene Arbeiten

4.1. Schlaganfalltherapie im Grenzgebiet von Neurologie und Neuroradiologie

Herm J, Schlemm L, Siebert E, et al.. How do treatment times impact on functional outcome in stroke patients undergoing thrombectomy in Germany? Results from the German Stroke Registry. *International Journal of Stroke* 2021,16(8):953-961.

Das funktionelle Ergebnis nach einem Schlaganfall hängt von der Zeit bis zur Rekanalisation ab. Für die Versorgung von Schlaganfallpatienten mit einem Verschluss der großen hirnversorgenden Gefäße ist damit eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Neurologie und Neuroradiologie erforderlich. Nur ein nahtloser Ablauf in der Akutversorgung ermöglicht kurze Therapiezeiten. Um den Einfluss der Therapiezeiten auf das funktionelle Ergebnis nach einem Schlaganfall bei Thrombektomien in Deutschland zu untersuchen, analysierten wir Daten von 4340 Patienten des Deutschen Schlaganfallregisters (GSR) für endovaskuläre Therapie (EVT) [56]. Dieses Register führt Patientendaten der regulären stationären Behandlung aus 25 Schlaganfallzentren in Deutschland prospektiv zusammen. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Verschluss der großen hirnversorgenden Gefäße, die eine mechanische Thrombektomie erhielten. Das funktionelle Ergebnis nach drei Monaten wurde mit Hilfe der *modified Rankin Scale* (mRS) gemessen. Der Effekt der Zeit von Symptombeginn bis zum Eintreffen im primär behandelnden Krankenhaus und der Zeit von Krankenhausankunft bis Leistenpunktion Zeit (door-to-groin, DTG) auf das funktionelle Ergebnis wurde mit Hilfe von binärer logistischer Regression (adjustiert für Alter, Geschlecht, vorbestehendem mRS, Schlaganfallschweregrad, Grad der Rekanalisation nach EVT und systemischer Lysetherapie) berechnet [56]. Untersucht wurden Schlaganfallpatienten, die direkt in das comprehensive stroke center (CSC) eingeliefert wurden (56%) und Patienten, die aus einem primary stroke center (PSC) zur EVT weitergeleitet wurden (44%) [56].

Die DTG-Zeit war für CSC-Patienten deutlich länger als für PSC-Patienten (im Median 79 (Interquartilenabstand; IQR 60-107) bzw. 44 Minuten (IQR 30-67), $p < 0.001$) [56]. Hinsichtlich der Zeit von Symptombeginn bis zum Eintreffen im primär versorgenden Krankenhaus war die adjustierte Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes funktionelles Ergebnis ($mRS > 2$) mit OR 1.03 (95%CI 1.01–1.05) pro Stunde in CSC-Patienten und OR 1.06 (95%CI 1.03–1.09) pro Stunde in PSC-Patienten sehr ähnlich in den beiden Patientenkohorten [56]. Die DTG-Zeit hingegen hatte bei CSC-Patienten einen signifikanten Einfluss auf das funktionelle Ergebnis [OR 1.30 (95%CI 1.16–1.46) pro Stunde], nicht jedoch bei PSC-Patienten [OR 1.04 (95%CI 0.89–1.21) pro Stunde] [56]. Eine längere DTG-Zeit in CSC-Patienten war unter anderem mit einer Aufnahme am Wochenende (OR 1.61; 95%CI 1.37–1.97) oder in der Nacht (OR 1.52; 95%CI 1.27–1.82) sowie einer systemischen Lysetherapie (OR 1.28; 95%CI 1.08–1.50) assoziiert [56].

In dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass die DTG-Zeit als Marker intrahospitaler Arbeitsabläufe insbesondere in CSC-Patienten einen relevanten Einfluss auf das funktionelle Ergebnis nach einem Schlaganfall mit Verschluss der großen hirnversorgenden Arterien hat. Eine Optimierung der Arbeitsprozesse in personalschwachen Zeitenabschnitten wie bei der systemischen Lysetherapie ist erforderlich.

<https://doi.org/10.1177/1747493020985260>

Herm J, Schlemm L, Siebert E, et al.. How do treatment times impact on functional outcome in stroke patients undergoing thrombectomy in Germany? Results from the German Stroke Registry. International Journal of Stroke 2021,16(8):953-961.

<https://doi.org/10.1177/1747493020985260>

4.2. Diagnostik und Therapie von VHF-Patienten im Grenzgebiet von Neurologie und Kardiologie

4.2.1. Zerebrale Läsionen bei VHF-Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren

Herm J*; Schurig J*, Martinek MR, et al.. MRI-detected brain lesions in AF patients without further stroke risk factors undergoing ablation - A retrospective analysis of prospective studies. BMC Cardiovascular Disease 2019,19(1):58.

Etwa 3% aller VHF-Patienten haben keine weiteren „traditionellen“ kardiovaskulären Risikofaktoren [57]. Diese Konstellation wird aufgrund des geringen Schlaganfallrisikos von <1% pro Jahr als „benigne“ Erkrankung angesehen und eine medikamentöse Schlaganfallprophylaxe ist gemäß Leitlinie nicht empfohlen [6]. Der Terminus „*lone*“ AF gerät jedoch zunehmend in Verruf [58], da neuere Studien zeigen, dass sich strukturelle kardiale Veränderungen oder weniger etablierte kardiale Risikofaktoren in der überwiegenden Anzahl dieser Patienten zu finden sind [59,60]. Über die Prävalenz (klinisch stummer) zerebraler ischämischer Läsionen in dieser Patientenkohorte anhand von MRT-Studien ist bislang wenig bekannt [61].

Im Rahmen der vorgestellten Arbeit wurden Daten aus drei prospektiven Studien, welche VHF-Patienten mit symptomatischem VHF eingeschlossen und vor geplanter Ablation eine zerebrale MRT-Bildgebung durchgeführt hatten, zusammengeführt [61]. Es konnten 175 Patienten eingeschlossen werden, von denen 48 (27%) keine weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren aufwiesen. Die Prävalenz von klinisch stummen zerebralen Infarkten unterschied sich nicht zwischen VHF-Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren (8% vs. 8%, $p > 0,99$)

* geteilte Autorenschaft

[61]. Als Prädiktoren für zerebrale Infarkte konnte ein höheres Patientenalter ($p=0,03$) identifiziert werden, während der VHF-Typ (paroxysmal vs. permanent) keinen statistisch signifikanten Einfluss hatte ($p=0,77$). Weiterhin verglichen wir die Prävalenz von zerebralen Mikroblutungen (CMB) in Patienten mit und ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Zerebrale Mikroblutungen sind assoziiert mit zerebralen Blutungsereignissen, symptomatischen ischämischen Schlaganfällen und Demenz [62,63]. In unserer Kohorte unterschied sich die Prävalenz von CMB nicht signifikant zwischen VHF-Patienten mit und ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (25% vs. 13%, $p=0,2$) [61]. Prädiktoren für das Bestehen von CMB waren männliches Geschlecht ($p=0,04$) und periphere arterielle Verschlusskrankheit ($p=0,03$) [61].

Zusammenfassend fanden sich damit klinisch stumme zerebrale Ischämien ebenso häufig in VHF-Patienten ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie in VHF-Patienten, die weitere Risikofaktoren aufweisen. Weitere Studien sind erforderlich um zu klären, ob die Risikostratifikation in dieser Patientenkohorte um eine zerebrale Bildgebung ergänzt werden sollte und das Bestehen klinisch stummer zerebraler Ischämien in die Entscheidungsfindung zur oralen Antikoagulation eingehen sollte.

<https://doi.org/10.1186/s12872-019-1035-1>

Herm J*; Schurig J*, Martinek MR, et al.. MRI-detected brain lesions in AF patients without further stroke risk factors undergoing ablation - A retrospective analysis of prospective studies. BMC Cardiovascular Disease 2019,19(1):58.

<https://doi.org/10.1186/s12872-019-1035-1>

4.2.2. VHF-Detektion nach Ablation unter Verwendung eines Loop-Rekorders

Schirdewan A*, **Herm J***, Roser M, et al.. Loop recorder detected high rate of atrial fibrillation after a single balloon- or basket-based ablation of paroxysmal atrial fibrillation: Results of the MACPAF study. *Frontiers of Cardiovascular Medicine* 2017,4:4.

In der prospektiven, randomisierten, kardiologisch - neurologischen *Mesh Ablator versus Cryoballoon Pulmonary Vein Ablation of Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation* (MACPAF) Studie haben wir die Effektivität zweier Ballon-basierter Katheter-Systeme (Arctic Front® und HD Mesh Ablator®) in Bezug auf das Erreichen einer vollständigen Isolation aller Pulmonalvenen untersucht [31]. Sekundäre Endpunkte der Studie waren das anhaltende Erreichen eines Sinusrhythmus, die Häufigkeit (MRT-detektierter) zerebraler Ischämien und die Häufigkeit neuropsychologischer Defizite nach linksatrialer Katheterablation [31]. Zur Rhythmusüberwachung erfolgte vor Ablation die links-pectorale Implantation eines EKG--Rekorders (Reveal XT; Medtronic®), die Nachbeobachtungszeit hinsichtlich von VHF-Rezidiven betrug 12 Monate. Es wurden 44 Patienten mit symptomatischem paroxysmalem VHF nach mindestens einem medikamentösen Therapieversuch eingeschlossen und 1:1 für den Arctic Front® oder HD Mesh Ablator® randomisiert [31]. Insgesamt 37 Patienten erhielten eine Ablation mit einem der beiden Studienkatheter (n=7 vorzeitige Studienabbrüche aufgrund von Rückzug des Einverständnisses, Wechsel auf nicht-studienkonforme Ablationstechniken bzw. erfolgloser transseptaler Punktion oder pathologischem zerebralen MRT prä-interventionell) [31]. Der primäre Endpunkt, die vollständige PVI (definiert als elektrophysiologischer *exit-block*

* geteilte Autorenschaft

aller vier Pulmonalvenen), wurde gemäß der Intention-to-treat Analyse in 56% der Arctic Front® Patienten und in 9% der HD Mesh Ablator® Patienten erreicht [20].

Im Rahmen der hier vorgestellten Arbeit wurde die VHF-Rezidivrate nach Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit symptomatischem VHF im Rahmen einer einjährigen Nachbeobachtungszeit untersucht [64]. Nach einer *blanking* Periode von 90 Tagen trat in 62% aller Studienteilnehmer ein VHF-Rezidiv auf [64]. Wesentliche Prädiktoren für das Auftreten eines Rezidivs waren ein frühes Rezidiv innerhalb der *blanking* Periode [hazard ratio (HR) 5.10 (95% CI 1.21-21.4)] und ein gemeinsames Ostium der linksseitigen Pulmonalvenen [HR 4.17 (95%CI 1.48-11.8)] [64]. Der verwendete Kathetertyp, kardiovaskuläre Risikofaktoren oder das linksatriale Volumen hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines VHF-Rezidivs [64]. Zudem gab es einen statistischen Trend zum VHF-Rezidiv in Patienten ohne vollständige PVI gemessen am *exit-block* ($p=0.09$) [64]. Von den 566 Episoden, die der implantierte EKG-Rekorder automatisiert als VHF erkannt hatte, konnten 59% als VHF verifiziert werden [64].

Weiterhin wurde der Einfluss eines VHF-Rezidivs auf die neurokognitive Funktion sechs Monate nach Ablation untersucht. Hier gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in den getesteten Domänen (siehe auch Abschnitt 2.2.3) in Patienten mit und ohne VHF-Rezidiv.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe eines implantierten EKG-Rekorders eine hohe Rate von VHF-Rezidiven nach PVI entdeckt werden kann, was die Notwendigkeit einer intensiven Nachkontrolle unterstreicht.

<https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00004>.

Schirdewan A*, **Herm J***, Roser M, et al.. Loop recorder detected atrial fibrillation after a single balloon- or basket-based ablation of paroxysmal atrial fibrillation: Results of the MACPAF study. *Frontiers of Cardiovascular Medicine* 2017,4:4.

<https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00004>.

4.2.3. VHF-Last nach Ablation und Neurokognition

Herm J, Schirdewan A, Koch L, et al.. Impact of atrial fibrillation burden on cognitive function after left atrial ablation - Results of the MACPAF study. *Journal of Clinical Neuroscience* 2020,73:168-172.

Die Vorhofflimmer-Last ist die anteilige Zeit mit Vorhofflimmern im Vergleich zu der Zeit, welche im Sinusrhythmus verbracht wird. Eine höhere VHF-Last ist assoziiert mit einem höheren Risiko für eine Herzinsuffizienz (einem Risikofaktor für Demenz) und möglicherweise auch mit neurokognitiven Defiziten [41, 42].

Das im Rahmen der MACPAF-Studie erfolgte kontinuierliche EKG-Monitoring erlaubte in 30 Patienten die Bestimmung der VHF-Last nach einer PVI [65]. Die kognitive Testung beinhaltete den Trail Making Test (TMT) A und B, den Stroop Test, Wortflüssigkeitstests (Kategorie und Buchstabe), den Subtest 3 des Leistungsprüfsystems (LPS 50), den Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), den Zahlenspannen-Test (vorwärts und rückwärts) der Wechsler Memory Scale – Revised und die Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF). Die Gruppen stratifizierten wir nach der medianen post-interventionellen VHF-Last in $<0,5\%$ oder $\geq 0,5\%$ VHF. Wir berechneten das Delta zwischen pre- und postablativem Testung in den einzelnen Testkategorien sowie eine kognitive Gesamt-Performance (0% entspricht einer Verschlechterung in allen getesteten Domänen, 200% einer Verbesserung in allen Domänen).

Sechs Monate nach Ablation unterschied sich in dieser Kohorte die kognitive Gesamt-Performance nicht signifikant zwischen Patienten mit einer VHF-Last $< 0,5\%$ (median 120% [IQR 100-150]) und Patienten mit VHF-Last $\geq 0,5\%$ (median 120% [IQR 100-160]; $p = 0,74$) [65]. In den einzelnen neurokognitiven Domänen gab es gegenläufige Ergebnisse: Patienten mit einer VHF-Last $\geq 0,5\%$ sechs Monate nach Ablation wiesen signifikant bessere Ergebnisse im Zahlenspannen-Test rückwärts auf (Median +1 Punkt [IQR 0 - +2 Punkte] vs. ± 0 Punkte [IQR -

1-+1 Punkte], $p = 0.03$) [65]. Für den RAVLT und die ROCF fand sich jedoch bei Patienten mit einer VHF-Last $< 0,5\%$ ein statistischer Trend für bessere Ergebnisse nach sechs Monaten [65].

Zusammenfassend ließ sich in unserer Analyse daher kein Hinweis auf eine Verschlechterung neurokognitiver Funktionen bei Patienten mit einer höheren VHF-Last über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten aufzeigen.

<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.12.030>

Herm J, Schirdewan A, Koch L, et al.. Impact of atrial fibrillation burden on cognitive function after left atrial ablation - Results of the MACPAF study. *Journal of Clinical Neuroscience* 2020,73:168-172.

<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.12.030>

4.3. Diagnostik im Grenzgebiet von Neurologie, Kardiologie und Sportmedizin

4.3.1. Zerebrale ischämische Läsionen nach einem Marathon

Herm J, Haeusler KG, Kunze C, et al. MRI Brain Changes After Marathon Running: Results of the Berlin Beat of Running Study. *Int J Sports Med.* 2019 Dec;40(13):856-862.

Neurologische Komplikationen nach intensivem Ausdauersport wie Langstreckenläufen werden in 1,4% der Athleten berichtet [66]. Auch gibt es Berichte über klinisch manifeste Schlaganfälle und erhöhte Werte von serologischen Markern für Nervenzelltod wie s100 β nach Langstreckenläufen [53,54,67].

Im Rahmen der *Berlin beat of running study* haben wir in Kooperation mit Sportmedizinern serielle MRT-Untersuchungen vor und nach einem Marathon durchgeführt und die Inzidenz von (klinisch stummen) zerebralen Ischämien im Rahmen von Langstreckenläufen untersucht [68]. Insgesamt 108 erfahrene Ausdauersportler erhielten 2-3 Tage vor und innerhalb von 2 Tagen nach einem Marathonlauf ein 3-Tesla MRT des Kopfes [68]. Nach dem Marathon zeigte sich bei einem Läufer eine einzelne akute ischämische Läsion, weitere akute Hirnläsionen fanden sich nicht [68]. Zudem wurde die Anzahl von Marklagergliosen (gemessen an der Age-Related White Matter Changes" (ARWMC) scale [69]) zwischen den Marathonläufern und einer Alters- und Geschlechts-gematchten Kohorte von 68 Nicht-Athleten verglichen. Marklagergliosen sind narbige Veränderungen des Marklagers, welche in der Regel durch entzündliche oder ischämische Prozesse entstehen und bei größerer Anzahl zu kognitiven Defiziten bis hin zur Demenz führen [70]. In unserer Studie fand sich ein ARWMC-Score von >4 in 15% der Marathonläufer und in 12% der Kontrollen (p=0,7) [68]. Chronische ischämische Läsionen zeigten sich hingegen bei keinem der Marathonläufer, jedoch in 6% der Kontrollen (p=0,02) [68].

Damit könnten wir zeigen, dass sich akute ischämische Läsionen in zeitlicher Assoziation zu einem Marathonlauf auch mit Hilfe serieller hochaufgelöster MRT-Bildgebung nur in Einzelfällen

detektieren lassen. Der Anteil von Athleten mit einer relevanten Last von Marklagergliosen war mit 15% unerwartet hoch, jedoch nicht höher als in der Kontrollgruppe.

<https://doi.org/10.1055/a-0958-9548>

Herm J, Haeusler KG, Kunze C, et al. MRI Brain Changes After Marathon Running: Results of the Berlin Beat of Running Study. *Int J Sports Med.* 2019 Dec;40(13):856-862.

<https://doi.org/10.1055/a-0958-9548>

4.3.2. VHF und ST-Streckenveränderung bei Marathonläufern

Herm J, Töpfer A, Wutzler A, et al.. Frequency of exercise-induced ST-T-segment deviations and cardiac arrhythmias in recreational endurance athletes during a marathon race: results of the prospective observational Berlin Beat of Running study. *BMJ Open*. 2017 Aug 3;7(8):e015798.

Während regelmäßiger Ausdauersport kardio-protectiv ist [43–45], kann es bei exzessivem Sport wie einem Marathonlauf auch zu einem plötzlichem Herzstillstand kommen [46,47]. Weiterhin könnten sehr hohe Trainingsintensitäten und -frequenzen langfristig das Risiko für kardiale Umbauprozesse erhöhen [48,49] und mit Herzrhythmusstörungen, insbesondere VHF, einhergehen [50,51].

Im Rahmen der *Berlin beat of running study* trugen 108 Athleten vor, während und nach einem Marathonlauf ein Langzeit-EKG, zudem erfolgten Blutuntersuchungen (hoch-sensitives Troponin T, hsTnT) vor und nach dem Marathon [71]. 17% (n=18) der Marathonläufer wiesen pathologische EKG-Veränderungen während des Marathonlaufes auf [71]. 9% (n=10) der Läufer zeigten eine ventrikuläre Tachykardie, in einem dieser Läufer zeigte sich zudem ein bis dahin unerkanntes VHF [71]. Weitere 8 (8%) der Läufer wiesen transiente ST-T-Strecken-Veränderungen auf [71]. Während höheres Lebensalter (OR 1,1 pro Jahr; 95% CI 1,0 bis 1,2) mit dem Auftreten von pathologischen EKG-Veränderungen assoziiert war, fand sich für das Bestehen von kardiovaskulären Risikofaktoren kein signifikanter Einfluss [71]. Ein erhöhtes hsTnT fand sich in 17% (n=18) der Athleten und war mit dem Auftreten transientser ST-T-Strecken-Veränderungen assoziiert (OR 9,9; 95% CI 1,9 bis 51,5) [71].

Im Rahmen dieser Arbeit konnten wir gemeinsam mit Sportmedizinern und Kardiologen zeigen, dass es im Rahmen von intensivem Ausdauersport in einem relevanten Anteil der Athleten zu

einer kardialen Stress-Reaktion kommt. Ob diese beobachteten transienten Veränderungen mit kardialen Umbauprozessen einhergehen, welche wiederum möglicherweise das langfristige VHF-Risiko erhöhen, muss in weiteren Studien beantwortet werden.

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015798>

Herm J, Töpper A, Wutzler A, et al.. Frequency of exercise-induced ST-T-segment deviations and cardiac arrhythmias in recreational endurance athletes during a marathon race: results of the prospective observational Berlin Beat of Running study. *BMJ Open*. 2017 Aug 3;7(8):e015798.

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015798>

5. Diskussion

Die Behandlung von Patienten mit ischämischen Schlaganfällen und/ oder Vorhofflimmern erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Neurologen, Neuroradiologen und Kardiologen. In der Versorgung von Patienten mit einem akuten Verschluss der großen hirnversorgenden Arterien, welche in der Regel eine Thrombektomie erhalten, betrifft dies die gemeinsame Indikationsstellung und Therapieplanung von Neurologen und Neuroradiologen. Anhand der unter 2.1) vorgestellten Daten von 4340 Schlaganfallpatienten konnten wir zeigen, dass die door-to-groin (DTG) Zeit, also die Zeit vom Eintreffen im Krankenhaus bis zur Leistenpunktion, einen hohen Einfluss auf ein gutes funktionelles Ergebnis (definiert als modified Rankin scale; mRS 0 – 2 nach drei Monaten) hat [56]. Dies traf insbesondere auf Patienten zu, die direkt in ein Thrombektomie-Zentrum (comprehensive stroke center, CSC) eingeliefert wurden. In Patienten, die aus einem regionalen Krankenhaus (primary stroke center, PSC) zur Thrombektomie verlegt wurden, war der Einfluss der DTG-Zeit auf das funktionelle Ergebnis deutlich geringer. Die PSC-Patienten wiesen eine um zwei Stunden längere Zeit von Symptombeginn bis zum Eintreffen im Thrombektomie-Zentrum auf, so dass das (durch Vorankündigung ohnehin deutlich kürzere) Zeitintervall im Thrombektomie-Zentrum einen wesentlichen geringeren Anteil an der gesamten Zeit bis zum Therapiebeginn hatte [56]. Da ein höherer Effekt von Zeit bis zur Reperfusion vor allem im frühen Zeitfenster zu erwarten ist, sehen wir den geringeren Einfluss der DTG-Zeit in dieser Patientenkohorte gut erklärt [72].

Die mediane DTG-Zeit lag im Deutschen Schlaganfall-Register bei 65 Minuten (44 Minuten in PSC Patienten, 78 Minuten in CSC Patienten) [56]. Ein regionales Register aus Süddeutschland (Bayern) berichtete eine DTG-Zeit von 90 Minuten in CSC Patienten und 64 Minuten in PSC Patienten, am ehesten bei ländlicheren Strukturen mit längeren Transferzeiten [73]. In einem internationalen Register in den Niederlanden lag die DTG-Zeit im Median bei 64 bis 66 Minuten, während das Zeit-Intervall in den USA 80 bis 123 Minuten betrug [72,74–76]. Damit sind die Therapiezeiten der teilnehmenden CSC im nationalen und internationalen Vergleich

angemessen, die gemäß internationalem Konsensus geforderten 62 Minuten in Zentren mit hohem Patientenaufkommen erreichten jedoch nur knapp ein Drittel der CSC Patienten [56].

Von einer weiteren Verkürzung der intra-hospitalen Abläufe ist ein substantieller Vorteil für Schlaganfallpatienten mit einem Verschluss der großen hirnversorgenden Arterien zu erwarten und die zeitliche Differenz von im Median 34 Minuten in PSC vs. CSC-Patienten weist das bestehende Optimierungspotential aus. Im Deutschen Schlaganfallregister ergaben sich insbesondere am Wochenende und in der Nacht bei CSC-Patienten wesentliche zeitliche Verzögerungen und auch die Applikation von systemischer Lysetherapie führte zu einer Verlängerung der DTG-Zeit. Unsere Daten sprechen daher dafür, die Zeitabläufe in den Thrombektomie-Zentren in Deutschland zu optimieren und dabei insbesondere die personell schwächer besetzten Zeitabschnitte und die zeitlichen Abläufe bei der Lysetherapie in den Fokus zu nehmen.

Diagnostik und Therapie von VHF-Patienten im Grenzgebiet von Neurologie und Kardiologie

Ein besonders hohes Risiko für einen Verschluss der großen hirnversorgenden Gefäße weisen Patienten mit VHF und konkomitanten weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Im Deutschen Schlaganfall-Register für Thrombektomie litten 42% der Patienten unter VHF [56]. Das Schlaganfall-Risiko für VHF-Patienten ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren ist dagegen gering (<1% pro Jahr) und eine medikamentöse Schlaganfallprophylaxe gemäß Leitlinie wird entsprechend in dieser Kohorte nicht empfohlen [6]. Über die Prävalenz von klinisch stummen zerebralen Ischämien ist in dieser Patientengruppe jedoch wenig bekannt. Im Rahmen einer Analyse von prospektiv erhobenen Daten aus drei Studienzentren in Deutschland und Österreich haben wir daher zerebrale MRT-Untersuchungen von 175 VHF-Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren verglichen (siehe Arbeit 2.2.1). Die Prävalenz von klinisch stummen zerebralen Ischämien (bildmorphologisch überwiegend vereinbar mit einer

embolischen Infarktgenese) unterschied sich dabei nicht zwischen VHF-Patienten mit und ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (8% vs. 8%) [61]. Eine Alters- und Geschlechtsgematchte Kohorte von 37 Sportlern ohne bekanntes VHF wiesen dagegen keine klinisch stummen Ischämien auf [61]. Andere Studien mit vergleichbaren Fallzahlen berichten über klinisch stumme zerebrale Ischämien in 3 bis 12% in VHF-Patienten mit einem CHA2DS2-VASc-score von 0 [74, 75].

Die klinische Signifikanz solcher klinisch inapparenter Läsionen bleibt bislang unklar. In 1.227 VHF-Patienten mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren war das Auftreten von neuen und überwiegend klinisch stummen zerebralen Ischämien in 5,5% der Patienten (über einen Zeitraum von 2 Jahren) mit dem Auftreten von kognitiven Defiziten assoziiert [79]. Zudem weist eine Studie an 400 VHF-Patienten auf ein erhöhtes Risiko für einen manifesten ischämischen Schlaganfall bei Bestehen von klinisch stummen zerebralen Ischämien hin [78]. Ob eine MRT-Screening und der Beginn einer oralen Antikoagulation bei MRT-detektierten klinisch stummen Ischämien (äquivalent wie bei Auftreten einer klinisch manifesten transitorischen ischämischen Attacke oder eines symptomatischen ischämischen Schlaganfalls) gerechtfertigt wäre, bedarf der Klärung durch weitere prospektive Studien.

Neben zerebralen Ischämien sind auch Marklagergliosen („white matter hyperintensities“, WMH) und zerebrale Mikroblutungen (CMB) mit einem höheren Risiko für ischämische Schlaganfälle und kognitive Defizite assoziiert [62,63]. In unserer Kohorte unterschied sich die Prävalenz von WMH und CMB nicht statistisch signifikant zwischen VHF-Patienten mit und ohne weitere Risikofaktoren (49% vs. 40% WMH bzw. 25% vs. 13% CMB) [61]. Die Prävalenzen für WMH und CMB lagen dabei deutlich niedriger als in einer MRT-Kohorte von 1.737 VHF-Patienten mit einem ausgeprägteren kardiovaskulären Risikoprofil (99% WMH und 22% CMB) [80]. In dieser großen Querschnitts-Kohorte war das Bestehen von klinisch stummen zerebralen Ischämien, ein hohes Infarktvolume wie auch ein hohes WMH-Volumen, nicht aber die Prävalenz oder das Volumen von CMB mit kognitiven Defiziten assoziiert [80].

Eine therapeutische Option bei symptomatischem VHF ist die linksatriale Katheterablation zur Reduktion der Vorhofflimmerlast bzw. der Symptomreduktion. Im Langzeitverlauf nach linksatrialer Katheterablation wurde auch über ein reduziertes Risiko für Demenzen (vergleichbar mit dem Demenz-Risiko von Nicht-VHF-Patienten) berichtet [78, 79]. Eine Meta-Analyse wies zudem auf ein reduziertes Schlaganfallrisiko nach Katheterablation hin [30]. Im Rahmen der MACPAF-Studie, einem kardiologisch-neurologischen Kooperationsprojekt, verglichen wir randomisiert zwei Kathetersysteme in Bezug auf Effektivität und mittels serieller MRT-Untersuchungen in Bezug auf die Sicherheit hinsichtlich zerebraler Ischämien [31]. Wie eingangs berichtet, hatte sich der HD Mesh Ablator® (Radio-Frequenz-Energie) gegenüber dem Arctic Front® (Kälte-Energie) im primären Endpunkt, dem Erreichen eines „exit-blocks“ aller Pulmonalvenen, als unterlegen erwiesen [20]. Die Ergebnisse der Nachbeobachtung von 37 Patienten (siehe Arbeit unter 2.2.2) unter Verwendung eines implantierten EKG-Rekorder (Reveal XT®, Medtronic Inc.) zeigten jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des verwendeten Katheters in Bezug auf einen anhaltenden Sinusrhythmus (33% vs. 41%). Insgesamt war die Erfolgsquote unter Verwendung einer kontinuierlichen EKG-Überwachung mit 38% Patienten in anhaltendem SR vergleichsweise niedrig und weist auf die Notwendigkeit einer intensiven Nachbeobachtung nach Ablation hin. Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien sind aufgrund der großen Heterogenität in den Studiendesigns (Definition eines VHF-Rezidivs, verwendete Katheter, Modus der EKG-Überwachung) eingeschränkt. In der MACPAF-Studie war ein VHF-Rezidiv als absolute Arrhythmie ohne P-Wellen mit einer Dauer von > 30 Sekunden definiert [64]. Studien mit vergleichbarer Definition eines VHF-Rezidivs berichten über Erfolgsquoten von 43% mittels eines implantierten Loop-Rekorders bzw. 48 bis 56% unter Verwendung von mehrtägigen Langzeit-EKGs innerhalb eines Jahres nach einer einmaligen Ablation mittels Radiofrequenz-Energie oder Kälte-Energie [81, 82]. Andere Studien verwendeten abweichende Definitionen (z. B. Episodendauer ≥ 6 Minuten), welche höhere Erfolgsquoten von 66% nach einem Jahr auch unter Verwendung eines implantierten EKG-Rekorders erklären könnten [85]. Zudem beobachteten wir in der MACPAF-

Studie mit den verwendeten Ballon- bzw. Korbchen-basierten Kathetern der ersten Generation ein vierfach erhöhtes VHF-Rezidiv-Risiko bei Bestehen eines gemeinsamen linksseitigen Pulmonalvenen-Ostiums, einer anatomischen Normvariante [64]. Eine solche Assoziation fand sich in den neueren Studien unter Verwendung von Zweit-Generations Kathetern nicht mehr [86].

Die Verwendung eines implantierten EKG-Rekorders erlaubte neben der sichereren Detektion von VHF die Bestimmung der VHF-Last. Im Rahmen der MACPAF-Studie konnten wir eine Reduktion der VHF-Last einhergehend mit einer deutlichen Linderung der VHF-Symptomatik nach einem Jahr aufzeigen, vereinbar mit anderen Studien [83]. Der implantierte EKG-Rekorder erforderte dabei jedoch eine genaue Überprüfung der automatisch detektierten Episoden: nur etwa 60% der erkannten Episoden konnte als VHF verifiziert werden, während von Maj et al. sogar über 60% falsch-positive Erkennungen berichtet [85]. Dies schränkt die Nutzbarkeit solcher Geräte deutlich ein, da ein hoher personeller Zeitaufwand von Nöten ist: im Median waren 15 [IQR 6 – 63] EKGs je Patient und Visite zu sichten.

Sekundärer Endpunkt der MACPAF-Studie war die neurokognitive Funktion nach PVI, nachdem Knecht et al. über neurokognitive Defizite nach Katheterablation in VHF-Patienten berichtet hatte [36]. Klinisch stumme zerebrale Ischämien, welche in 44% der MACPAF-Patienten beobachtet wurden [37], wären dabei ein möglicher ursächlicher Faktor. In der MACPAF-Studie konnten wir hier jedoch keine Assoziation mit neurokognitiven Defiziten in Patienten mit und ohne post-ablationalen ischämischen Läsionen nachweisen [37]. Aufgrund von irregulären kardialen Kontraktionen im Rahmen von VHF-assoziierter erhöhter R-R-Variabilität könnte bei Patienten mit einer höheren VHF-Last die resultierende zerebrale Hypoperfusion ausgeprägter sein und häufiger zu kognitiven Defizite führen [87]. Letzteres postulierten auch Chen et al., welche kognitive Defizite in Patienten mit permanentem, nicht aber mit paroxysmalem Vorhofflimmern berichteten [42]. Im Rahmen der Arbeiten unter 2.2.2 und 2.2.3 korrelierten wir die neuropsychologischen Testungen vor und 180 Tage nach Ablation mit dem Auftreten von

VHF-Rezidiven und der detektierten VHF-Last. Dabei konnten wir in den getesteten Domänen (Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Kurzzeitgedächtnis, verbales und non-verbales Lernen sowie logisches Denken) keine statistisch signifikanten Veränderungen bei Patienten mit oder ohne VHF-Rezidiv beobachten. Auch eine höhere VHF-Last (<0,5% vs. > 0,5%) führte nicht zu einem schlechteren neurokognitiven Ergebnis. Einschränkend muss hier jedoch die geringe Fallzahl aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs wie auch die durchweg geringe VHF-Last nach der Ablation in Feld geführt werden. Dennoch konnten kürzlich auch Bonnesen et al. keinen Zusammenhang zwischen VHF-Last und neurokognitiver Funktion in 339 VHF-Patienten mit implantiertem EKG-Monitor feststellen [87]. Diese Studie war auch aufgrund der ebenfalls geringen VHF-Last vergleichbar mit unseren Ergebnissen, Rückschlüsse auf Patienten mit einer höheren VHF-Last sind daher nicht möglich. Dagegen zeigten neuere Studien an größeren Patientenkohorten ein reduziertes Demenzrisiko nach Ablation im Vergleich zu rein medikamentöser Therapie bei VHF auf [78, 86 - 88]. Ob eine höhere VHF-Last mit möglicherweise damit einhergehender zerebraler Minderperfusion, zerebrale Ischämien oder entzündliche Prozesse der wesentliche Treiber kognitiver Defizite in nicht-abladierten VHF-Patienten ist, sollte Thema zukünftiger Studien sein.

Zerebrale Ischämien und VHF bei Marathonläufern

Schwere neurologische Ereignisse wie ischämische Schlaganfälle oder kardiologische Komplikationen nach intensivem Ausdauersport wie einem Marathonlauf sind Raritäten [53,54,91]. Der vorteilhafte Effekt von regelmäßiger körperlicher Bewegung ist für die kardiovaskuläre Gesundheit unbestritten [45,92]. Dennoch haben Berichte von kardialen Umbauprozessen in Ausdauersportlern mit hohen Trainingsintensitäten und -dauer für Beunruhigung gesorgt – gibt es ein “zu viel des Guten” [93,94]? Entgegen unserer ursprünglichen Erwartung [95] fanden wir keine Häufung von VHF (n=1/108, 1%) in der *Berlin beat of running study* [71]. Auch trat während der einjährigen Nachbeobachtungzeit der Studie

kein weiterer Fall von VHF auf [71]. Ein erhöhtes Risiko für VHF in Ausdauersportlern ist wiederholt berichtet worden und eine U-förmige Dosis-Wirkungskurve für intensives Ausdauer-Training und VHF-Risiko wird propagiert [50–52,96]. Mögliche Mechanismen, die diskutiert werden, sind unter anderem eine vermehrte autonome Aktivität, Vorhofdilatation und -fibrose wie auch rasche Verschiebungen zwischen Sympathikus- und Vagusaktivität [97]. In der *Berlin beat of running study* fanden sich jedoch während eines Marathonlaufs in 17% der Athleten transiente pathologische EKG-Veränderungen (v.a. ST-T-Streckenveränderungen und selbstlimitierende ventrikuläre Tachykardien) und in ebenfalls 17% transient erhöhte kardiale Biomarker (hsTnT $\geq 50\text{ng/l}$) [71]. Dabei korrelierte das Auftreten von ST-T-Streckenveränderungen (7,5% der Athleten) nicht aber das Auftreten von Arrhythmien signifikant mit einem hsTnT $\geq 50\text{ng/l}$ [71]. Studien mit EKG-Aufzeichnungen während intensivem Ausdauersport sind weiterhin rar. Vier kleinere Studien (n= 20 bis 37) berichteten über ventrikuläre Arrhythmien in 0% sowie VHF in 0% bis 4% der Athleten während eines Ausdauersport-Ereignisses (30 bis 42km Ausdauerlauf, bzw. Ski-Marathon) [98–101]. ST-T-Streckenveränderungen wurden dabei nur in einer der Studien (Luurila et al.) in 8% der Athleten während eines Ski Marathons berichtet [100]. Trotz der unerwartet hohen Frequenz pathologischer EKG-Veränderungen trat in keinem der Läufer der *Berlin beat of running study* ein kardiales Ereignis während der einjährigen Nachbeobachtungzeit auf [71]. Auch fanden sich in keinem der zehn zusätzlich mittels kardialer MRT untersuchten Athleten mit ST-T-Streckenveränderungen und/ oder hsTnT Erhöhung Zeichen einer myokardialen Fibrose [71]. Eine Studie mit 20 Marathonläufern hatte ebenfalls keine Zeichen einer myokardialen Fibrose, jedoch ein transientes kardiales Ödem in 85% der Athleten, ohne Assoziation mit erhöhten kardialen Biomarkern, beobachtet [102]. Da in der *Berlin beat of running study* eine ergänzende kardiale MRT nur in einem kleinen Teil der Läufer mit pathologischen Befunden erfolgte und auch mit deutlicher zeitlicher Verzögerung stattfand, können wir keine Aussage zu einem möglichen transienten kardialen Ödem machen [68]. Auch das Fehlen einer kardialen Echokardiographie ist eine Limitation der *Berlin beat of running study*.

Erhöhte kardiale Biomarker im Zuge von intensivem Ausdauersport wie Marathonläufen sind mittlerweile häufig beschrieben worden [103]. Wie auch in der *Berlin beat of running study* beobachtet sind diese üblicherweise innerhalb von wenigen Tagen reversibel. Besonders hohe Werte werden in jungen männlichen Marathonläufern mit einem höheren BMI beobachtet [103]. In der *Berlin beat of running study* hatten Alter, Geschlecht und BMI jedoch keinen Einfluss auf erhöhte hsTnT Werte. Wie auch durch die in der *Berlin beat of running study* beobachtete Assoziation von erhöhtem hsTnT mit ST-T-Streckenveränderungen gestützt, werden diese erhöhten Biomarker als Zeichen kardialen Stresses gewertet. Ab welchem Level oder welcher Frequenz von solch transienten Stressreaktionen es möglicherweise zu den beschriebenen kardialen Umbauprozessen kommt und damit auch zu einem höheren Risiko von VHF, sollte Gegenstand weiterer Studien sein.

Im Rahmen zerebralen MRT-Diagnostik der *Berlin beat of running study* fand sich eine singuläre akute zerebrale ischämische Läsion im Zuge des Marathons in einem der Läufer (1%) [68]. Eine abschließende ätiologische Zuordnung war bei dem betroffenen 43 Jahre alten Marathonläufer ohne bekannte kardiale Risikofaktoren nicht möglich, die punktförmige Läsion verblieb „kryptogen“ [68]. Einzig eine kurze Phase einer aberrant übergeleiteten atrialen Tachykardie im Sinne eines möglichen nächtlichen „vagalen“ VHF blieb nach ausführlicher Diagnostik als potentielle Ursache im Raum [68]. Eine weitere Beobachtung der *Berlin beat of running study* war ein akuter aber auch transienter Anstieg der Anzahl von apoptotischen endothelialen Mikropartikeln unmittelbar nach dem Marathonlauf [104]. Apoptotische endotheliale Mikropartikel sind ein Marker für akuten Endothelschaden und unabhängig mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert [105]. Ein Anstieg dieser Marker deutet daher auf einen prothrombotischen Zustand hin, eine weitere Ursache zerebraler Ischämien.

Eine substantielle WMH Last (Age-Related White Matter Changes Scale ≥ 4) fand sich in 15% der im Median 48 Jahre alten Ausdauersportlern und unterschied sich nicht signifikant von der Häufigkeit in der Kontrollgruppe [68]. Eine Assoziation von Trainingsintensitäten mit höheren

WMH Last fand sich ebenfalls nicht, so dass kein Hinweis auf eine Trainings-assoziierte Genese besteht [68]. Eine nicht-altersgerecht hohe Last von WMH ist sonst bei Sportlern mit Sport-assoziierten Gehirnerschütterungen nicht aber bei Sportlern mit einer vergleichbaren (ca. 10jährigen) Trainingshistorie ohne Sport-assoziierten Gehirnerschütterungen beschrieben worden [106]. Aufgrund des jungen Alters der in dieser Studie eingeschlossenen Athleten (im Mittel 20 Jahre) ist jedoch ein Vergleich mit der Prävalenz der *Berlin beat of running study* Probanden nicht möglich und weitere Daten zur WMH-Last in älteren Sportlern ohne Sport-assoziierten Gehirnerschütterungen fehlen bis dato.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift wurden eigene Arbeiten, die sich mit der Schlaganfallversorgung in Deutschland sowie mit VHF als Schlaganfall-Risikofaktor befassen, diskutiert. Die interdisziplinäre Kooperation verschiedener Fachrichtungen wie der Neurologie, Neuroradiologie, Kardiologie und Sportmedizin lagen dabei ebenfalls im Fokus und die vorgestellten Kooperationsprojekte sollen die Notwendigkeit einer engen Zusammenarbeit zur Optimierung der Patientenversorgung unterstreichen.

Im Rahmen der berichteten Arbeiten konnten wir zeigen, dass intra-hospitale Therapiezeiten wie die DTG-Zeit insbesondere bei Patienten, die direkt in Thrombektomiezentren eingeliefert werden, einen relevanten Einfluss auf das funktionelle Ergebnis nach einem Schlaganfall haben. Diese Therapiezeiten sind eine beeinflussbare Größe in der Schlaganfallversorgung, deren Optimierung perspektivisch eine weitere Verbesserung der Prognose von Schlaganfallpatienten ermöglichen kann. Ein besonderer Fokus sollte dabei nach unseren Ergebnissen auf den zeitlichen Abläufen während personell schwach besetzter Zeiten (am Wochenende und nachts) wie auch bei der Lysetherapie liegen. Hier ist eine gute Zusammenarbeit von Neurologen und Neuroradiologen von Nöten. In einer neurologisch-kardiologischen Kooperation konnten wir zeigen, dass die Prävalenz von klinisch stummen zerebralen Ischämien bei VHF-Patienten mit und ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren vergleichbar sind. Weitere Studien sind erforderlich um zu untersuchen, ob diese klinisch stummen zerebralen Ischämien in der Entscheidungsfindung zur medikamentösen Schlaganfallprophylaxe den klinisch manifesten Schlaganfällen gleichzusetzen sind. Ebenfalls eine neurologisch-kardiologische Gemeinschaftsarbeit war die MACPAF-Studie. Das hier vorgestellte wesentliche Ergebnis dieser Studie war die verhältnismäßig hohe VHF-Detektionsrate innerhalb eines Jahres nach einer einmaligen Pulmonalvenenisolation unter Verwendung eines implantierten EKG-Rekorders. Auch konnten wir berichten, dass weder VHF-Rezidive *per se* noch die VHF-Last einen signifikanten Einfluss auf die neurokognitive Funktion hatten. Im Rahmen der *Berlin beat*

of running study beobachten wir gemeinsam mit Sportmedizinern und Kardiologen eine niedrige Rate von VHF während eines Marathonlaufes. Wir fanden jedoch eine verhältnismäßig hohe Anzahl von anderen EKG-Veränderungen wie ventrikuläre Tachykardien und ST-T-Streckenveränderungen, die gemeinsam mit hsTnT-Erhöhungen für eine relevante kardiale Stressreaktion insbesondere bei älteren Marathonläufern sprechen. Diese könnten ebenso wie erhöhte Marker endothelialer Schädigung Teil eines pathophysiologischen Modells für kardiale Umbauprozesse mit nachfolgend erhöhtem Risiko für VHF sein. Dieselben oder ähnliche Mechanismen könnten für die ebenfalls beobachtete singuläre zerebrale akut-ischämische Läsion in zeitlicher Nähe zu dem Marathonlauf verantwortlich sein.

Mit den vorgestellten Arbeiten dieser Habilitationsschrift können Risikogruppen für die ischämische Schlaganfälle und VHF besser identifiziert werden, um eine individuelle (medikamentöse) Prävention zu ermöglichen. Zudem können Patienten genauer über die Risiken und Chancen von Katheterablationen wie auch über die Risiken von hochintensiven sportlichen Aktivitäten wie Marathonläufen aufgeklärt werden. Mit der DTG-Zeit wurde eine beeinflussbare Größe in der Behandlung von Schlaganfallpatienten aufgezeigt und konkrete Ansätze benannt um das funktionelle Ergebnis nach Schlaganfällen zu optimieren. Die vorgestellten Arbeiten sind zudem Grundlage für zukünftige wissenschaftliche Untersuchungen.

7. Literaturangaben

- [1] Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. 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;20:1–26. doi:10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- [2] Hankey GJ. Stroke. *Lancet* 2017;389:641–54. doi:10.1016/S0140-6736(16)30962-X.
- [3] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik n.d. [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Erg
ebnis&levelid=1655711112556&acceptscookies=false#abreadcrumb](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Erg%20ergebnis&levelid=1655711112556&acceptscookies=false#abreadcrumb) (accessed June 20, 2022).
- [4] Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke* 2020;51:2418–27. doi:10.1161/STROKEAHA.120.029606.
- [5] Perera KS, Vanassche T, Bosch J, Swaminathan B, Mundl H, Giruparajah M, et al. Global Survey of the Frequency of Atrial Fibrillation-Associated Stroke: Embolic Stroke of Undetermined Source Global Registry. *Stroke* 2016;47:2197–202. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013378.
- [6] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Bax JJ, Boriani G, Dan GA, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373–498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- [7] Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack; A guideline from the American Heart Association/American Stroke

- Association. *Stroke* 2021;52:E364–467. doi:10.1161/STR.0000000000000375.
- [8] Wang L, Ze F, Li J, Mi L, Han B, Niu H, et al. Trends of global burden of atrial fibrillation/flutter from Global Burden of Disease Study 2017. *Heart* 2021;107:881–7. doi:10.1136/heartjnl-2020-317656.
- [9] Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Hear J* 2013;34:2746–51. doi:10.1093/eurheartj/eh280.
- [10] Sussman M, Menzin J, Lin I, Kwong WJ, Munsell M, Friedman M, et al. Impact of atrial fibrillation on stroke-related healthcare costs. *J Am Hear Assoc* 2013;2:e000479. doi:10.1161/JAHA.113.000479.
- [11] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, 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:E344–418. doi:10.1161/STR.0000000000000211.
- [12] Fiebach J, Jansen O, Schellinger P, Knauth M, Hartmann M, Heiland S, et al. Comparison of CT with diffusion-weighted MRI in patients with hyperacute stroke. *Neuroradiology* 2001;43:628–32. doi:10.1007/s002340100542.
- [13] Benameur K, Bykowski JL, Luby M, Warach S, Latour LL. Higher Prevalence of Cortical Lesions Observed in Patients with Acute Stroke Using High-Resolution Diffusion-Weighted Imaging. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1987–9.
- [14] Joundi RA, Smith EE, Yu AXY, Rashid M, Fang J, Kapral MK. Temporal Trends in Case Fatality, Discharge Destination, and Admission to Long-term Care After Acute Stroke. *Neurology* 2021;96:e2037–47. doi:10.1212/WNL.00000000000011791.
- [15] Waziry R, Heshmatollah A, Bos D, Chibnik LB, Ikram MA, Hofman A, et al. Time Trends

- in Survival Following First Hemorrhagic or Ischemic Stroke Between 1991 and 2015 in the Rotterdam Study. *Stroke* 2020;51:824–9. doi:10.1161/STROKEAHA.119.027198.
- [16] Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin* 2016;34:255–68. doi:10.1016/j.ccl.2015.12.002.
- [17] Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol* 2021;41:348–64. doi:10.1055/s-0041-1726332.
- [18] Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with Atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Intern Me* 2013;158:338–46. doi:10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.
- [19] Azeem F, Durrani R, Zerna C, Smith EE. Silent brain infarctions and cognition decline: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2020;267:502–12. doi:10.1007/s00415-019-09534-3.
- [20] Koch L, Haeusler K, Herm J, Safak E, Fischer R, Malzahn U, et al. Mesh ablator vs. cryoballoon pulmonary vein ablation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: results of the MACPAF study. *Europace* 2012;14:1441–9. doi:10.1093/europace/eus084.
- [21] Wittkamp FHM, Derksen R, Wever EFD, Simmers TA, Boersma LVA, Voncken EPA, et al. Technique of pulmonary vein isolation by catheter ablation. *Neth Hear J* 2002;10:241–4.
- [22] Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest among Patients with Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*, vol. 321, American Medical Association; 2019, p. 1261–74. doi:10.1001/jama.2019.0693.
- [23] Arbelo E, Brugada J, Blomström-Lundqvist C, Laroche C, Kautzner J, Pokushalov E, et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: Inhospital

- and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Hear J* 2017;38:1303–16. doi:10.1093/eurheartj/ehw564.
- [24] Schmidt B, Brugada J, Arbelo E, Laroche C, Bayramova S, Bertini M, et al. Ablation strategies for different types of atrial fibrillation in Europe: Results of the ESC-EORP EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term registry. *Europace* 2020;22:558–66. doi:10.1093/europace/euz318.
- [25] Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: The DECAAF study. *JAMA* 2014;311:498–506. doi:10.1001/jama.2014.3.
- [26] Costa FM, Ferreira AM, Oliveira S, Santos PG, Durazzo A, Carmo P, et al. Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation. *Int J Cardiol* 2015;184:56–61. doi:10.1016/j.ijcard.2015.01.060.
- [27] D’Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, Di Biase L, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167:1984–9. doi:10.1016/j.ijcard.2012.05.008.
- [28] Kapa S, Epstein AE, Callans DJ, Garcia FC, Lin D, Bala R, et al. Assessing arrhythmia burden after catheter ablation of atrial fibrillation using an implantable loop recorder: the ABACUS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:875–81. doi:10.1111/jce.12141.
- [29] Haeusler KG, Koch L, Ueberreiter J, Coban N, Safak E, Kunze C, et al. Safety and reliability of the insertable Reveal XT recorder in patients undergoing 3 Tesla brain magnetic resonance imaging. *Hear Rhythm* 2011;8:373–6. doi:10.1016/j.hrthm.2010.11.008.

- [30] Saglietto A, De Ponti R, Di Biase L, Matta M, Gaita F, Romero J, et al. Impact of atrial fibrillation catheter ablation on mortality, stroke, and heart failure hospitalizations: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:1040–7. doi:10.1111/jce.14429.
- [31] Haeusler KG, Koch L, Ueberreiter J, Endres M, Schultheiss H-P, Heuschmann PU, et al. Stroke risk associated with balloon based catheter ablation for atrial fibrillation: Rationale and design of the MACPAF Study. *BMC Neurol* 2010;10:63. doi:10.1186/1471-2377-10-63.
- [32] Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:265–70. doi:10.1161/STROKEAHA.111.627067.
- [33] Haeusler KG, Tebbe U, Willems S, Sprenger C, Kirchhof P, Endres M. Neurologische Komplikationen nach linksatrialer Katheterablation bei Vorhofflimmern. *Nervenarzt* 2012;11:830–5. doi:10.1055/s-0038-1628229.
- [34] Medi C, Evered L, Silbert B, Teh A, Halloran K, Morton J, et al. Subtle post-procedural cognitive dysfunction after atrial fibrillation ablation. *JACC* 2013;62:531–9. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.073.
- [35] Zhang J, Xia S-J, Du X, Jiang C, Lai Y-W, Wang Y-F, et al. Incidence and risk factors of post-operative cognitive decline after ablation for atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2021;21:341. doi:10.1186/s12872-021-02139-7.
- [36] Schwarz N, Kuniss M, Nedelmann M, Kaps M, Bachmann G, Neumann T, et al. Neuropsychological decline after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010;7:1761–7. doi:10.1016/j.hrthm.2010.07.035.
- [37] Herm J, Fiebach JB, Koch L, Kopp UA, Kunze C, Wollboldt C, et al. Neuropsychological effects of MRI-detected brain lesions after left atrial catheter ablation for atrial fibrillation: long-term results of the MACPAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:843–50. doi:10.1161/CIRCEP.113.000174.

- [38] Herm J. „Zerebrale Ischämien im Zuge einer Pulmonalvenenisolation bei symptomatischem paroxysmalen Vorhofflimmern - Ergebnisse einer prospektiven monozentrischen randomisierten Studie“. Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2014. doi:<http://dx.doi.org/10.17169/refubium-11448>.
- [39] Rydén L, Zettergren A, Seidu NM, Guo X, Kern S, Blennow K, et al. Atrial fibrillation increases the risk of dementia amongst older adults even in the absence of stroke. *J Int Med* 2019;286:101–10. doi:10.1111/joim.12902.
- [40] Dublin S, Anderson ML, Haneuse SJ, Heckbert SR, Crane PK, Breitner JCS, et al. Atrial fibrillation and risk of dementia: A prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1369–75. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03508.x.
- [41] Steinberg BA, Li Z, O'Brien EC, Pritchard J, Chew DS, Bunch TJ, et al. Atrial fibrillation burden and heart failure: Data from 39,710 individuals with cardiac implanted electronic devices. *Heart Rhythm* 2021;18:709–16. doi:10.1016/j.hrthm.2021.01.021.
- [42] Chen LY, Agarwal SK, Norby FL, Gottesman RF, Loehr LR, Soliman EZ, et al. Persistent but not Paroxysmal Atrial Fibrillation Is Independently Associated With Lower Cognitive Function. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1379–80. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.064.
- [43] Chakravarty EF, Hubert HB, Lingala VB, Fries JF. Reduced disability and mortality among aging runners: a 21-year longitudinal study. *Arch Intern Med* 2008;168:1638–46. doi:10.1001/archinte.168.15.1638.
- [44] Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington De Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: A detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;175:959–67. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0533.
- [45] Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee I-M. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007;116:2110–8.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729939.

- [46] Harmon KG, Drezner JA, Wilson MG, Sharma S. Incidence of sudden cardiac death in athletes: A state-of-the-art review. *Heart* 2014;100:1227–34. doi:10.1136/heartjnl-2014-093872.rep.
- [47] Sharma S, Merghani A, Mont L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Hear J* 2015;36:1445–53. doi:10.1093/eurheartj/ehv090.
- [48] Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif J-C, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation* 2011;123:13–22. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938282.
- [49] Guasch E, Benito B, Qi X, Cifelli C, Naud P, Shi Y, et al. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: Demonstration and mechanistic exploration in an animal model. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:68–77. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.091.
- [50] Drca N, Wolk A, Jensen-Urstad M, Larsson SC. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. *Heart* 2014;100:1037–42. doi:10.1136/heartjnl-2013-305304.
- [51] Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, García-Morán E, et al. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: A case-control study. *Int J Cardiol* 2006;108:332–7. doi:10.1016/j.ijcard.2005.05.020.
- [52] Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace* 2009;11:1156–9. doi:10.1093/europace/eup197.
- [53] Ganesalingam J, Jenkins IH, Vaughan J. Running out of brain. *J Sport Med Phys Fitness* 2014;54:370–2.
- [54] Sellmann T, Noetges P. [Neurological deterioration following a marathon - atypical

- manifestation of basilar artery occlusion]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010;45:708–11. doi:10.1055/s-0030-1268872.
- [55] Koh SXT, Lee JKW. S100B as a marker for brain damage and blood-brain barrier disruption following exercise. *Sport Med* 2014;44:369–85. doi:10.1007/s40279-013-0119-9.
- [56] Herm J, Schlemm L, Siebert E, Bohner G, Alegiani AC, Petzold GC, et al. How do treatment times impact on functional outcome in stroke patients undergoing thrombectomy in Germany? Results from the German Stroke Registry. *Int J Stroke* 2021;16:953–61. doi:10.1177/1747493020985260.
- [57] Weijs B, Pisters R, Nieuwlaat R, Breithardt G, Le Heuzey JY, Vardas PE, et al. Idiopathic atrial fibrillation revisited in a large longitudinal clinical cohort. *Europace* 2012;14:184–90. doi:10.1093/europace/eur379.
- [58] Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, et al. Lone atrial fibrillation: Does it exist? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1715–23. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.023.
- [59] Kloosterman M, Oldgren J, Conen D, Wong JA, Connolly SJ, Avezum A, et al. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation in patients without traditional risk factors: An RE-LY AF registry analysis. *Europace* 2020;22:870–7. doi:10.1093/europace/euz360.
- [60] Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Van Gelder IC. New risk factors for atrial fibrillation: Causes of “not-so-lone atrial fibrillation.” *Europace* 2008;10:668–73. doi:10.1093/europace/eun124.
- [61] Herm J, Schurig J, Martinek MR, Höltingen R, Schirdewan A, Kirchhof P, et al. MRI-detected brain lesions in AF patients without further stroke risk factors undergoing ablation - a retrospective analysis of prospective studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19:58. doi:10.1186/s12872-019-1035-1.

- [62] Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts. *Stroke* 2013;44:995–1001. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000038.
- [63] Charidimou A, Shams S, Romero JR, Ding J, Veltkamp R, Horstmann S, 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;13:454–68. doi:10.1177/1747493017751931.
- [64] Schirdewan A, Herm J, Roser M, Landmesser U, Endres M, Koch L, et al. Loop Recorder Detected High Rate of Atrial Fibrillation Recurrence after a Single Balloon- or Basket-Based Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results of the MACPAF Study. *Front Cardiovasc Med* 2017;4:4. doi:10.3389/fcvm.2017.00004.
- [65] Herm J, Schirdewan A, Koch L, Wutzler A, Fiebach JB, Endres M, et al. Impact of atrial fibrillation burden on cognitive function after left atrial ablation – Results of the MACPAF study: Atrial fibrillation burden and cognitive function. *J Clin Neurosci* 2020;73:168–72. doi:10.1016/j.jocn.2019.12.030.
- [66] Schwabe K, Schwellnus M, Derman W, Swanevelder S, Jordaan E. Medical complications and deaths in 21 and 56 km road race runners: a 4-year prospective study in 65 865 runners--SAFER study I. *Br J Sport Med* 2014;48:912–8. doi:10.1136/bjsports-2014-093470.
- [67] Otto M, Holthusen S, Bahn E, Söhnchen N, Wiltfang J, Geese R, et al. Boxing and running lead to a rise in serum levels of S-100B protein. *Int J Sports Med* 2000;21:551–5. doi:10.1055/s-2000-8480.
- [68] Herm J, Haeusler KG, Kunze C, Krüll M, Brechtel L, Lock J, et al. MRI Brain Changes after Marathon Running: Results of the Berlin Beat of Running Study. *Int J Sport Med*

- 2019;40:856–62. doi:10.1055/a-0958-9548.
- [69] Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;32:1318–22. doi:10.1161/01.STR.32.6.1318.
- [70] Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3666. doi:10.1136/bmj.c3666.
- [71] Herm J, Töpper A, Wutzler A, Kunze C, Krüll M, Brechtel L, et al. Frequency of exercise-induced ST-T-segment deviations and cardiac arrhythmias in recreational endurance athletes during a marathon race: results of the prospective observational Berlin Beat of Running study. *BMJ Open* 2017;7:e015798. doi:10.1136/bmjopen-2016-015798.
- [72] Jahan R, Saver JL, Schwamm LH, Fonarow GC, Liang L, Matsouaka RA, et al. Association Between Time to Treatment With Endovascular Reperfusion Therapy and Outcomes in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated in Clinical Practice. *JAMA* 2019;322:252–63. doi:10.1001/jama.2019.8286.
- [73] Feil K, Rémi J, Küpper C, Herzberg M, Dorn F, Kunz WG, et al. Drip and ship for mechanical thrombectomy within the Neurovascular Network of Southwest Bavaria. *Neurology* 2020;94:e453–63. doi:10.1212/WNL.00000000000008753.
- [74] Kuhrij LS, Wouters MWJM, van den Berg-Vos RM, de Leeuw FE, Nederkoorn PJ. The Dutch Acute Stroke Audit: Benchmarking acute stroke care in the Netherlands. *Eur Stroke J* 2018;3:361–8. doi:10.1177/2396987318787695.
- [75] Mueller-Kronast NH, Zaidat OO, Froehler MT, Jahan R, Aziz-Sultan MA, Klucznik RP, et al. Systematic evaluation of patients treated with neurothrombectomy devices for acute ischemic stroke primary results of the STRATIS registry. *Stroke* 2017;48:2760–8. doi:10.1161/STROKEAHA.117.016456.

- [76] Menon BK, Xu H, Cox M, Saver JL, Goyal M, Peterson E, et al. Components and Trends in Door to Treatment Times for Endovascular Therapy in Get With The Guidelines-Stroke Hospitals. *Circulation* 2019;139:169–79. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036701.
- [77] Steiner F, Meyre PB, Aeschbacher S, Coslovsky M, Sinnecker T, Blum MR, et al. Association of the CHA2D(S2)-VASc Score and Its Components With Overt and Silent Ischemic Brain Lesions in Patients With Atrial Fibrillation. *Front Neurol* 2021;11:609234. doi:10.3389/fneur.2020.609234.
- [78] Cha M-J, Park HE, Lee M-H, Cho Y, Choi E-K, Oh S. Prevalence of and risk factors for silent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation as determined by brain magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2014;113:655–61. doi:10.1016/j.amjcard.2013.11.011.
- [79] Kühne M, Krisai P, Coslovsky M, Rodondi N, Müller A, Beer JH, et al. Silent brain infarcts impact on cognitive function in atrial fibrillation. *Eur Hear J* 2022;43:2127–35. doi:10.1093/eurheartj/ehac020.
- [80] Conen D, Rodondi N, Müller A, Beer JH, Ammann P, Moschovitis G, et al. Relationships of Overt and Silent Brain Lesions With Cognitive Function in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:989–99. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.039.
- [81] Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:839–45. doi:10.1111/j.1540-8167.2011.02035.x.
- [82] Bodagh N, Yap R, Kotadia I, Sim I, Bhalla A, Somerville P, et al. Impact of catheter ablation versus medical therapy on cognitive function in atrial fibrillation: a systematic review. *J Interv Card Electrophysiol* 2022;65:271–86. doi:10.1007/s10840-022-01196-y.
- [83] Pedrote A, Arana-Rueda E, García-Riesco L, Sánchez-Brotóns J, Durán-Guerrero M, Gómez-Pulido F, et al. Paroxysmal atrial fibrillation burden before and after pulmonary

- veins isolation: an observational study through a subcutaneous leadless cardiac monitor. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:1075–82. doi:10.1111/jce.12190.
- [84] Knecht S, Sticherling C, von Felten S, Conen D, Schaer B, Ammann P, et al. Long-term comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of paroxysmal atrial fibrillation: A propensity score matched analysis. *Int J Cardiol* 2014;176:645–50. doi:10.1016/j.ijcard.2014.06.038.
- [85] Maj R, De Ceglia S, Piazzini E, Pozzi M, Montemerlo E, Casiraghi M, et al. Cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: mid-term outcome evaluated by ECG monitoring with an implantable loop recorder. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;32:933–40. doi:10.1111/jce.14998.
- [86] Heeger CH, Tscholl V, Wissner E, Fink T, Rottner L, Wohlmuth P, et al. Acute efficacy, safety, and long-term clinical outcomes using the second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation in patients with a left common pulmonary vein: A multicenter study. *Hear Rhythm* 2017;14:1111–8. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.003.
- [87] Bonnesen MP, Diederichsen SZ, Isaksen JL, Frederiksen KS, Hasselbalch SG, Haugan KJ, et al. Atrial fibrillation burden and cognitive decline in elderly patients undergoing continuous monitoring. *Am Hear J* 2021;242:15–23. doi:10.1016/j.ahj.2021.08.006.
- [88] Hsieh YC, Chen YY, Chien KL, Chung FP, Lo LW, Chang SL, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation reduces the risk of dementia and hospitalization during a very long-term follow-up. *Int J Cardiol* 2020;304:75–81. doi:10.1016/j.ijcard.2019.12.016.
- [89] Kim D, Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, et al. Less dementia after catheter ablation for atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Eur Hear J* 2020;41:4483–93. doi:10.1093/eurheartj/ehaa726.
- [90] Jin M-N, Kim T-H, Kang K-W, Yu HT, Uhm J-S, Joung B, et al. Atrial Fibrillation Catheter Ablation Improves 1-Year Follow-Up Cognitive Function, Especially in Patients With

- Impaired Cognitive Function. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007197. doi:10.1161/CIRCEP.119.007197.
- [91] Spormann R, Harding U, Stuhr M, Röther J, Püschel K, Reifferscheid F. [Serious complications following a marathon run: interactive case report of a dramatic course]. *AINS* 2012;47:696–702. doi:10.1055/s-0032-1331366.
- [92] Winzer BM, Whiteman DC, Reeves MM, Paratz JD. Physical activity and cancer prevention: a systematic review of clinical trials. *Cancer Causes Control* 2011;22:811–26. doi:10.1007/s10552-011-9761-4.
- [93] Rimensberger C, Carlen F, Brugger N, Seiler C, Wilhelm M. Right ventricular adaptations and arrhythmias in amateur ultra-endurance athletes. *Br J Sport Med* 2014;48:1179–84. doi:10.1136/bjsports-2013-092859.
- [94] Wilhelm M, Roten L, Tanner H, Schmid J-P, Wilhelm I, Saner H. Long-term cardiac remodeling and arrhythmias in nonelite marathon runners. *AM J Cardiol* 2012;110:129–35. doi:10.1016/j.amjcard.2012.02.058.
- [95] Haeusler KG, Herm J, Kunze C, Krüll M, Brechtel L, Lock J, et al. Rate of cardiac arrhythmias and silent brain lesions in experienced marathon runners: rationale, design and baseline data of the Berlin Beat of Running study. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:69. doi:10.1186/1471-2261-12-69.
- [96] Calvo N, Ramos P, Montserrat S, Guasch E, Coll-Vinent B, Domenech M, et al. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: A prospective case-control study. *Europace* 2015;18:57–63. doi:10.1093/europace/euv216.
- [97] Sepehri Shamloo A, Arya A, Dagres N, Hindricks G. Exercise and Atrial Fibrillation: Some Good News and Some Bad News. *Galen Med J* 2018;7:e1401. doi:10.22086/gmj.v0i0.1401.

- [98] Aagaard P, Sahlén A, Bergfeldt L, Braunschweig F. Heart rate and its variability in response to running—associations with troponin. *Med Sci Sport Exerc* 2014;46:1624–30. doi:10.1249/MSS.0000000000000270.
- [99] Grabs V, Peres T, Zelger O, Haller B, Pressler A, Braun S, et al. Decreased prevalence of cardiac arrhythmias during and after vigorous and prolonged exercise in healthy male marathon runners. *Am Hear J* 2015;170:149–55. doi:10.1016/j.ahj.2015.04.001.
- [100] Luurila OJ, Karjalainen J, Viitasalo M, Toivonen L. Arrhythmias and ST segment deviation during prolonged exhaustive exercise (ski marathon) in healthy middle-aged men. *Eur Hear J* 1994;15:507–13.
- [101] Franco V, Callaway C, Salcido D, McEntire S, Roth R, Hostler D. Characterization of electrocardiogram changes throughout a marathon. *Eur J Appl Physiol* 2014;114:1725–35. doi:10.1007/s00421-014-2898-6.
- [102] Gaudreault V, Tizon-Marcos H, Poirier P, Pibarot P, Gilbert P, Amyot M, et al. Transient myocardial tissue and function changes during a marathon in less fit marathon runners. *Can J Cardiol* 2013;29:1269–76. doi:10.1016/j.cjca.2013.04.022.
- [103] Rubio-Arias J, Andreu L, Martínez-Aranda LM, Martínez-Rodríguez A, Manonelles P, Ramos-Campo DJ. Effects of medium- and long-distance running on cardiac damage markers in amateur runners: a systematic review, meta-analysis, and metaregression. *J Sport Heal Sci* 2021;10:192–200. doi:10.1016/j.jshs.2019.10.003.
- [104] Schwarz V, Düsing P, Liman T, Werner C, Herm J, Bachelier K, et al. Marathon running increases circulating endothelial- and thrombocyte-derived microparticles. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:317–24. doi:10.1177/2047487317744364.
- [105] Sinning JM, Losch J, Walenta K, Böhm M, Nickenig G, Werner N. Circulating CD31 +/Annexin V + microparticles correlate with cardiovascular outcomes. *Eur Hear J* 2011;32:2034–41. doi:10.1093/eurheartj/ehq478.

[106] Klein AP, Tetzlaff JE, Bonis JM, Nelson LD, Mayer AR, Huber DL, et al. Prevalence of Potentially Clinically Significant Magnetic Resonance Imaging Findings in Athletes with and without Sport-Related Concussion. *J Neurotrauma* 2019;36:1776–85. doi:10.1089/neu.2018.6055.

8. Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle von ganzem Herzen bei meiner Familie bedanken. Ohne ihre unglaubliche Unterstützung, die mir die Freiräume neben der Erziehung meiner drei Kinder Antonia, Theodor und Justus überhaupt ermöglicht hat, wäre wissenschaftliches Arbeiten, Klinik und Familienleben nicht zu vereinen gewesen. Insbesondere bedanke ich mich bei Manuel, meinem Mann, bei meinen Eltern Annette und Dr. med. Klaus Ueberreiter, bei meinen Schwiegereltern Uta und Dieter Herm und bei all meinen Geschwistern, meinem Schwager und deren Partnern für ihre Geduld und ihren stetigen Einsatz.

Größter Dank gebührt zudem Prof. Karl Georg Häusler, meinem Mentor, Doktorvater und langjährigen Arbeitsgruppenleiter. Er hat mich von Beginn an mit viel Umsicht gefordert und gefördert, mich in das wissenschaftliche Arbeiten eingeführt und mir mit seinen vielen Ideen für spannende wissenschaftliche Projekte den Spaß und die Leidenschaft für Forschung vermittelt.

Auch möchte ich mich bei Prof. Heiner Audebert, Prof. Christian Nolte und Prof. Matthias Endres bedanken, die mich stets unterstützt haben und meinen wissenschaftlichen Werdegang begleitet und mentoriert haben.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei all meinen Mitstreitern in der Klinik für Neurologie am Campus Benjamin Franklin bedanken. Die gemeinsame Zusammenarbeit hat mir stets große Freude gemacht und ihre Leidenschaft für Klinik und Forschung hat mich inspiriert.

9. 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 17.11.2022

Dr. med. Juliane Herm