DISSERTATION

Klinische Charakteristika und Myokardinfarkttypen bei Patient:innen mit Schlaganfall und akutem Myokardschaden

Clinical characteristics and types of myocardial infarction in patients with post-stroke acute myocardial injury

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sophie Louisa Böhme

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Jan F. Scheitz

Datum der Promotion: 20.06.2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis ..... **I**

Abbildungsverzeichnis ..... **II**

Abkürzungsverzeichnis ..... **III**

Abstrakt **1**

1 Einleitung **4**

1.1 Der akute ischämische Schlaganfall 4

1.1.1 Definition und Epidemiologie 4

1.1.2 Ätiologie 4

1.1.3 Diagnostik und Therapie 5

1.1.4 Komplikationen 6

1.2 Troponin 7

1.2.1 Funktion und Vorkommen 7

1.2.2 Bedeutung als kardialer Biomarker 8

1.2.3 Akute Myokardschädigung 9

1.2.4 Chronische Myokardschädigung 9

1.3 Der akute Myokardinfarkt 9

1.3.1 Definition 9

1.3.2 Diagnostik 10

1.3.3 Der akute Myokardinfarkt Typ 2 11

1.4 Troponinerhöhungen beim Schlaganfall 12

1.5 Fragestellung 13

2 Methoden **14**

2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien 14

2.2 Datenerhebung 15

2.2.1 Kardiologische Diagnostik 16

2.2.2 Monitoring 19

2.3 Typ 2 MI Kriterien 19

2.4 Ätiologische Zuordnung 21

2.5 Statistische Auswertung 22

3 Ergebnisse **23**

3.1 Beschreibung der Population 23

3.1.1 Baseline Charakteristika 24

3.1.2 Laborparameter 25

3.1.3 Schlaganfall-Charakteristika 27

3.1.4 Komplikationen und Outcome ... 28
3.1.5 Kardiale Diagnostik ... 29
3.1.6 Monitoring ... 32
3.2 Ätiologische Zuordnung ... 34
3.3 Vergleich der Eigenschaften von Patient:innen mit und ohne ischämischen Myokardschaden ... 37
3.4 Trigger eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung ... 41
3.5 Vergleich der Eigenschaften von Patient:innen mit und ohne Hinweis für ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung ... 43
4 Diskussion ... 47
4.1 Zusammenfassung ... 47
4.2 Ätiologische Zuordnung der akuten Myokardschädigung ... 48
4.3 Vergleich der Eigenschaften von Patient:innen mit und ohne erfüllte Myokardinfarktkriterien ... 52
4.4 Prävalenz und Charakteristika eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung bei Schlaganfallpatient:innen ... 54
4.5 Vergleich der Eigenschaften von Patient:innen mit und ohne Trigger für eine myokardiale Bedarfsischämie ... 56
4.6 Stärken und Limitationen ... 58
4.7 Fazit und Ausblick ... 60
Literaturverzeichnis ... 62
Eidesstattliche Versicherung ... 70
Lebenslauf ... 71
Publikationen ... 72
Danksagung ... 73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung zur Detektion eines Typ 2 MI 19
Tabelle 2: Schema der ätiologischen Zuordnung 22
Tabelle 3: Baseline Charakteristika 25
Tabelle 4: Laborparameter 27
Tabelle 5: Schlaganfall-Charakteristika 28
Tabelle 6: Komplikationen und Outcome 29
Tabelle 7: EKG-Auswertung 31
Tabelle 8: Pathologien in der Echo- und Koronarangiographie 32
Tabelle 9: Monitoring 33
Tabelle 10: Kriterien einer akuten myokardialen Ischämie nach der 4th UDMI 35
Tabelle 11: Fehlende kardiale Diagnostik 37
Tabelle 12: Vergleich der Eigenschaften von Patient:innen mit und ohne ischämischen Myokardschaden 37
Tabelle 13: Vergleich der Eigenschaften von Patient:innen mit Typ 1 MI und Typ 2 MI 39
Tabelle 14: Vergleich der Eigenschaften von Patient:innen mit Typ 2 MI und nicht-ischämischen Myokardschaden 41
Tabelle 15: Vergleich Trigger vs. kein Trigger 44
Tabelle 16: Vergleich der Vitalparameter 46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart der untersuchten Population: Darstellung der absoluten Häufigkeiten . 23
Abbildung 2: Altersverteilung nach Geschlecht 24
Abbildung 3: Verteilung der hs-cTnT-Werte der ersten und zweiten Messung 26
Abbildung 4: Kardiale Diagnostik 30
Abbildung 5: Flowchart der ätiologischen Zuordnung 34
Abbildung 6: Trigger des akuten Typ 2 MI 36
Abbildung 7: Verteilung der Troponinwerte 38
Abbildung 8: Vergleich der absoluten Differenz zwischen dem ersten und zweiten hs-cTnT 39
Abbildung 9: Trigger des Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung 42
Abbildung 10: Teilkriterium eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung.. 43
Abbildung 11: Vergleich der hs-cTnT-Werte Trigger vs. kein Trigger 45
Abbildung 12: Vergleich der absoluten Differenz zwischen dem ersten und zweiten hs-cTnT .. 45

Abkürzungsverzeichnis

4th UDMI	Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction
aHT	Arterielle Hypertonie
CORONA-IS	‚Cardiomyocyte injury following acute ischemic stroke‘
COPD	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
cTn	Kardiales Troponin
cTnT	Kardiales Troponin T
cTnI	Kardiales Troponin I
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
hs-cTnT	Hoch-sensitives kardiales Troponin T
HSM	Herzschrittmacher
IQR	Interquartile Range
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAE	Lungenarterienembolien
LAHB	Linksanteriorer Hemiblock
LSB	Linksschenkelblock
LSW	Last-seen-well
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
M	Mittelwert
MI	Myokardinfarkt
MINOCA	Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries
mRS	Modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
OAK	Orale Antikoagulation
pAVK	Peripher arterielle Verschlusskrankheit

PFO	Persistierendes Foramen ovale
PRAISE	‚Prediction of acute coronary syndrome in acute ischemic stroke‘
RSB	Rechtsschenkelblock
SD	Standardabweichung
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TRELAS	‚Troponin Elevation in Acute ischemic Stroke‘
TOE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
URL	Oberer Referenzwert

Abstrakt

Einleitung

Bisherige Studien haben gezeigt, dass ein relevanter Anteil der Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall zusätzlich eine akute Myokardschädigung und damit verbunden schlechtere Behandlungsergebnisse aufweisen. Der akuten Myokardschädigung können verschiedene Ätiologien zugrunde liegen, darunter der akute Myokardinfarkt (MI), dessen Definitionskriterien in der 4th universal definition of myocardial infarction (4th UDMI) enthalten sind. Insbesondere der akute Typ 2 MI, verursacht durch ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung (myokardiale „Bedarfsischämie“), scheint eine größere Rolle bei Schlaganfallpatient:innen zu spielen. Allerdings gibt es kaum Daten bezüglich der Prävalenz eines Typ 2 MI sowie von assoziierten Auslösern (Trigger) für eine solche Bedarfsischämie bei Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall.

Methoden

Alle konsekutiv zwischen dem 01.01.2019 – 31.12.2020 aufgenommenen Patient:innen mit einem ischämischen Schlaganfall und einem laborchemisch nachgewiesenen akuten Myokardschaden (hoch-sensitives kardiales Troponin T (hs-cTnT) über dem oberen Referenzwert mit einem Anstieg oder Abfall um >20% in der seriellen Messung) wurden in dieser Arbeit retrospektiv bezüglich der Erfüllung der Diagnosekriterien eines akuten MI sowie des Vorliegens prädefinierter Trigger einer Bedarfsischämie untersucht.

Ergebnisse

Von den 250 untersuchten Patient:innen konnte bei 41 (16,4%) die Diagnose eines akuten MI gestellt werden. Davon hatten 24 einen Typ 2 MI, 15 einen Typ 1 MI und 2 einen MINOCA. Die hs-cTnT-Werte lagen bei Patient:innen mit Typ 1 MI höher als bei denen mit Typ 2 MI (212 ng/L [90-799] vs. 64 ng/L [27-324], p = 0,030). Ein nicht-ischämischer Myokardschaden konnte bei 23 (9,2%) Patient:innen identifiziert werden. Bei 186 (74,4%) war keine sichere ätiologische Zuordnung des akuten Myokardschadens möglich. Hauptgrund dafür war nicht-durchgeführte kardiale Diagnostik. Insgesamt zeigten von allen untersuchten Patient:innen 102 (40,8%) einen Trigger für eine myokardiale Bedarfsischämie (am häufigsten hypertensive Entgleisungen (51,0%), respiratorische Insuffizienzen (45,1%), Tachyarrhythmien (12,7%)). Bei 67 (26,8%) Patient:innen konnte ein unvollständiger Trigger gefunden werden. Patient:innen mit einem Trigger für eine Bedarfsischämie wiesen eine höhere Schlaganfallschwere (NIHSS 7 [3-17] vs. 4 [1-8], p < 0,001) und häufiger eine Beteiligung des insulären Kortex durch den Schlaganfall (34,7% vs. 19,8%) auf.

Zusammenfassung

Ein großer Anteil an Patient:innen mit ischämischen Schlaganfall und akuter Myokardschädigung weisen Trigger einer Bedarfsischämie auf. Höhere Troponinverlaufswerte deuten auf einen akuten Typ 1 MI hin, wohingegen Schlaganfall-spezifische Faktoren beim Typ 2 MI eine größere Rolle einnehmen.

Abstract

Background and aims

Previous studies have shown a high frequency of acute myocardial injury in patients with acute ischemic stroke and a strong association with unfavorable clinical outcome. Acute myocardial injury can be caused by various etiologies including acute myocardial infarction (MI). Especially type 2 MI, due to imbalance in myocardial oxygen supply and demand (myocardial demand ischemia) seems to be relevant in patients with acute ischemic stroke. However, data regarding the frequency of triggering factors and prevalence of type 2 MI in stroke patients are lacking.

Methods

Between 01.01.2019 – 31.12.2020, all consecutive patients with ischemic stroke und acute myocardial injury (defined according to the 4th universal definition of MI: high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) > upper reference limit (URL) with a subsequent rise and/or fall >20%) were retrospectively screened for fulfilling diagnostic criteria of MI and for presence of triggers of myocardial demand ischemia.

Results

Among 250 analyzed patients, 41 (16,4%) fulfilled criteria of acute MI, including 24 with type 2 MI, 15 with type 1 MI and 2 with MINOCA. Serial hs-cTnT levels were higher in patients with type 1 MI compared to those with type 2 MI (212 ng/L [90-799] vs. 64 ng/L [27-324], p = 0,030). Non-ischemic myocardial injury has been detected in 23 (9,2%) patients. In 186 (74,4%) patients an etiologic classification of the acute myocardial injury was not possible. Main reason was missing diagnostic. Trigger of myocardial demand ischemia were found in 102 (40,8%) patients (mainly severe hypertension (51,0%), respiratory insufficiency (45,1%), sustained tachycardia (12,7%)). A probable trigger was found in 67 (26,8) patients. Patients with identified triggers for demand ischemia had higher stroke severity (NIHSS 7 [3-17] vs. 4 [1-8], p < 0,001) and more often an involvement of the insular cortex (34,7% vs. 19,8%).

Conclusion

A high proportion of patients with ischemic stroke and acute myocardial injury have evident triggers for myocardial demand ischemia. Higher serial hs-cTnT-levels suggest type 1 MI, while stroke-specific factors seem to be more common in type 2 MI.

1 Einleitung

1.1 Der akute ischämische Schlaganfall

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Unter dem Begriff Schlaganfall versteht man ein akut auftretendes fokalneurologisches Defizit zerebrovaskulärer Ursache (Sacco et al., 2013). Unterschieden wird zwischen den folgenden zwei Formen: dem ischämischen und dem hämorrhagischen Schlaganfall. Der häufigere ischämische Schlaganfall entsteht aufgrund einer verminderten Blutzufuhr der jeweiligen Areale des zentralen Nervensystems, meist infolge eines Verschlusses der versorgenden arteriellen Gefäße. Hämorrhagische Schlaganfälle hingegen werden durch intrazerebrale oder subarachnoidale Blutungen verursacht (Johnson et al., 2019, Zhang et al., 2003). Vom ischämischen Schlaganfall abzugrenzen ist die transitorisch ischämische Attacke (TIA). Anders als beim ischämischen Schlaganfall sind die Symptome einer TIA zeitlich limitiert (maximale Dauer ≤ 24 Stunden) und in der Bildgebung kann keine akute Läsion als Zeichen einer Ischämie nachgewiesen werden (Sacco et al., 2013).

Weltweit ist der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache und er ist verantwortlich für einen Großteil der Behinderungen im Erwachsenenalter. Das Risiko eines Einzelnen im Laufe des Lebens einen Schlaganfall zu erleiden, liegt bei 25% (Collaborators et al., 2018). In Deutschland sind ca. 270 000 Menschen pro Jahr von einem Schlaganfall betroffen (Kelly et al., 2022, Koch-Institut, 2015). Dabei wird erwartetet, dass aufgrund der demografischen Entwicklung mit einer immer älter werdenden Bevölkerung die Inzidenz von Schlaganfällen noch weiter zunehmen wird (Campbell and Khatri, 2020). Damit kommt der Erkrankung auch in Zukunft eine relevante Bedeutung zu.

1.1.2 Ätiologie

Das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen wird durch bestimmte Risikofaktoren begünstigt (O'Donnell et al., 2010). Es kann zwischen beeinflussbaren und nicht-beeinflussbaren Risikofaktoren differenziert werden. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählen unter anderem die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, Bewegungsmangel und Vorhofflimmern (Pandian et al., 2018). Ihnen kommt in der Schlaganfallprävention eine wichtige Rolle zu (O'Donnell et al., 2010). Zur Kategorie der nicht-beeinflussbaren Risikofaktoren gehören Eigenschaften wie das Alter und das Geschlecht (Boehme et al., 2017).

Zu den häufigsten Ursachen des ischämischen Schlaganfalls zählt ein embolischer Verschluss der hirnversorgenden arteriellen Gefäße. Unterschieden wird zwischen arterioarteriellen Embolien infolge atherosklerotischer Plaquerupturen und kardialen Embolien, die z.B. durch ein Vorhofflimmern verursacht werden können. Die paradoxe Embolie bei persistierendem Foramen ovale (PFO) und septische Embolien im Rahmen einer Endokarditis gehören ebenfalls in die Kategorie der kardialen Embolien. Ischämische Schlaganfälle mikroangiopathischer Genese entstehen aufgrund atherosklerotischer Plaques in den kleinen Zerebralarterien bzw. ihren Endstrecken. Sie führen zu lakunären Schlaganfällen und werden durch das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus begünstigt. Zu den weiteren Ursachen eines ischämischen Schlaganfalls zählen darüber hinaus die Dissektion eines hirnversorgenden Gefäßes sowie Vaskulitiden oder Gerinnungsstörungen (Campbell and Khatri, 2020, Adams et al., 1993).

1.1.3 Diagnostik und Therapie

Bei der Vorstellung von Patient:innen mit der Verdachtsdiagnose Schlaganfall ist der wichtigste Aspekt in Diagnostik und Therapie die Zeit. So gilt, je länger ein Gefäß verschlossen ist und somit eine Unterversorgung mit Sauerstoff besteht, desto mehr Gewebe kann verloren gehen (Gomez, 1993). Um das betroffene Gewebe zu retten ist daher die schnelle Durchführung der Diagnostik und Einleitung der Therapie essentiell.

Neben der fokussierten körperlichen Untersuchung und der Anamnese ist die Bildgebung die wichtigste Maßnahme in der Erstdiagnostik bei dem Verdacht auf einen Schlaganfall (Campbell and Khatri, 2020). Mithilfe einer Computertomographie (CT) oder einer Magnetresonanztomographie (MRT) kann der Ausschluss einer intrakraniellen Blutung erfolgen und das von einem ischämischen Schlaganfall betroffene, demarkierte Gewebe neuroradiologisch identifiziert werden. Besonders in Akutsituationen steht der Blutungsausschluss zunächst im Vordergrund, um rechtzeitig eine Therapie einleiten zu können (Powers et al., 2019).

Die systemische Thrombolyse ist eine von zwei möglichen akuten Therapieoptionen beim ischämischen Schlaganfall. Durch die intravenöse Gabe von rekombinanten, gewebsspezifischen Plasminogenaktivatoren (rt-PA, Alteplase) soll über die vermehrte Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin eine Auflösung von Thromben, und damit eine Reperfusion, der zuvor unterversorgten Areale bewirkt werden (Group, 1995, Campbell and Khatri, 2020).

Neben der systemischen Thrombolyse stellt die mechanische Thrombektomie eine weitere Möglichkeit zur Akuttherapie eines ischämischen Schlaganfalls dar. Unter angiographischer Kontrolle

wird versucht, gefäßverschließende Thromben mithilfe eines Stent-Retrievers zu entfernen und die Perfusion des nachgeschalteten Gefäßabschnittes wiederherzustellen (Gralla et al., 2012).

Patient:innen mit einem akuten Schlaganfall sollten in einer Klinik mit einer Stroke Unit behandelt werden. Die Versorgung der Patient:innen auf diesen für Schlaganfälle spezialisierten Stationen geht mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit ohne körperliche Beeinträchtigung, unabhängig vom Alter, Geschlecht und Schwere des Schlaganfalls, einher. Die Betroffenen können schneller in ihre häusliche Umgebung zurückkehren und sich früher wieder selbstständig versorgen (Langhorne and Ramachandra, 2020). Durch den Aufenthalt auf der Stroke Unit soll die Rate an Komplikationen (z.B. Aspirationspneumonien) reduziert werden. Weiterhin sollen früh rehabilitative Maßnahmen sowie eine Sekundärprävention durch die Behandlung von beeinflussbaren Risikofaktoren etabliert werden. Hierfür ist nach dem Akutereignis zur Detektion von Risikofaktoren und der Genese des ischämischen Schlaganfalls die Durchführung weiterer Diagnostik notwendig (Campbell and Khatri, 2020). Zu diesen Maßnahmen gehört ein apparatives Monitoring, mit dem Blutdruck, Herzfrequenz, Elektrokardiogramm (EKG), Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz sowie Körpertemperatur überwacht werden sollen (Middleton et al., 2011). Durch das Monitoring kann unter anderem ein mögliches Vorhofflimmern detektiert werden. Um die Wahrscheinlichkeit der Diagnosestellung dieser Herzrhythmusstörung zu erhöhen, wird ein Beobachtungzeitraum von mindestens 24 Stunden empfohlen (Sanna et al., 2014). Mithilfe einer CT-Angiographie oder farbkodierter Duplexsonographien kann die atherosklerotische Plaquelast und das Vorliegen von Gefäßstenosen ermittelt werden (Campbell and Khatri, 2020). Zur weiteren Routinediagnostik gehört die Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie (TTE), welche um eine transösophageale Echokardiographie (TOE) erweitert werden kann, mit der z.B. ein PFO nachgewiesen wird (Powers et al., 2019). Außerdem erfolgt eine laborchemische Bestimmung von Blutbild und Blutzucker, Elektrolyten, Nierenwerte, INR und Lipidstatus (Hennerici et al., 2017). Weiterhin wird in den Leitlinien eine Bestimmung des kardialen Troponins (cTn) empfohlen (Powers et al., 2019).

1.1.4 Komplikationen

Das Auftreten von Komplikationen bei einem akuten ischämischen Schlaganfall hat einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose der Betroffenen. Komplikationen führen zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes, verzögern die Rehabilitation und verschlechtern das Outcome der Patient:innen. Weiterhin stellen sie eine der Haupttodesursachen beim akuten ischämischen Schlaganfall dar (Johnston et al., 1998, Kumar et al., 2010).

Die meisten Komplikationen ereignen sich innerhalb der ersten Woche nach dem Schlaganfall. Das Alter und Geschlecht der Patient:innen, Multimorbidität sowie die Schlaganfallschwere (standardmäßig erhoben mithilfe der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)) zu Beginn des Schlaganfalls sind wesentliche Merkmale, die die Rate an Schlaganfallkomplikationen beeinflussen (Hesse et al., 2014).

Generell lassen sich neurologische und nicht-neurologische Komplikationen sowie akute- und Langzeitkomplikationen unterscheiden. Zu den akuten neurologischen Komplikationen gehören unter anderem Hirnödeme, hämorrhagische Transformationen des Infarktes, epileptische Anfälle, Schlaganfallrezidive sowie das Auftreten eines Delirs. Zu den Langzeitkomplikationen werden Depressionen oder kognitive Beeinträchtigungen gezählt (Balami et al., 2011). Neurologische Komplikationen treten seltener als nicht-neurologische Komplikationen auf, ereignen sich tendenziell früher im Krankheitsverlauf und treten bevorzugt innerhalb der ersten drei Tage nach dem akuten ischämischen Schlaganfall auf (Dromerick and Reding, 1994, Navarro et al., 2008, Weimar et al., 2002).

Akute nicht-neurologische Komplikationen beinhalten Infektionen (z.B. Pneumonien, Harnwegsinfekte), kardiale Komplikationen (Arrhythmien, akute Myokardinfarkte (MI), akute Herzinsuffizienzen, Kardiomyopathien) oder das Auftreten venöser Thromboembolien (tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenarterienembolien (LAE)) (Kumar et al., 2010). Kardiale Komplikationen sind nach den neurologischen die zweithäufigste Todesursache bei Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall. Die Wahrscheinlichkeit von kardialen Komplikationen erhöht sich durch das Vorhandensein kardialer Vorerkrankungen, wie einer Herzinsuffizienz oder einer koronaren Herzkrankheit (KHK). Weiterhin kann das Auftreten kardialer Komplikationen durch einen Diabetes mellitus, renale Insuffizienz und eine verlängerte QTc-Zeit begünstigt werden (Prosser et al., 2007). Dabei ist das Spektrum der möglichen, auftretenden kardialen Komplikationen breit und umfasst neben beispielsweise myokardialen Ischämien, Arrhythmien und dem Tako-Tsubo-Syndrom auch Troponinerhöhungen (Scheitz et al., 2022).

1.2 Troponin

1.2.1 Funktion und Vorkommen

Troponine nehmen als kardiale Biomarker eine wichtige Stellung in der Diagnostik kardialer Erkrankungen ein. Es handelt sich beim Troponin um einen in Skelett- und Herzmuskelzellen vorkommenden Proteinkomplex, der zusammen mit Aktin, Myosin und Tropomyosin die kontraktile

Einheit bildet. Innerhalb dieser kontraktilen Einheit ist das Troponin eine wichtige Komponente der Calcium-abhängigen Muskelkontraktion. Troponin selbst setzt sich zusammen aus drei Untereinheiten: dem Troponin I, das bei niedrigen Calciumkonzentrationen eine Muskelkontraktion verhindert; Troponin T, welches den Troponinkomplex mit dem Tropomyosin verbindet und dem Troponin C, der Calcium-bindenden Einheit (Baker et al., 2011, Collinson et al., 2001). Troponin T und I besitzen spezifische kardiale Isoformen, wodurch eine Differenzierung des Ursprungs von im Blut gemessenem Troponin und damit auch eine Unterscheidung von kardialen Schädigungen und Schädigungen des Skelettmuskels möglich ist (Park et al., 2017).

1.2.2 Bedeutung als kardialer Biomarker

Zum Austritt von cTn in den Blutkreislauf kommt es durch die Freisetzung von Zellbestandteilen bei Schädigungen der Herzmuskelzellen (Hessel et al., 2008). Lange galt, dass einzig irreversible Schädigungen des Myokards mit Ausbildung einer Nekrose zur Freisetzung von Troponin führen (Cummins et al., 1987, Fishbein et al., 2003). In den letzten Jahren konnte jedoch festgestellt werden, dass auch bei Patient:innen mit reversiblen Myokardschädigungen durch eine kurzzeitige Ischämie des Myokards Troponinerhöhungen auftreten können (Wu and Ford, 1999, Jaffe and Wu, 2012). Zu den möglichen Mechanismen, die in solchen Situationen zu einer Freisetzung von Troponin führen könnten, gehören die Apoptose, eine erhöhte Wandpermeabilität, die Freisetzung proteolytischer Abbauprodukte des Troponins und die Freisetzung von Membranvesikeln (White, 2011).

Die Messung von kardialem Troponin T (cTnT) oder kardialem Troponin I (cTnI) erfolgt durch die Anwendung hochselektiver Assays (Park et al., 2017). Über die letzten Jahre erfolgte eine stete Weiterentwicklung der Troponin-Assays mit einer steigenden Sensitivität, wodurch cTn auch zunehmend in gesunden Proband:innen nachgewiesen werden konnte (Wu et al., 2009). Um die Patient:innen mit einem pathologisch erhöhten cTn identifizieren zu können, wurde basierend auf den Werten einer gesunden Bevölkerungsgruppe als Grenzwert die 99. Perzentile des oberen Referenzwertes (upper reference limit; URL) gewählt (Collinson et al., 2012). Eine Erhöhung von cTn über die 99. Perzentile des URL ist vor allem mit einem Untergang von Myokard im Rahmen eines akuten ischämischen MI assoziiert, aber auch andere Erkrankungen mit Myokardschädigungen können mit einer Troponinerhöhung einhergehen (Park et al., 2017).

1.2.3 Akute Myokardschädigung

Die Bestimmung des cTn ist ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik eines akuten MI. Nach der aktuellen 4th Universal Definition of Myocardial Infarction (4th UDMI) (Thygesen et al., 2018) kann die Diagnose eines akuten MI bei einer laborchemisch nachgewiesenen akuten Myokardschädigung sowie Erfüllung der Kriterien einer akuten myokardialen Ischämie gestellt werden. Die akute Myokardschädigung wird über eine serielle Messung des cTn nachgewiesen. Neben der Erhöhung des cTn über die 99. Perzentile des URL in mindestens einer Messung, ist in einer weiteren ein Anstieg oder Abfall des cTn um >20% nötig, um das Kriterium einer akuten Myokardschädigung zu erfüllen (Thygesen et al., 2018). Neben dem akuten MI können weitere kardiale und extrakardiale Ursachen zu einer akuten Myokardschädigung führen. Dazu gehören beispielsweise: akute Herzinsuffizienz, LAE, akute Aortendissektion, Tako-Tsubo-Syndrom, Sepsis, Endokarditis und der Schlaganfall (Agewall et al., 2011, Giannitsis and Katus, 2013).

1.2.4 Chronische Myokardschädigung

Zeigt sich eine Erhöhung des cTn über die 99. Perzentile des URL ohne einen Anstieg oder Abfall des cTn um >20% in einer weiteren Messung spricht man von einer chronischen Myokardschädigung (Thygesen et al., 2018). Diese kann durch verschiedene chronische Erkrankungen, wie eine chronische Herzinsuffizienz, stabile KHK, Diabetes mellitus, chronische pulmonale Hypertonie oder chronische Niereninsuffizienz verursacht werden. Bei allen genannten Erkrankungen ist eine Erhöhung des cTn mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Giannitsis and Katus, 2013).

1.3 Der akute Myokardinfarkt

1.3.1 Definition

Kommt es durch eine neu aufgetretene Ischämie zu einem Untergang von Myokard wird dies als akuter MI bezeichnet. Die 4th UDMI unterscheidet basierend auf den möglichen zugrundeliegenden Pathomechanismen fünf verschiedene Typen des akuten MI. Der akute Typ 1 MI entsteht hauptsächlich aufgrund einer atherosklerotischen Plaqueruptur oder -erosion mit Ausbildung eines Thrombus in den Koronararterien. In Abwesenheit einer atherosklerotischen Plaqueruptur kann ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung zu einem akuten MI führen, welcher sodann als Typ 2 bezeichnet wird. Der akute Typ 3 MI bezeichnet das Auftreten eines plötzlichen Herztods vor der Bestimmung kardialer Biomarker mit Symptomen einer myokardialen Ischämie, ischämietypischen EKG-Veränderungen oder Kammerflimmern. Bei den Typen 4 und 5 handelt es sich um akute MI, die Interventions-assoziiert auftreten. Kommt es im Rahmen einer perkutanen

koronaren Intervention zur Entwicklung eines akuten MI wird dieser dem Typ 4 zugeordnet, wohingegen der akute Typ 5 MI mit koronararteriellen Bypass-Operationen assoziiert ist. Neben den fünf verschiedenen Typen des akuten MI unterscheidet man noch die „myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries“ (MINOCA). Bei MINOCA handelt es sich um eine Form des akuten MI, bei der keine obstruktive Atherosklerose in der Diagnostik nachgewiesen werden konnte (Thygesen et al., 2018).

1.3.2 Diagnostik

Um einen akuten MI zu diagnostizieren benötigt man neben der seriellen Messung des cTn den Nachweis einer myokardialen Ischämie durch eine entsprechende Klinik der Patient:innen oder Hinweise in apparativen kardialen Untersuchungen. Neben retrosternal oder linksthorakalen Schmerzen als Leitsymptom kann sich eine akute myokardiale Ischämie klinisch mit Dyspnoe oder Schwächegefühl präsentieren (Thygesen et al., 2018). Besonders höheres Alter, Diabetes und weibliches Geschlecht sind häufiger mit atypischen Symptomen wie Palpitationen assoziiert (Thygesen et al., 2012a).

Ein in der Akutdiagnostik wichtiges Mittel zur Detektion eines akuten MI ist das EKG, da eine akute myokardiale Ischämie mit dynamischen Veränderungen der ST-Strecke und der T-Welle einhergehen kann. Anhand dieser elektrokardiographischen Veränderungen ist eine weitere Einteilung von akuten MI möglich: zeigt sich eine signifikante Hebung der ST-Strecke wird dies als ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) bezeichnet. Fehlt eine Hebung der ST-Strecke, erfolgt die Einteilung in die Kategorie eines Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI). Ein weiteres im EKG detektierbares Kriterium einer akuten myokardialen Ischämie ist die Entwicklung einer pathologischen Q-Zacke (Thygesen et al., 2018).

Um regionale Wandbewegungsstörungen zu identifizieren oder die Vitalität des Myokards zu beurteilen, können nichtinvasive Untersuchungen wie eine Echokardiographie oder ein MRT des Herzens durchgeführt werden (Stillman et al., 2011).

Mithilfe der invasiven Koronarangiographie kann eine Plaqueruptur sowie Thromben in den Koronararterien nachgewiesen werden, was vor allem zur Diagnostik eines akuten Typ 1 MI genutzt wird (DeFilippis et al., 2019).

1.3.3 Der akute Myokardinfarkt Typ 2

Das dem akuten Typ 2 MI zugrundeliegende Missverhältnis zwischen dem Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des Myokards kann viele verschiedene Ursachen haben. Verantwortlich sein können Durchblutungsstörungen des Myokards durch eine koronare Atherosklerose ohne Plaqueruptur, ein Spasmus oder eine Dissektion der Koronararterien sowie ein koronarer Embolus. Systemische Mechanismen, die zu einem geringeren myokardialen Sauerstoffangebot führen, können Anämie, Schock, Bradyarrhythmie oder die respiratorische Insuffizienz sein. Zu den systemischen Triggern, die mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Myokards einhergehen, gehören: ventrikuläre und supraventrikuläre Tachyarrhythmien, hypertensives pulmonales Ödem und die arterielle Hypertonie mit einer linksventrikulären Hypertrophie (Thygesen et al., 2018, Saaby et al., 2013). Spezifische Kriterien, ab wann diese systemischen Mechanismen zu einem akuten Typ 2 MI führen könnten, wurden in einer Studie zur Detektion der Prävalenz und Charakteristika des akuten Typ 2 MI von Saaby et al entwickelt (Saaby et al., 2013). Bis heute gibt es jedoch keine offiziellen Grenzwerte, ab denen die genannten Mechanismen einen akuten Typ 2 MI triggern können.

Im Vergleich zu Patient:innen mit einem akuten Typ 1 MI, sind Betroffene eines akuten Typ 2 MI älter, häufiger weiblich, haben eine höhere Rate an Vorerkrankungen und zeigen geringere Troponin-Spitzenwerte (Saaby et al., 2013). Patient:innen mit einem akuten Typ 2 MI haben eine höhere Mortalität (Sandoval et al., 2017, Chapman et al., 2018). Außerdem konnte beobachtet werden, dass die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Typ 2-Patient:innen länger ist als bei den Betroffenen eines akuten Typ 1 MI (Shah et al., 2015).

Patient:innen mit Typ 2 MI berichten weniger oft von dem typischen linksthorakalen Brustschmerz als Leitsymptom einer myokardialen Ischämie und präsentieren sich häufiger mit Dyspnoe (Lippi et al., 2016). Weiterhin lassen sich ischämietypische EKG-Veränderungen und regionale Wandbewegungsstörungen beim akuten Typ 2 MI seltener beobachten (Neumann et al., 2017, Sandoval et al., 2020). Eine Koronarangiographie wird im Vergleich zu Typ 1 MI beim akuten Typ 2 MI weniger häufig durchgeführt (Saaby et al., 2013).

Bei Diagnose eines akuten Typ 1 MI ist mit der Gabe einer Antithrombin- und antithrombozytären Medikation sowie einer Reperfusionstherapie das Therapieschema klar vorgegeben. Anders gestaltet sich dies beim akuten Typ 2 MI. Hier sollte sich die Therapie individuell an dem zugrundeliegenden Mechanismus/Trigger orientieren, der den Typ 2 MI ausgelöst hat (DeFilippis et al., 2019).

1.4 Troponinerhöhungen beim Schlaganfall

Etwa 30-60% der Patient:innen mit akuten ischämischen Schlaganfall zeigen eine Erhöhung von cTn in hochsensitiven Assays in der Frühphase des Schlaganfalls (Scheitz et al., 2018, Faiz et al., 2014, Scheitz et al., 2014). Diese Troponinerhöhung ist häufig klinisch asymptomatisch, jedoch mit einem höheren Risiko für die Entwicklung klinisch apparenter kardialer Komplikationen, einer schlechteren Prognose und Zunahme der Mortalität assoziiert (Scheitz et al., 2021). Die Untersuchung, ob es sich bei der Troponinerhöhung von Schlaganfallpatient:innen um eine akute oder chronische Schädigung des Myokards handelt und welche Ätiologie dieser Schädigung zugrunde liegt, gewinnt daher an Bedeutung.

In einer 2022 veröffentlichten Studie erfolgte die Einteilung von Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall und serieller cTn-Bestimmung nach der 4th UDMI. Ein Viertel der in dieser Studie betrachteten Patient:innen präsentierte sich mit einer akuten Myokardschädigung und bei 40,4% konnte eine chronische Myokardschädigung nachgewiesen werden (Stengl et al., 2022). In früheren Studien hingegen lag die Rate an dynamischen Troponinverläufen als Ausdruck akuter Myokardschädigungen zwischen ca. 15%-40% (Scheitz et al., 2014, Anders et al., 2013). Der Unterschied der Prävalenzen ist primär auf die Verwendung unterschiedlicher Definitionen und cut-off-Werte zur Unterscheidung der akuten und chronischen Myokardschädigung vor Einführung der 4th UDMI 2018 zurückzuführen. So wurde in der Studie von Scheitz et al. eine dynamische Troponinerhöhung als Anstieg oder Abfall des hoch-sensitiven kardialem Troponin T (hs-cTnT) um 50 % in der seriellen Troponinmessung definiert (Scheitz et al., 2014). Anders et al. hingegen nutze einen 30%igen Anstieg oder Abfall des hs-cTnT als Definition eines dynamischen Troponinverlaufs (Anders et al., 2013).

In der prospektiven ‚Troponin Elevation in Acute ischemic Stroke' (TRELAS) – Studie konnte bei 25% der untersuchten Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall und einer Erhöhung des kardialen Troponins eine koronare Culprit-Läsion (instabile atherosklerotische Plaque in den Koronararterien) als Hinweis auf einen akuten Typ 1 MI koronarangiographisch nachgewiesen werden. Andererseits zeigte sich bei fast der Hälfte (48,3%) der an dieser Studie teilnehmenden Patient:innen kein Hinweis auf eine zugrundeliegende KHK (Mochmann et al., 2016). Dies macht es wahrscheinlich, dass neben dem Typ 1 MI weitere ischämische Ursachen wie ein akuter Typ 2 MI, aber auch nicht-ischämische wie die Endokarditis, Sepsis oder LAE als Auslöser für den akuten Myokardschaden in Betracht kommen (Thygesen et al., 2018). Besonders akute Kompli-

kationen eines ischämischen Schlaganfalls, wie Tachyarrythmien oder respiratorische Insuffizienzen können einen Trigger eines akuten Typ 2 MI darstellen (Kruska et al., 2021, Kumar et al., 2010). Insbesondere Tachyarrhythmien können dabei auch neurogen getriggert im Rahmen eines Stroke-Heart-Syndroms auftreten (Scheitz et al., 2018). Durch diese Assoziation kann sich wiederum die Wahrscheinlichkeit eines akuten Typ 2 MI als Ursache des akuten Myokardschadens bei Patient:innen mit ischämischen Schlaganfall erhöhen.

1.5 Fragestellung

Bei etwa 25% aller Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall lässt sich laborchemisch eine akute Myokardschädigung nachweisen. Dieser akuten Myokardschädigung können verschiedene Ätiologien zugrunde liegen, welche ihrerseits unterschiedliche Therapien zur Folge haben können. Die Ursachenfindung stellt daher eine Herausforderung des klinischen Alltags dar.

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, wie oft die Kriterien eines akuten MI bei Schlaganfallpatient:innen mit akuter Myokardschädigung erfüllt sind und welche MI-Typen in dieser Population am häufigsten vertreten sind. Hierfür wird anhand der durchgeführten Routinediagnostik analysiert, ob die Kriterien eines akuten MI laut der Definition der 4th UDMI zutreffen, welcher MI-Typ vorliegt und ob eine andere systemische Ursache als Ursprung des akuten Myokardschadens infrage kommt.

Außerdem soll analysiert werden, wie häufig sich prädefinierte Trigger bzw. Hinweise auf ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung als Kriterium eines Typ 2 MI in dieser Population finden lassen und welche Trigger am häufigsten auftreten.

Ein weiteres Ziel ist die klinische Charakterisierung von Patient:innen mit einem nachgewiesenem Trigger für eine myokardiale Bedarfsischämie im Vergleich zu Patient:innen ohne solche Trigger.

2 Methoden

2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien

Im Rahmen der laufenden prospektiv-beobachtenden „cardiomyocyte injury following acute ischemic stroke“ (CORONA-IS; Clinicaltrials.gov NCT03892226; EA4/123/18) – Studie, erfolgte ab dem 01.01.2019 ein Screening aller stationären Aufnahmen auf die Stroke Unit der Universitätsklinik Charité am Campus Benjamin Franklin hinsichtlich einer möglichen Studienteilnahme. Ziel der CORONA-IS-Studie ist es, Mechanismen zu untersuchen, die nach einem akuten ischämischen Schlaganfall zu einer myokardialen Schädigung geführt haben (Stengl et al., 2021).

Patient:innen, bei denen ein akuter ischämischer Schlaganfall neuroradiologisch durch das Aufweisen von akuten ischämischen Läsionen in der CT oder MRT oder ein akuter kranieller Gefäßverschluss in der CT-Angiographie nachgewiesen werden konnte, wurden in eine Screeningliste aufgenommen. Ausgeschlossen wurden demnach Patient:innen mit einem hämorrhagischen Schlaganfall oder einer TIA. Patient:innen, die in die Screeningliste aufgenommen werden konnten, wurden in einem weiteren Schritt untersucht, ob eine serielle Messung des hs-cTnT durchgeführt wurde. Diese serielle Messung erfolgte innerhalb der ersten zwei Tage nach Aufnahme (Assay: hs troponin T Roche Elecsys®, Gen 5; 99. Perzentile des URL = 14 ng/l; 10% Variationskoeffizient precision = 13 ng/l; Nachweisgrenze = 5 ng/l). In der Regel wurde die erste Abnahme zum Zeitpunkt der Vorstellung in der zentralen Notaufnahme durchgeführt und die zweite Messung am Tag nach der Aufnahme morgens auf der Stroke Unit.

Patient:innen, die in die Screeningliste aufgenommen werden konnten und eine serielle Messung des hs-cTnT erhielten, wurden nach der 4th UDMI und anhand ihrer seriellen hs-cTnT-Werte in folgende drei Gruppen eingeteilt (Thygesen et al., 2018, Stengl et al., 2021, Thygesen et al., 2012b):

- kein Myokardschaden (beide hs-cTnT-Werte < URL)
- chronischer Myokardschaden (Erhöhung mindestens eines hs-cTnT-Wertes >URL, aber ohne Anstieg/ Abfall um >20% in der seriellen Messung)
- akuter Myokardschaden (Erhöhung mindestens eines hs-cTnT-Wertes > URL und ein Anstieg/Abfall um >20% in der seriellen Messung). Bei einem normwertigen hs-cTnT in der ersten Messung, war in der seriellen Messung eine Erhöhung des hs-cTnT > URL und ein Anstieg um >50% dieses Referenzwertes (7ng/l für den hier verwendeten Assay) für die Einteilung in diese Gruppe nötig (Thygesen et al., 2012b).

In dieser Arbeit erfolgte eine retrospektive Analyse der Patient:innen aus der Screening-Liste des Zeitraumes 01.01.2019 bis zum 31.12.2020, welche anhand ihrer seriellen hs-cTnT-Messung in die Gruppe *akuter Myokardschaden* eingeteilt wurden.

2.2 Datenerhebung

Jenseits der im Rahmen des Screenings erhobenen Daten zur Prüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien für eine Teilnahme an der CORONA-IS – Studie, wurden mittels Durchsicht der archivierten analogen und digitalen Patient:innenakten sowie des datenbankgestützten Krankenhausinformationssystems weitere demographische und klinische Parameter extrahiert. Die Sammlung der Daten erfolgte anonymisiert. Zur Datenverarbeitung wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 27) verwendet.

Erfasst wurden das Alter und Geschlecht der Patient:innen und die Länge des Krankenhausaufenthaltes. Der Status vor Aufnahme (i.e. unabhängig, ambulante Pflege, Pflegeheim), Vorerkrankungen und Vormedikation konnten dem Arztbrief, dem Rettungsstellenschein oder Vorbefunden entnommen werden. Relevante kardiovaskuläre oder mit einer Troponinerhöhung-assoziierte Vorerkrankungen waren: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, KHK, Herzinsuffizienz, Herzschrittmacher (HSM), früherer Schlaganfall (bekannte Diagnose oder der Nachweis chronischer ischämischer Läsionen in radiologischen Befunden), frühere intrakranielle Blutungen, chronische Niereninsuffizienz (bekannte Diagnose oder GFR < 60 ml/min über drei Monate), peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD), pulmonale Hypertonie und eine maligne Erkrankung (aktuell oder in der Vorgeschichte). Zusätzlich wurde erhoben, ob die genannten Vorerkrankungen erstmalig während des stationären Aufenthaltes diagnostiziert wurden und ob sich bei einer KHK in der Vorgeschichte der Patient:innen ein MI ereignet hatte oder ob die Betroffenen einen koronaren Stent oder Bypass erhalten hatten.

Zu den Vormedikamenten, die erfasst wurden, zählte die Einnahme von: Thrombozytenaggregationshemmern, orale Antikoagulantien (OAK), Statine, ß-Blocker, Antihypertensiva und Insuline.

Das Auftreten von interkurrenten Diagnosen und Komplikationen während des Aufenthaltes (i.e. Infektion zu Beginn, akute LAE, Delir, Endokarditis) wurde der ärztlichen Dokumentation entnommen. Außerdem wurde erfasst, ob eine Entlassung der Patient:innen in eine sekundäre Einrichtung (i.e. Pflegeheim, ambulante oder stationäre Reha, externe Verlegung) erfolgte, oder ob sie während des Aufenthaltes oder nach einer internen Verlegung verstarben.

Laborparameter der klinischen Routine, welche mit dem Schlaganfall-Outcome oder kardialen Erkrankungen assoziiert sind wurden erhoben. Dazu zählten: kardiale Marker (hs-cTnT, nt-pro-BNP), Blutbild (Hämoglobin, Leukozyten), Entzündungsparameter (C-reaktives-Protein (CRP)), Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, GFR), Elektrolyte (Natrium, Kalium) sowie LDL-Cholesterin, D-Dimere und Kreatinkinase.

Schlaganfall-spezifische Charakteristika, die erfasst wurden, waren: Symptombeginn (Onset), Last-seen-well (LSW) bei unklarem Beginn der Symptome, Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls (i.e. i.v. Thombolyse, mechanische Thrombektomie, door-to-needle-time (Zeit zwischen Ankunft im Krankenhaus und Beginn der Thrombolyse)) und ihre Komplikationen, die NIHSS und die modified Rankin Scale (mRS) bei Aufnahme und Entlassung (standardmäßig erhobene Scores zur Objektivierung des Schlaganfallschweregrades), die im Arztbrief dokumentierte Ätiologie (i.e. arterio-arteriell-embolisch, kardioembolisch, mikroangopathisch, andere Ursache) sowie neuroradiologische Daten (i.e. Stromgebiet und Seite des Schlaganfalls, Vorliegen eines akuten Gefäßverschlusses, raumfordernde Wirkung, hämorrhagische Transformation des Infarktes, Infarktmuster und -lokalisation). Dabei wurde das Infarktmuster wie folgt angegeben: singulär (bei einer einzelnen Läsion), scattered (bei mehreren Läsionen in einem Stromgebiet) oder multiple (bei Läsionen in mehreren Stromgebieten).

2.2.1 Kardiologische Diagnostik

Um zu untersuchen, ob es sich bei den Patient:innen mit *akutem Myokardschaden* in der seriellen hs-cTnT-Messung als zugrundeliegende Ursache um einen akuten MI handelt, erfolgte eine Analyse nach den Kriterien der 4th UDMI. Nach der Definition der 4th UDMI liegt ein akuter ischämischer MI vor bei Nachweis eines akuten Myokardschadens und Erfüllung mindestens eines der folgenden Kriterien für eine akute myokardiale Ischämie (Thygesen et al., 2018):

- Symptome einer Myokardischämie
- Zeichen einer akuten Ischämie durch Veränderungen im EKG
- Entwicklung von pathologischen Q-Zacken im EKG
- Nachweis eines myokardialen Gewebsverlustes oder das Auftreten neuer regionaler Wandbewegungsstörungen
- Nachweis eines Thrombus mittels Koronarangiographie (außer bei dem Typ 2 oder 3 MI).

Zu den Symptomen einer myokardialen Ischämie zählt das Auftreten von retrosternalen oder linksthorakalen Schmerzen mit einer möglichen Ausstrahlung in die linke Schulter, den linken Arm

oder den Unterkiefer, Druck- oder Engegefühl und/oder Dyspnoe (Thygesen et al., 2018, Herold, 2021). Das Vorhandensein dieser kardialen Symptome im Zeitraum ab Auftreten der Schlaganfall-Symptome bis zur Messung des zweiten hs-cTnT wurde der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation entnommen. Bei Patient:innen, die sich aufgrund einer Vigilanzminderung oder einer Aphasie nicht zu diesen Symptomen äußern oder befragt werden konnten, konnte das Vorhandensein dieser Symptome wiederum nicht ausgeschlossen werden.

Bei Vorliegen eines Ruhe-EKGs erfolgte eine Auswertung in Hinblick auf das Vorhandensein von akuten ischämischen EKG-Veränderungen. Diese wurden nach der 4th UDMI definiert als (Thygesen et al., 2018):

- ST-Streckenhebung: neu aufgetretene Hebung in zwei benachbarten Ableitungen um ≥ 1mm,
    - Ausnahme in Ableitung V_2-V_3: neue Hebung um ≥ 2mm bei Männern ≥ 40 Jahren bzw. ≥ 2,5mm bei Männern < 40 Jahren, ≥ 1,5mm bei Frauen
- ST-Strecken-Senkung und T-Negativierung: neu aufgetretene horizontale oder deszendierende Senkung der ST-Strecke um ≥ 0,5mm in zwei benachbarten Ableitungen und/oder T-Negativierung > 1mm in zwei benachbarten Ableitungen mit einer prominenten R-Zacke oder einem Verhältnis der R- zur S-Zacke von > 1.

Zusätzlich wurde erhoben, ob sich eine pathologische Q-Zacke als Hinweis auf einen alten MI im EKG darstellte und ob sich die Entwicklung einer solchen als Zeichen für eine akute myokardiale Ischämie zeigte. Eine pathologische Q-Zacke war dabei definiert als (Thygesen et al., 2018):

- das Auftreten einer Q-Zacke für > 0,02s oder eines QS-Komplexes in den Ableitungen V_2-V_3
- der Nachweis einer Q-Zacke für ≥ 0,03s mit einer Tiefe von ≥ 1mm oder eines QS-Komplexes in Ableitung I, II, aVL, aVF oder V_4-V_6 in mindestens zwei Ableitungen einer Ableitungsgruppe (I, aVL; V_1-V_6; II, III, aVF)
- das Auftreten einer R-Zacke für > 0,04s in V_1-V_2 und ein Verhältnis der R- zur S-Zacke von > 1 mit einer konkordant positiven T-Welle ohne Überleitungsstörung.

War aufgrund fehlender Vorbefunde unklar, ob es sich um eine neue ischämische EKG-Veränderung handelte, erfolgte aufgrund einer mutmaßlichen Akuität eine Wertung dieser als Ischämiezeichen (Thygesen et al., 2018). Bei Auffinden eines Linksschenkelblockes (LSB), wo aufgrund fehlender Vorbefunde unklar war, ob dieser sich als neue EKG-Veränderung präsentierte, erfolgte

die Anwendung der Sgarbossa-Kriterien um eine maskierte ST-Streckenhebung zu identifizieren (Smith et al., 2012).

Weitere Variablen, die dem Ruhe-EKG entnommen wurden, waren: Herzrhythmus, -frequenz, Lagetyp, Extrasystolen (i.e. supraventrikuläre und ventrikuläre), PQ-Zeit, Blockbilder (i.e. inkompletter und kompletter LSB, inkompletter und kompletter Rechtsschenkellock (RSB), AV-Block, bifaszikulärer Block, trifaszikulärer Block, linksanteriorer Hemiblock (LAHB)), die QTc-Zeit sowie das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH). Die Diagnose einer LVH im EKG konnte gestellt werden, bei Erfüllung eines der folgendes Kriterien (Peguero et al., 2017):

- Sokolow-Lyon Index: Summe der Amplitude der S-Zacke in V_1 + R-Zacke in V_5 oder V_6 $\geq$ 3,5 mV
- Cornell-Voltage: Summer der Amplitude der S-Zacke in V_3 + R-Zacke in aVL > 2,8 mV (m) bzw. > 2,0 mV (w)
- Peguero-lo-presti: Summe aus der Amplitude der tiefsten S-Zacke aller Ableitung (S_D) + S-Zacke in Ableitung $V_4 \geq$ 2,8 mV (m) bzw. 2,3 mV (w).

Wurde während des stationären Aufenthaltes der Patient:innen eine TTE oder TOE durchgeführt, erfolgte die Erfassung bei Vorliegen von neuen regionalen Wandbewegungsstörungen als Zeichen für eine akute myokardiale Ischämie. Außerdem erhoben wurde die echokardiographische Detektion einer LVH, bei einem durchgeführten TTE die Ejektionsfraktion, beim TOE das Vorhandensein einer Endokarditis und eines PFO.

Bei einer stattgefundenen Koronarangiographie wurde neben dem Auftreten eines koronaren Thrombus, das Vorliegen von Stenosen, die Durchführung einer Stentimplantation im Rahmen der Untersuchung, welche Koronararterien betroffen waren und ob eine Laevokardiographie erfolgte, erhoben.

Außerdem wurde erfasst, ob während des stationären Aufenthaltes ein kardiologisches Konsil aufgrund der Troponinerhöhung durchgeführt wurde. Zusätzlich wurde anhand von Vorbefunden und dem Rettungsstellenschein erhoben, ob eine kardiologische Intervention bis zu sieben Tage vor Aufnahme stattfand.

2.2.2 Monitoring

Patient:innen, die auf die Stroke Unit oder die Intensivstation aufgenommen werden, erhalten routinemäßig für mindestens 24 Stunden ein Monitoring ihrer Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Temperatur, Atemfrequenz). Die Werte wurden pflegerisch in die Papierakte sowie auf der Intensivstation digital im COPRA-System dokumentiert. Für diese Arbeit wurde jeweils der maximale und minimale Wert der einzelnen Vitalparameter für den Zeitraum zwischen dem Beginn des Monitorings bis zur Abnahme des zweiten hs-cTnT erhoben. In Ausnahmefällen erfolgte eine Betrachtung des Monitorings über die zweite hs-cTnT-Messung hinaus, wenn diese wenige Minuten oder Stunden nach der ersten Abnahme erfolgte, um den Beobachtungszeitraum zu verlängern. Der maximale Beobachtungszeitraum lag dabei bei 24 h.

2.3 Typ 2 MI Kriterien

Die Untersuchung auf Mechanismen, die zur Entwicklung eines Typ 2 MI geführt haben können, erfolgte anhand der 2013 von Saaby et al. veröffentlichten Kriterien für ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung (Saaby et al., 2013). Da nicht alle dieser Kriterien auf das neurologische Patienten:innenkollektiv dieser Arbeit anwendbar waren (so wurde bspw. routinemäßig keine arterielle Blutgasanalyse auf der Stroke Unit durchgeführt), wurden einige Parameter unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Populationen und auf Basis der Fachliteratur angepasst und in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Kriterien eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung zur Detektion eines Typ 2 MI

Typ 2 MI Kriterien nach Saaby et al.	Angepasste Typ 2 MI Kriterien
Vermindertes Sauerstoffangebot	*Vermindertes Sauerstoffangebot*
• Anämie: Hämoglobin < 5,5 mmol/L (Männer), < 5,0 mml/L (Frauen)	○ Anämie: Hämoglobin < 8 g/dl
• Schock: systolischer Blutdruck < 90 mmHg und Hinweise einer Organdysfunktion oder einer Enzephalopathie	○ Schock oder Hypotension (= positiver Schock-Index oder systolischer Blutdruck < 90 mmHg mit Symptomen oder einer nötigen Intervention)

• Bradyarrhythmie: nötiger Therapie oder Anlage eines HSM bei einer Bradyarrhtythmie	○ Bradyarrhythmie < 60/min und Intervention (Absetzen/Dosisreduktion einer Medikation mit beta-Blocker/Digitalis; HSM-Anlage)
• Nachweis eines koronaren Embolus und ein erhöhtes Risiko für einen Embolus	○ Nachweis eines koronaren Embolus und ein erhöhtes Risiko für Embolus
• Respiratorische Insuffizienz: arterieller Sauerstoffpartialdruck < 8 kPa und klinische Hinweise für eine akute respiratorischen Insuffizienz für eine Dauer von min. 20 Minuten	○ Respiratorische Insuffizienz: Sauerstoffsättigung unter 90%/ Dyspnoe und eine Intervention (Inhalation, Diuretika, Sauerstoffgabe, Absaugung)
Erhöhter Sauerstoffbedarf:	*Erhöhter Sauerstoffbedarf:*
• ventrikuläre Tachykardie für eine Dauer von ≥ 20 Minuten	○ ventrikuläre Tachykardie für ≥ 20 Minuten
• supraventrikuläre Tachykardie für eine Dauer von ≥ 20 Minuten bei einer Herzfrequenz > 150/min	○ supraventrikuläre Tachykardie für ≥ 20 Minuten mit einer Herzfrequenz von > 130/min und einer nötigen Intervention (Gabe von ß-Blocker, Digitalis, kardiologische Intervention)
• hypertensives pulmonales Ödem: systolischer Blutdruck > 160mmHg und Nachweis eines pulmonalen Ödems und eine Intervention mit Nitraten oder Diuretika	○ hypertensives pulmonales Ödem: systolischer Blutdruck > 160mmHg und Nachweis eines pulmonalen Ödems und eine nötige Intervention mit Nitraten oder Diuretika
• arterielle Hypertonie mit systolischem Blutdruck > 160mmHg und eine LVH (detektiert im EKG oder in einer Echokardiographie)	○ arterielle Hypertonie mit systolischem Blutdruck > 160mmHg und eine LVH (detektiert im EKG oder in einer Echokardiographie)

EKG = Elektrokardiogramm, HSM = Herzschrittmacher, LVH = Linksventrikuläre Hypertrophie, MI = Myokardinafarkt.

(Saaby et al., 2013, Smilowitz et al., 2016, Landes et al., 2016).

Bei Patient:innen, bei denen kein vollständig erfülltes Kriterium von Triggern einer Bedarfsischämie, aber ein Teilkriterium vorlag, wurde dies als „Hinweis auf ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung“ gewertet. Ein Teilkriterium war beispielsweise das Vorliegen einer Sauerstoffsättigung < 90%, ohne, dass eine Intervention erfolgte, das Auftreten einer supraventrikulären Tachykardie mit Frequenzen über 130/min ohne Intervention oder eine Dauer der Tachykardie unter 20 Minuten.

2.4 Ätiologische Zuordnung

Um den akuten Myokardschaden ätiologisch zu kategorisieren erfolgte zunächst die Überprüfung, ob ein akuter ischämischer MI vorlag. Zeigte sich bei Patient:innen mit einer akuten Myokardschädigung eine Erfüllung der Kriterien für eine akute myokardiale Ischämie wurden diese der Gruppe *ischämischer Myokardschaden* zugeteilt. Bei ihnen lag definitionsgemäß nach der 4th UDMI ein akuter MI vor.

Konnte in der durchgeführten Diagnostik kein Nachweis einer akuten myokardialen Ischämie erbracht werden oder eine andere systemische Ursache des akuten Myokardschadens identifiziert werden, wurde die Zuordnung *nicht-ischämischer Myokardschaden* getroffen. Zu den anderen systemischen Ursachen für einen akuten Myokardschaden zählen die unter Punkt 1.2.3 aufgeführten Erkrankungen: akute Herzinsuffizienz, Tako-Tsubo-Syndrom, akute LAE, Endokarditis sowie Sepsis.

Bei fehlender kardialer Diagnostik, z. B. einer fehlende Koronarangiographie, wurden die Patient:innen der Kategorie *keine sichere Zuordnung möglich* zugeteilt, wenn sich in der sonstigen durchgeführten kardialen Diagnostik kein Hinweis auf eine akute myokardiale Ischämie oder keine andere systemische Ursache des akuten Myokardschadens zeigte.

Patient:innen, deren Zuordnung in die Gruppe *ischämischer Myokardschaden* erfolgte, wurden in einem nächsten Schritt analysiert, welchem Myokardinfarkttyp sie zugeteilt werden können. Die Zuordnung erfolgte nach dem in Tabelle 2 dargestellten Schema:

Tabelle 2: Schema der ätiologischen Zuordnung

Typ 1 MI	*ischämischer Myokardschaden* + Nachweis eines akuten Thrombus (Culprit-Läsion) in der Koronarangiographie
klinische Diagnose eines Typ 1 MI	*ischämischer Myokardschaden* + fehlende Koronarangiographie + kein Kriterium für Typ 2 MI erfüllt oder *ischämischer Myokardschaden* + Koronarangiographie mit ≥50%iger Stenose + kein Kriterium für Typ 2 MI erfüllt
MINOCA	*ischämischer Myokardschaden* + Koronarangiographie mit <50%iger Stenose + kein Kriterium für Typ 2 MI erfüllt
Typ 2 MI	*ischämischer Myokardschaden* + Kriterium für Typ 2 MI erfüllt

MI = Myokardinfarkt, MINOCA = Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries.

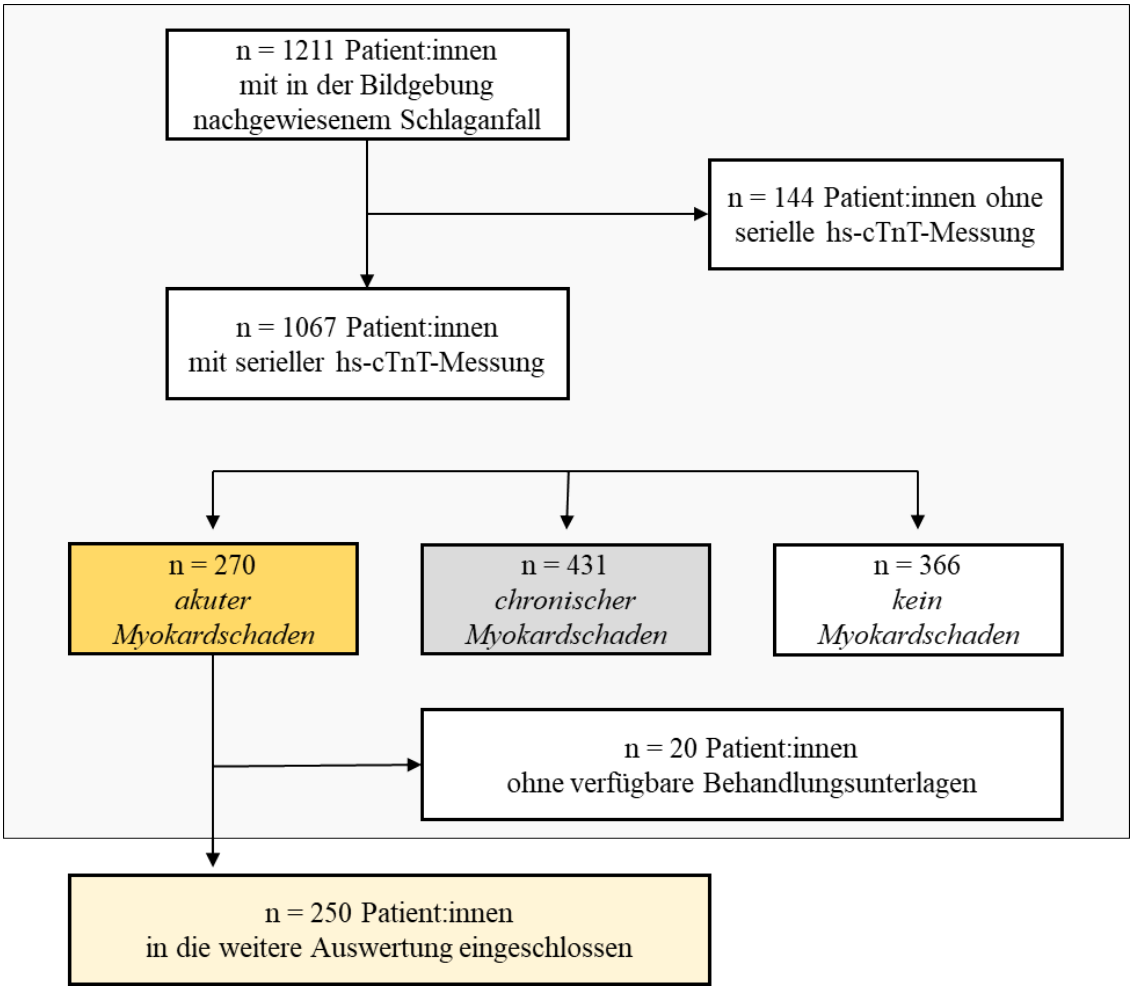
2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics (Version 27). Kategoriale Variablen wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Die Darstellung kontinuierlicher (metrischer) Variablen erfolgte durch Median und Interquartilrange (IQR) oder Mittelwert (M) und Standardabweichung (± SD). Der Vergleich zweier unabhängiger Gruppen auf einen signifikanten Unterschied wurde mittels t-Test für unverbundene Stichproben bei normalverteilten und metrischen Variablen oder dem Mann-Whitney-U-Test bei nicht-normalverteilten, mindestens ordinalskalierten Variablen durchgeführt. Bei mehr als zwei unabhängigen Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test für nicht-normalverteilte, mindestens ordinalskalierte Variablen angewandt. Kategoriale Variablen wurden durch den Pearson-Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede untersucht. Alle Tests wurden mit einem festgelegten Signifikanzniveau von $p = 0{,}05$ (asymptotisch) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Population

In dem Zeitraum vom 01.01.2019 bis zum 31.12.2020 wurden 2536 Patient:innen auf die Stroke Unit des Campus Benjamin Franklin der Charité aufgenommen. Von diesen zeigten 1211 Patient:innen einen neuroradiologisch nachgewiesenen akuten ischämischen Schlaganfall. Anhand der seriellen hs-cTnT-Messung konnten 270 (25,3%) Patient:innen der Gruppe *akuter Myokardschaden* zugeteilt werden. Bei 20 Patient:innen dieser Gruppe waren die Behandlungsunterlagen und somit die notwendige Datenquelle zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht verfügbar, weswegen diese von der Analyse ausgeschlossen wurden. Von den restlichen 250 Patient:innen mit verfügbaren Behandlungsunterlagen erfolgte die Datenerhebung und Analyse nach den oben beschriebenen Kriterien, um eine ätiologische Zuordnung des akuten Myokardschadens zu treffen (Abbildung 1).

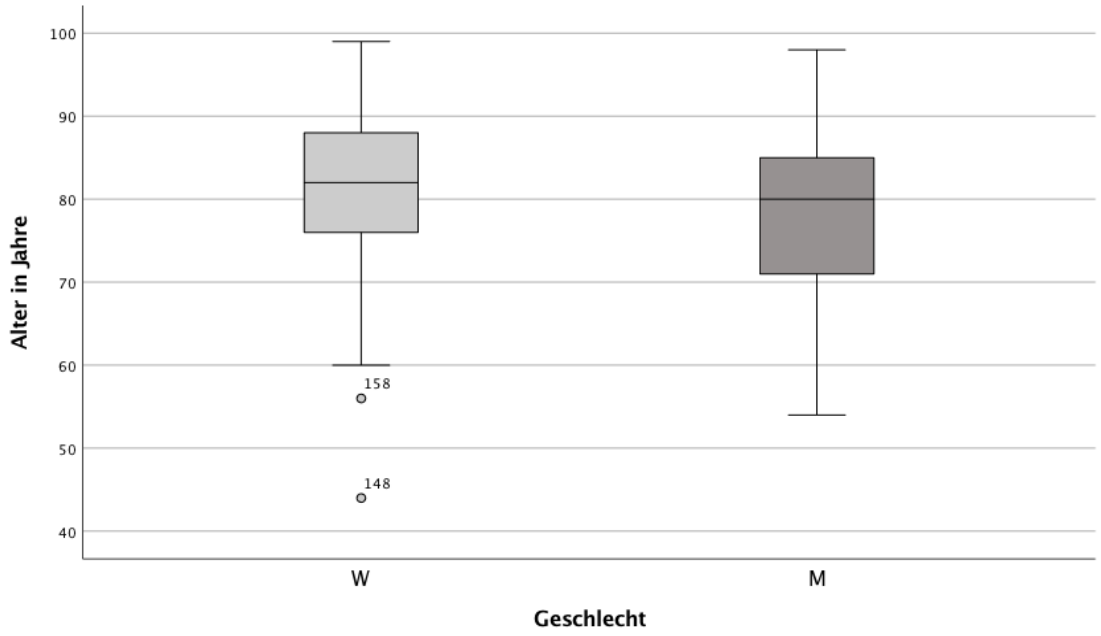


hs-cTnT = high-sensitivity kardiales Troponin T, n = Patient:innenanzahl.

Abbildung 1: Flowchart der untersuchten Population: Darstellung der absoluten Häufigkeiten

3.1.1 Baseline Charakteristika

Von den 250 analysierten Patient:innen waren 125 (50,0%) Frauen. Das mittlere Alter der Patient:innen zum Zeitpunkt ihrer stationären Aufnahme lag bei 79,3 Jahren (± 9,5 Jahre). Frauen waren mit einem mittleren Alter von 81,2 Jahren (± 9,1 Jahre) statistisch signifikant älter im Vergleich zu den Männern mit einem mittleren Alter von 77,4 Jahren (± 9,6 Jahre) (p = 0,001) (Abbildung 2).



(n = 250): Mittelwert weiblich (W) 81,2 Jahre (± 9,1 Jahre); Mittelwert männlich (M) 77,4 Jahre (± 9,6 Jahre); p = 0,001.

Abbildung 2: Altersverteilung nach Geschlecht

Der Großteil der Patient:innen (174 (69,6%)) konnte sich vor Aufnahme selbstständig im häuslichen Umfeld versorgen. Als vaskuläre Risikofaktoren zeigten sich bei 218 (87,2%) der Betroffenen ein arterieller Hypertonus und bei 73 (29,2%) ein Diabetes mellitus. An kardialen Vorerkrankungen ergab sich bei 56 (22,4%) Patient:innen eine vorbekannte KHK und bei 26 (10,4%) eine bekannte Herzinsuffizienz. Von 100 (40,0%) Patient:innen mit einem diagnostizierten Vorhofflimmern, wurde bei 43 (43,0%) das Vorhofflimmern erstmalig festgestellt und 39 (39,0%) hatten eine OAK in ihrer Vormedikation. Weitere Charakteristika sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Baseline Charakteristika (n = 250): Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten oder in Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD).

Charakteristika	**M**	**SD**
Alter	79,3	(± 9,5)
	Häufigkeit (n = 250)	
	absolut	relativ
Geschlecht		
weiblich	125	(50,0)
männlich	125	(50,0)
Status vor Aufnahme		
selbstständig	174	(69,6)
ambulante Pflege	28	(11,2)
Pflegeheim	23	(9,2)
Vorerkrankungen		
Arterieller Hypertonus	218	(87,2)
Diabetes mellitus	73	(29,2)
Vorhofflimmern	100	(40,0)
KHK	65	(26,0)
Früherer MI	23	(35,4)
Früherer Stent oder Bypass	40	(61,5)
Herzinsuffizienz	31	(12,4)
Früherer Schlaganfall*	114	(45,6)
Frühere intrakranieller Blutung	7	(2,8)
pAVK	21	(8,4)
COPD	25	(10,0)
Pulmonale Hypertonie	5	(2,0)
Chronische Niereninsuffizienz	66	(26,4)
Malignom	50	(20,0)
Herzschrittmacher	11	(4,4)
Vormedikation		
Thrombozytenaggregationshemmer	87	(34,8)
OAK	46	(18,4)
Statin	84	(33,6)
ß-Blocker	104	(41,6)
Antihypertensiva	171	(68,4)
Insulin	17	(6,8)

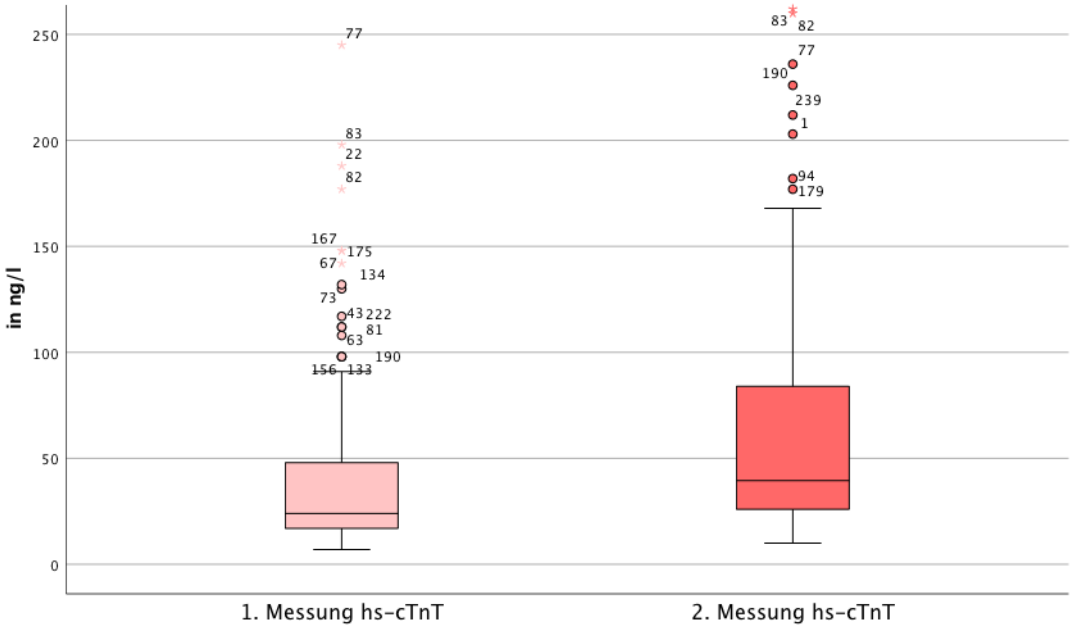
COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KHK = koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt, n = Patient:innenzahl, OAK = Orale Antikoagulation, pAVK = peripher arterielle Verschlusskrankheit, w = weiblich. *bekannte Diagnose oder Nachweis chronischer ischämischer Läsion im MRT

3.1.2 Laborparameter

Die 250 Patient:innen mit akuter Myokardschädigung hatten in ihrer seriellen hs-cTnT-Messung ein medianes erstes hs-cTnT von 24 ng/l [17-48 ng/l]. Der Median des zweiten hs-cTnT betrug 40 ng/l [26-84 ng/l]. Die Verteilung der hs-cTnT-Werte der ersten und zweiten Messung ist in der

Abbildung 3 dargestellt. Bei 196 (78,4%) Patient:innen zeigte sich ein Anstieg zwischen dem ersten und zweiten hs-cTnT. Eine Abnahme konnte bei 54 (21,6%) Patient:innen beobachtetet werden. Die mediane Differenz zwischen dem ersten und zweiten hs-cTnT bei allen 250 Patient:innen lag bei 12 ng/l [8-34 ng/l] bzw. 40,7 % [25,5-82,0 %]. Der maximal gemessene hs-cTnT-Wert aller Patient:innen lag bei 17849 ng/l.

Bei 113 (45,2%) Patient:innen war ein klarer Symptombeginn (Onset) ihres akuten ischämischen Schlaganfalls bekannt. Die mediane Zeitdifferenz zwischen dem Beginn der Symptome und der ersten hs-cTnT-Messung lag bei 2h [1-7h]. Bei den 113 (45,2%) Patient:innen mit unklarem Symptombeginn (LSW) betrug der mediane Abstand zwischen dem LSW und der ersten hs-cTnT-Messung 11h [6-18h]. Die mediane Dauer zwischen den Messungen des ersten und zweiten hs-cTnT lag bei 14h [6-19h].



hs-cTnT = high- sensitivity kardiales Troponin T.

Abbildung 3: Verteilung der hs-cTnT-Werte der ersten und zweiten Messung

Weitere Laborparameter werden in Tabelle 4 dargestellt. Eine Anämie mit einem Hämoglobinwert von < 8 g/dl lag bei 6 (2,4 %) Patient:innen während ihres stationären Aufenthaltes vor. Ein LDL-Cholesterin oberhalb des Referenzwertes von 130 mg/dl konnte bei 61 (24,4 %) Patient:innen gefunden werden.

Tabelle 4: Laborparameter (n = 250): Darstellung der Daten als Median mit Interquartilrange [IQR] oder als relative und absolute Häufigkeiten.

Laborparameter		n
kardiale Marker, Median [IQR]		
erstes hs-cTnT (ng/l)	24 [17-48]	250
zweites hs-cTnT (ng/l)	40 [26-84]	250
drittes hs-cTnT (ng/l)	64 [30-129]	127
NT-pro-BNP (ng/l)	3444 [1429-7411]	48
Blutbild, Median [IQR]		
erstes Hämoglobin (g/dl)	13,7 [12,2-14,8]	250
zweites Hämoglobin (g/dl)	12,3 [10,7-13,7]	169
Leukozyten (/nl)	9,0 [7,2-11,2]	250
Entzündungsparameter		
CRP (mg/l). Median [IQR]	3,9 [1,5-13,4]	250
CRP ≥ 5 mg/l, n (%)	111 (44,4)	250
Nierenfunktionsparameter, Median [IQR]		
Kreatinin (mg/dl)	1,03 [0,87-1,26]	249
GFR	58 [46-74]	249
Elektrolyte, Median [IQR]		
Kalium (mmol/l)	4,2 [3,9-4,5]	244
Natrium (mmol/l)	139 [137-141]	244
Weitere, Median [IQR]		
LDL-Cholesterin (mg/dl)	103 [80-123]	249
Kreatininkinase (U/l)	116 [63-224]	248
D-Dimere (mg/l)	1,44 [0,78-2,93]	14

CRP = C-reaktives Protein, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, hs-cTnT = high-sensitivity kardiales Troponin T, n = Patient:innenzahl.

3.1.3 Schlaganfall-Charakteristika

Von den 250 Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall und akutem Myokardschaden erhielten 60 (24,0%) eine alleinige intravenöse Thrombolyse als Akuttherapie. Bei 26 (10,4%) Patient:innen wurde eine mechanische Thrombektomie durchgeführt, 24 (9,6%) erhielten sowohl eine intravenöse Thrombolyse als auch eine mechanische Thrombektomie. Von den insgesamt 84 (33,6%) intravenösen Thrombolysen konnte bei 61 (72,6%) die door-to-needle-time ermittelt werden, deren Median 37 min [25-56 min] betrug. Die mediane NIHSS zum Zeitpunkt der Aufnahme lag bei 6 [2-13] (n = 246). Die mediane mRS bei Aufnahme betrug 4 [2-5] (n = 241). Bei 74 (29,6%) Patient:innen zeigte sich neuroradiologisch eine Affektion des insulären Kortex. Die häufigste Genese des akuten ischämischen Schlaganfalls war in 120 (48,0%) Fällen arterio-arteriell-embolisch (Tabelle 5).

Tabelle 5: Schlaganfall-Charakteristika (n = 250): Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten oder des Medians mit Interquartilrange [IQR].

Charakteristika	n = 250
NIHSS bei Aufnahme, Median [IQR]	6[a] [3-13]
mRS bei Aufnahme, Median [IQR]	4[b] [2-5]
Akuttherapie, n (%)	
i.v. Thrombolyse	84 (33,6)
mechanische Thrombektomie	50 (20,0)
Betroffenes Stromgebiet, n (%)	
anteriore Zirkulation rechts	53 (21,2)
anteriore Zirkulation links	80 (32,0)
posteriore Zirkulation	39 (15,6)
multiple Lokalisation	84 (33,6)
Betroffenes Stromgebiet, n (%)	
MCA	193 (77,2)
ACA	29 (11,6)
PCA	78 (31,2)
ACha	10 (4,0)
Lage des Infarktes, n (%)	
Insula betroffen	74 (29,6)
rechte Insula	23 (31,1)
linke Insula	51 (68,9)
Thalamus betroffen	30 (12,0)
infratentorieller Infarkt	59 (23,6)
Gefäßverschluss, n (%)	83 (33,2)
hämorrhagische Transformation, n (%)	47 (18,8)
raumfordernde Wirkung, n (%)	22 (8,8)
Verteilungsmuster des Infarktes, n (%)	
singulär	111 (44,4)
scattered	48 (19,2)
multiple	84 (33,6)
Ätiologie, n (%)	
arterio-arteriell-embolisch*	120 (48,0)
kardioembolisch	109 (43,6)
mikroangiopathisch	17 (6,8)
andere Ursache	17 (6,8)

ACA = Arteria cerebri anterior, ACha = Arteria choroidea anterior, bds. = beidseits, i.v. = intravenös, MCA = Arteria cerebri media, mRS = modified Rankin Scale, n = Patienten:innenzahl, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, PCA = Arteria cerebri posterior. * Abweichend von der TOAST-Klassifikation wurde bei Atherosklerose auch ohne Nachweis einer 50%igen Stenose eine arterio-arteriell-embolische Genese angenommen. [a]n = 246; [b]n = 241

3.1.4 Komplikationen und Outcome

Infektionen waren mit 48 (19,2%) Betroffenen die häufigste interkurrente Komplikation. Weitere Komplikationen und interkurrente Diagnosen sind in der Tabelle 6 dargestellt.

Die mediane Länge des Krankenhausaufenthaltes betrug 5 Tage [3-9 Tage]. Insgesamt sind 28 (11,2%) der 250 Patient:innen während ihres stationären Aufenthaltes verstorben. Die mediane NIHSS bei Entlassung betrug 3 [1-8]. Die mediane mRS bei Entlassung lag bei 4 [1-5] (Tabelle 6).

Tabelle 6: Komplikationen und Outcome (n = 250): Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten oder des Medians und der Interquartilrange [IQR]

Komplikationen und Outcome	**n = 250**	
Infektion, n (%)	48	(19,2)
Pneumonie	28	(58,3)
HWI	13	(27,0)
andere	7	(14,6)
Endokarditis, n (%)	3	(1,2)
Lungenarterienembolie, n (%)	2	(0,8)
Delir, n (%)	20	(8,0)
Komplikationen i.v. Thrombolyse, n (%)	20	(8,0)
allergische Reaktion	1	(5,0)
Blutung	14	(70,0)
sonstige	7	(35,0)
NIHSS bei Entlassung, Median [IQR]	3[a]	[1-8]
mRS bei Entlassung, Median [IQR]	4[b]	[1-5]
mRS ≥ 2 bei Entlassung, n (%)	178[b]	(72,1)
verstorben, n (%)	28	(11,2)
sekundäre Entlassung, n (%)		
Häuslichkeit	78	(31,2)
stationäre Reha	106	(42,4)
ambulante Reha	5	(2,0)
Pflegeheim	13	(5,2)
interne Verlegung	19	(7,6)
externe Verlegung	4	(1,6)

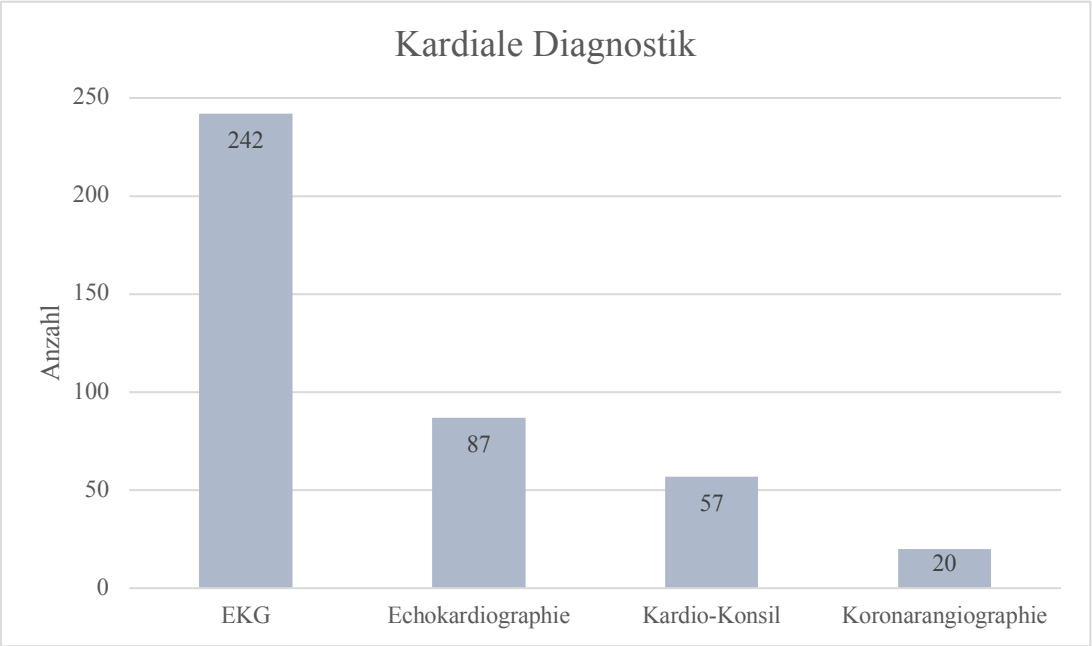
HWI = Harnwegsinfekt, i.v. = intravenös, mRS = modified Rankin Scale, n = Patienten:innenzahl, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale. [a]n = 218; [b]n = 247

3.1.5 Kardiale Diagnostik

Die am häufigsten durchgeführte apparative kardiale Untersuchung war mit 242 (96,8%) Patient:innen das EKG. Eine Echokardiographie wurde bei 87 (34,8%) Patient:innen durchgeführt, wobei 41 (16,4%) Patient:innen ein TTE, 24 (9,6%) ein TOE und 22 (8,8%) sowohl ein TTE als auch ein TOE erhielten. Patient:innen, die ein TOE erhielten hatten ein mittleres Alter von 71,4 Jahren (± 9,2 Jahre). Damit waren diese Patient:innen statistisch signifikant jünger als die restliche Kohorte, bei der kein TOE durchgeführt wurde (TOE erhalten 71,4 Jahren (± 9,2 Jahre) vs. kein TOE erhalten 81,1 Jahre (± 8,7 Jahre), $p < 0,001$). Patient:innen mit durchgeführtem TTE zeigten

statistisch signifikant höhere Werte sowohl des ersten hs-cTnT (TTE erhalten 31 ng/L [18-130 ng/L] vs. kein TTE erhalten 23 ng/L [16-41 ng/L], p = 0,021), als auch des zweiten hs-cTnT (TTE erhalten 99 ng/L [38-281 ng/L] vs. kein TTE erhalten 32 ng/L [25-59 ng/L], p < 0,001) im Vergleich zu den Patient:innen dieser Arbeit ohne durchgeführtes TTE.

Die seltenste kardiale Untersuchung war die bei 20 (8,0%) Patient:innen durchgeführte Koronarangiographie (Abbildung 4). Eine Laevokardiographie im Rahmen dieser 20 Koronarangiographien erfolgte bei 11 (55,0%) Patient:innen.



EKG = Elektrokardiogramm, n = Patient:innenzahl

Abbildung 4: Kardiale Diagnostik (n = 250): Darstellung der absoluten Häufigkeiten.

Bei 3 (1,2%) Patient:innen wurde bis zu sieben Tage vor ihrer stationären Aufnahme eine Koronarangiographie ohne Stenteinlage und bei 1 (0,4%) Patient:in wurde bis zu sieben Tage vor der stationären Aufnahme eine Kardioversion durchgeführt.

Die Auswertung der 12-Kanal-Ruhe-EKGs ist in Tabelle 7 dargestellt. Zusammenfassend zeigte sich eine ST-Strecken-Hebung bei 6 (2,5%) Patient:innen, eine ST-Strecken-Senkung bei 21 (8,8%) Patient:innen und eine diskordante T-Negativierung lag bei 24 (10,0%) Patient:innen vor. Die mediane QTc-Zeit betrug 438 ms [412-461 ms].

Tabelle 7: EKG-Auswertung (n = 242*): Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten oder des Medians und der Interquartilrange [IQR]

EKG – Auswertung			**n***
Herzfrequenz (/min), Median [IQR]	81	[71-94]	
Rhythmus, n (%)			
Sinusrhythmus	173	(71,5)	
Vorhofflimmern	64	(26,4)	
Vorhofflattern	2	(0,8)	
Lagetyp, n (%)			241
überdrehter Linkstyp	52	(21,6)	
Linkstyp	104	(43,2)	
Indifferenztyp	57	(23,7)	
Steiltyp	23	(9,5)	
Rechtstyp	5	(2,1)	
Extrasystolen, n (%)			240
ventrikuläre Extrasystole	30	(12,5)	
supraventrikuläre Extrasystole	8	(3,3)	
PQ-Zeit (ms), Median [IQR]	170	[151-186]	177
QRS-Zeit (ms), Median [IQR]	92	[84-102]	241
Blockbild, n (%)			
AV-Block Grad 1	31	(17,5)	177
AV-Block Grad 2 Typ 1	1	(0,6)	177
inkompletter RSB	6	(2,5)	238
kompletter RSB	10	(4,2)	238
inkompletter LSB	9	(3,8)	238
kompletter LSB	10	(4,2)	238
LAHB	31	(13,0)	238
bifaszikulärer Block	6	(2,5)	238
trifaszikulärer Block	1	(0,4)	238
QTc-Zeit (ms), Median [IQR]	438	[412-461]	240
LVH, n (%)	59	(24,6)	240
diskordante T-Negativierung, n (%)	24	(10,0)	240
ST-Hebung, n (%)	6	(2,5)	240
ST-Senkung, n (%)	21	(8,8)	240
Q-Zacke (alt), n (%)	2	(0,8)	240

EKG = Elektrokardiogramm, LAHB = linksanteriorer Hemiblock, LVH = linksventrikuläre Hypertrophie, LSB = Linksschenkelblock, n = Patient:innenzahl, RSB = Rechtsschenkelblock.
* Das EKG war bei 242 Patient:innen verfügbar, aufgrund von z. B. Artefakten, waren nicht alle Parameter bei allen 242 EKGs beurteilbar.

In Tabelle 8 sind die echo- und koronarangiographisch detektierten Pathologien zusammengefasst. In der Echokardiographie konnte bei 22 (8,8%) Patient:innen eine Wandbewegungsstörung identifiziert werden. Eine Culprit-Läsion zeigte sich bei 3 (15,0%) der 20 Patient:innen, die eine Koronarangiographie während ihres stationären Aufenthaltes erhielten. Eine Stenose ohne Hinweis auf einen akuten koronaren Thrombus fand sich bei 7 (35,0%) Patient:innen. In 2 Fällen waren

mehrere Gefäße von einer Stenose betroffen. Bei 4 Patient:innen fand sich eine Stenose im Verlauf des Ramus interventricularis anterior und in einem Fall zeigte sich eine Stenose der Arteria coronaria dextra. Die Culprit-Läsion befand sich in jeweils einem Fall in dem Ramus interventricularis anterior, dem Ramus circumflexus und der Arteria coronaria dextra. Die Implantation eines Stents wurde bei 8 (40,0%) der 20 Koronarangiographien durchgeführt. In 4 Fällen wurde der Ramus interventricularis anterior mit einem Stent versorgt. Bei 2 Patient:innen erfolgte ein Stenting des Ramus circumflexus, in 2 weiteren Fällen hat eine Stentimplantation der Arteria coronaria dextra stattgefunden.

Tabelle 8: Pathologien in der Echo- und Koronarangiographie (n = 250): Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten

Pathologien	**n = 250**
TOE, n (%)	46 (18,4)
aortic Plaques	41 (89,1)
Endokarditis	3 (6,5)
PFO	8 (17,4)
Wandbewegungsstörungen	2 (4,3)
TTE, n (%)	63 (25,2)
systolische Dysfunktion LV*	22 (34,9)
diastolische Dysfunktion LV	22 (34,9)
Wandbewegungsstörungen	20 (31,7)
LVH	21 (33,3)
EF < 50%	14 (22,2)
Koronarangiographie, n (%)	20 (8,0)
Culprit-Läsion	3 (15,0)
Stenose	7 (35,0)

EF = Ejektionsfraktion, LVH = linksventrikuläre Hypertrophie, LV = linker Ventrikel, n = Patient:innenzahl, PFO = persistierendes Foramen ovale, TOE = transösophageale Echokardiographie, TTE: transthorakale Echokardiographie.
*im schriftlichen Befund beschrieben

3.1.6 Monitoring

In der folgenden Tabelle 9 sind die minimalen und maximalen Werte, der während des Monitorings gemessenen Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur, Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz) dargestellt.

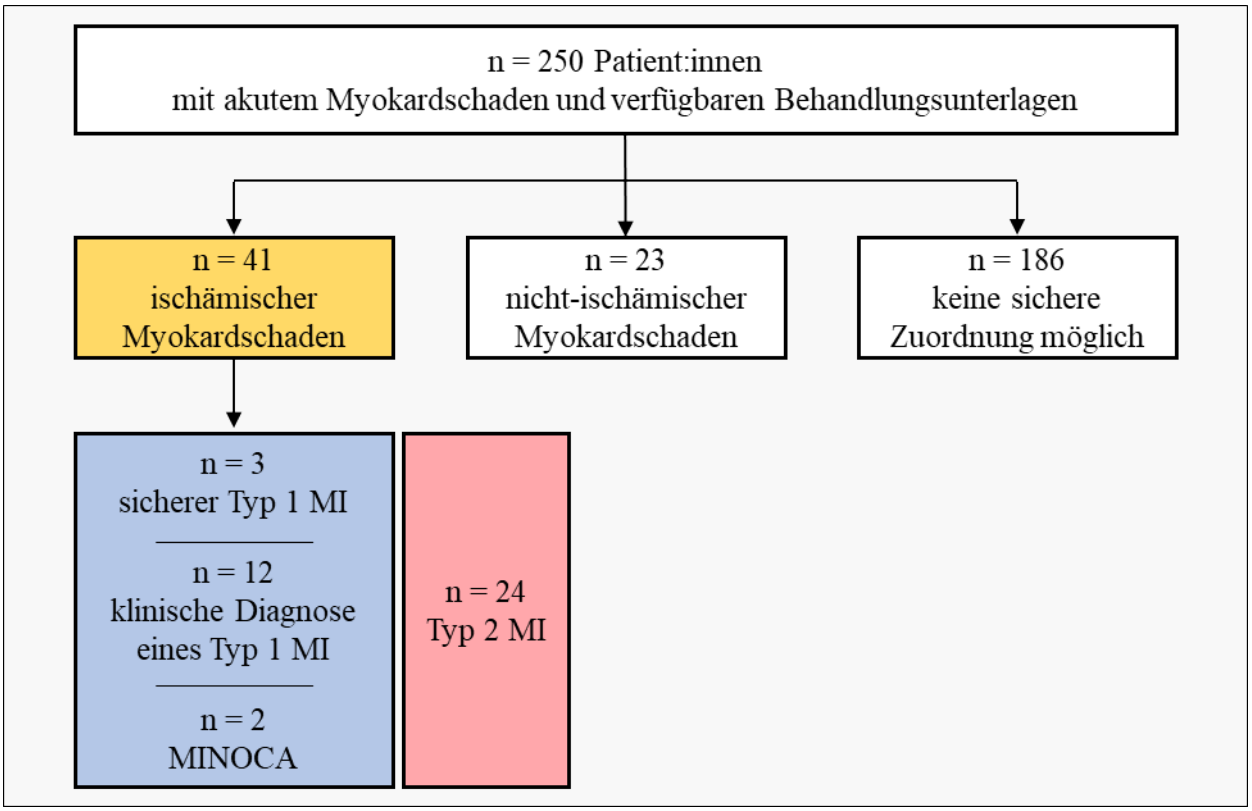
Tabelle 9: Monitoring: Darstellung des Medians und der Interquartilrange [IQR]

Monitoring	**n = 250**	
max. systolischer RR (mmHg), Median [IQR]	170	[155-187]
min. systolischer RR (mmHg), Median [IQR]	111	[97-125]
max. diastolischer RR (mmHg), Median [IQR]	87	[73-99]
min. diastolischer RR (mmHg), Median [IQR]	63	[52-74]
max. Herzfrequenz (/min), Median [IQR]	99	[85-131]
min. Herzfrequenz (/min), Median [IQR]	64	[56-75]
max. Temperatur (°C), Median [IQR]	37,1[a]	[36,8-37,4]
min. Temperatur (°C), Median [IQR]	36,4[b]	[36,1-36,7]
max. O_2-Sättigung (%), Median [IQR]	98	[97-100]
min. O_2-Sättigung (%), Median [IQR]	92	[89-94]
max. Atemfrequenz (/min), Median [IQR]	24[c]	[22-27]
min. Atemfrequenz (/min), Median [IQR]	15[c]	[12-16]

max. = maximal, min. = minimal, n = Patient:innenzahl, O_2 = Sauerstoff, RR = Blutdruck. [a]n = 249; [b]n = 247; [c]n = 246.

3.2 Ätiologische Zuordnung

Die 250 Patient:innen mit akutem Myokardschaden konnten nach der Analyse des Vorliegens einer myokardialen Ischämie laut der 4th UDMI in folgende drei Gruppen eingeteilt werden: *ischämischer Myokardschaden, nicht-ischämischer Myokardschaden* und *keine sichere Zuordnung möglich* (Abbildung 5).



MI = Myokardinfarkt, MINOCA = myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, n = Patient:innenzahl.

Abbildung 5: Flowchart der ätiologischen Zuordnung: Darstellung der absoluten Häufigkeiten

Bei 41 (16,4%) Patient:innen wurde neben der akuten Troponinerhöhung mindestens ein Kriterium einer myokardialen Ischämie erfüllt, sodass nach der 4th UDMI ein ischämischer Myokardschaden nachgewiesen werden konnte. Der *Nachweis einer myokardialen Ischämie* basierte allein auf der klinischen Symptomatik bei 5 (12,2%) Patient:innen, allein auf dem Vorliegen neuer ischämischer EKG-Veränderungen bei 17 (41,5%) Patient:innen und allein auf dem Nachweis von Wandbewegungsstörungen bei 9 (22,0%) Patient:innen. Bei 10 (24,4%) Patient:innen konnte mehr als ein Kriterium einer myokardialen Ischämie gefunden werden. Die Beurteilung über das Vorliegen einer klinischen Symptomatik einer myokardialen Ischämie war bei 12 (29,3%) der 41 Patient:innen aufgrund einer Vigilanzstörung oder einer Aphasie nicht möglich.

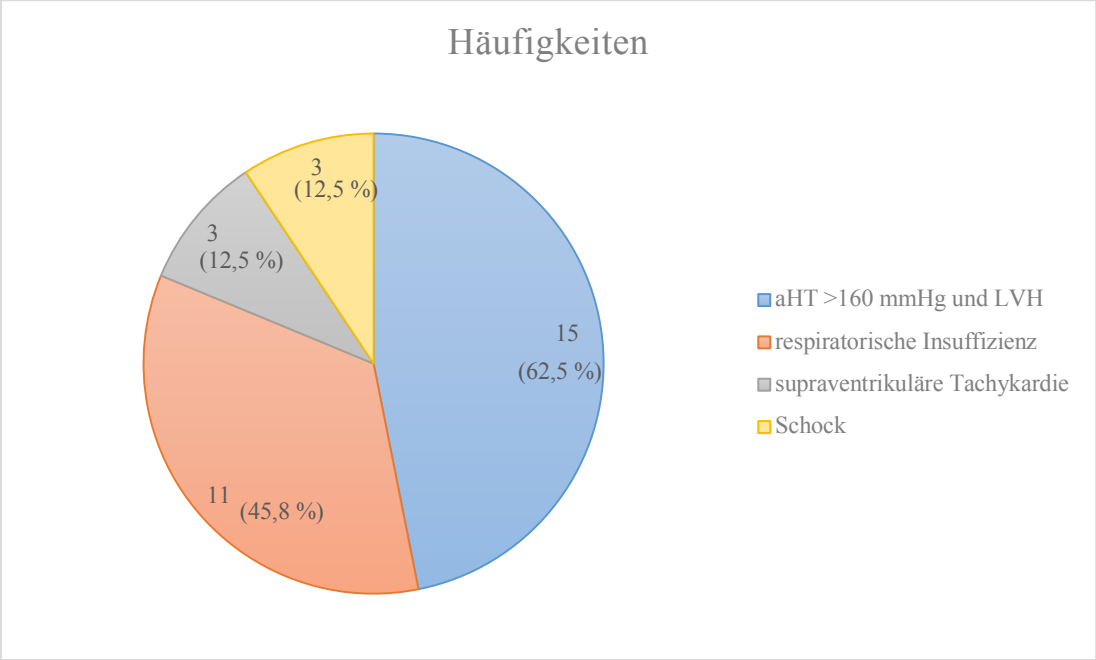
Tabelle 10: Kriterien einer akuten myokardialen Ischämie nach der 4th UDMI (n = 41): Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten

Kriterien einer myokardialen Ischämie	**n = 41**
Klinische Symptome einer Ischämie, n (%)	8 (19,5)
Akute EKG-Veränderungen	25 (61,0)
STEMI, n (%)	4 (16,0)
NSTEMI, n (%)	21 (84,0)
Wandbewegungsstörungen, n (%)	17 (41,5)
Culprit Läsion in der Koronarangiographie, n (%)	3 (7,3)

EKG = Elektrokardiogramm, n = Patient:innenzahl, NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt, STEMI = ST-Strecken-Hebungsinfarkt.

Von den 41 Patient:innen mit akuter myokardialer Ischämie erhielten 11 (26,8%) eine Koronarangiographie in der bei 3 (7,3%) Patient:innen eine Culprit-Läsion nachgewiesen werden konnte, womit es sich bei diesen Patient:innen definitionsgemäß um einen akuten Typ 1 MI handelt. Bei 12 (29,3%) Patient:innen mit myokardialer Ischämie konnte die Diagnose eines akuten Typ 1 MI klinisch gestellt werden. Bei 2 (4,9%) Patient:innen mit dem Nachweis einer myokardialen Ischämie zeigte sich in der Koronarangiographie weder eine Culprit-Läsion noch eine ≥ 50%ige Koronarstenose und es ergab sich kein Trigger für ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung. Sie wurden ätiologisch dem MINOCA zugeordnet.

Bei 24 (58,5%) Patient:innen der Gruppe *ischämischer Myokardschaden* zeigte sich in ihrem Monitoring ein prädefinierter Trigger für ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung. Diese erfüllten damit gemäß der 4th UDMI das Kriterium eines akuten Typ 2 MI. Die Trigger des Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung der 24 Patient:innen mit einem akuten Typ 2 MI sind in der Abbildung 6 dargestellt. Der häufigste Trigger war bei 15 (62,5%) dieser Patient:innen die arterielle Hypertonie mit einem systolischem Blutdruck > 160mmHg und einer LVH. 6 (25,0%) Patient:innen hatten mehr als ein Kriterium für ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung vollständig erfüllt.



aHT = arterielle Hypertonie, LVH = linksventrikuläre Hypertrophie

Abbildung 6: Trigger des akuten Typ 2 MI (n = 24): Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten

Von den 24 Patient:innen mit akutem Typ 2 MI basierte der Nachweis einer myokardialen Ischämie in einem Fall allein auf der klinischen Symptomatik, bei 11 (45,8%) Patient:innen allein auf neuen ischämischen EKG-Veränderungen und bei 5 (20,8%) allein auf Wandbewegungsstörungen. Bei 7 (29,2%) Patient:innen wurden mehrere Kriterien der myokardialen Ischämie erfüllt.

Bei 23 (9,2%) der 250 Patient:innen mit akuter Myokardschädigung konnte eine Zuteilung zur Gruppe *nicht-ischämischer Myokardschaden* erfolgen. Bei 16 (69,6%) Patient:innen dieser Gruppe zeigten sich andere systemische Ursachen für die akute Myokardschädigung. Zu diesen anderen systemischen Ursachen zählten: Sepsis (11 (68,8%)), Endokarditis (3 (18,8%)), akute Herzinsuffizienz (1 (6,3%)) und eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (1 (6,3%)). Bei den verbliebenen 7 (30,4%) dieser Patient:innen konnte eine akute myokardiale Ischämie und damit auch ein akuter MI anhand der durchgeführte kardialen Diagnostik (inklusive Koronarangiographie) sicher ausgeschlossen werden.

Die Gruppe *keine sichere Zuordnung möglich* bestand aus 186 (74,4%) Patient:innen. Bei ihnen war aufgrund fehlender kardiologischer Ausschlussdiagnostik kein sicherer Ausschluss eines akuten MI nach den Kriterien der 4th UDMI möglich. In einem Fall konnte nur die Symptomatik einer myokardialen Ischämie aufgrund einer Vigilanzstörung nicht ausgeschlossen werden, bei 37

(19,9%) Patient:innen fehlte allein die Koronarangiographie, bei 148 (79,6%) fehlten mehrere kardiologische Diagnostikbausteine (Tabelle 11).

Tabelle 11: Fehlende kardiale Diagnostik (n = 186): Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten

Fehlende kardiale Diagnostik	**n = 186**
Symptome Ischämie nicht auszuschließen*, n (%)	21 (11,3)
kein EKG, n (%)	8 (4,3)
keine Echokardiographie, n (%)	142 (76,3)
keine Koronarangiographie, n (%)	185 (99,5)

EKG = Elektrokardiogramm, n = Patient:innenzahl. * z.B. wegen einer Aphasie oder Vigilanzstörung

3.3 Vergleich der Eigenschaften von Patient:innen mit und ohne ischämischen Myokardschaden

In der folgenden Tabelle 12 erfolgte ein Vergleich zwischen den Gruppen *ischämischer Myokardschaden* und *nicht-ischämischer Myokardschaden*. Die Gruppe *ischämischer Myokardschaden* wurde für diesen Vergleich in zwei weitere Gruppen unterteilt: Typ 1 MI bestehend aus 17 Patient:innen bei denen die Diagnose eines Typ 1 MI oder MINOCA gestellt werden konnte und Typ 2 MI, bestehend aus den 24 Patient:innen mit der Diagnose eines akuten Typ 2 MI. Es ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

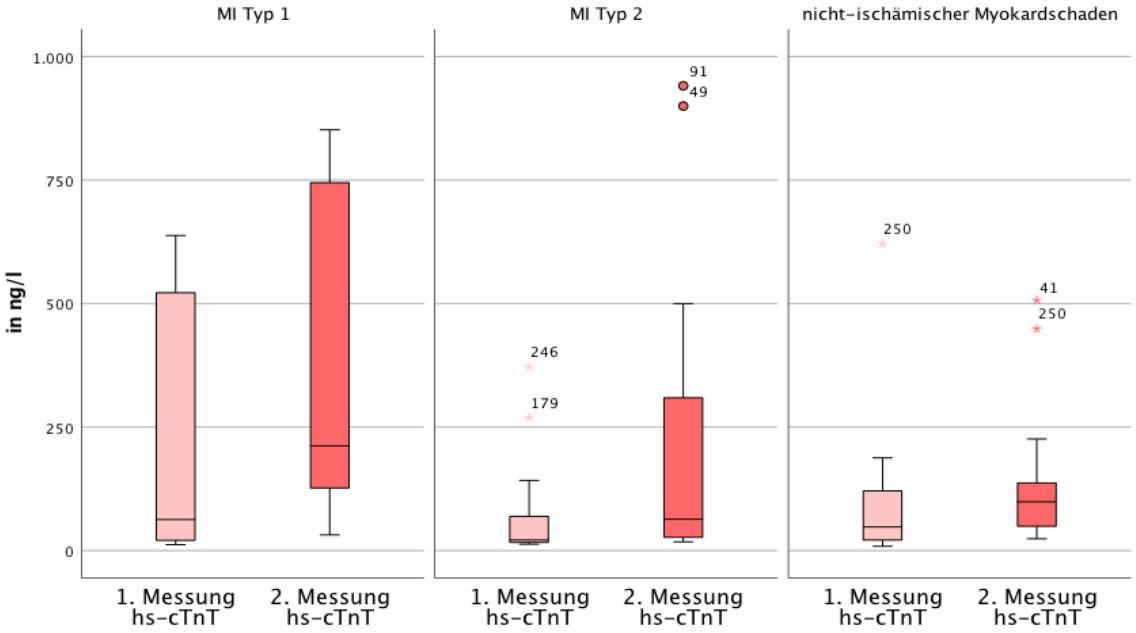
Tabelle 12: Vergleich der Eigenschaften von Patient:innen mit und ohne ischämischen Myokardschaden: Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten oder des Medians und der Interquartilrange [IQR] oder des Mittelwerts (M) und der Standardabweichung (SD).

	Typ 1 MI n = 17	**Typ 2 MI n = 24**	**nicht-ischämisch n = 23**
Alter (Jahre), M (± SD)	77 (± 8,9)	81,7 (± 9,0)	78,6 (± 9,3)
Geschlecht (w), n (%)	8 (47,1)	14 (58,3)	15 (65,2)
NIHSS bei Aufnahme, Median [IQR]	6 [3-19]	8 [4-19]	8[a] [4-16]
mRS bei Aufnahme, Median [IQR]	4 [2-5]	5 [4-5]	4[b] [2-5]
Vorerkrankungen, n (%)			
arterieller Hypertonus	15 (88,2)	22 (91,7)	19 (82,6)
Diabetes	4 (23,5)	9 (37,5)	7 (30,4)
Vorhofflimmern	8 (47,1)	13 (54,2)	11 (47,8)
KHK	10 (58,8)	8 (33,3)	5 (21,7)
Herzinsuffizienz	3 (17,6)	5 (20,8)	2 (8,7)
Früherer Schlaganfall	6 (35,3)	9 (37,5)	10 (43,5)
pAVK	2 (11,8)	2 (8,3)	2 (8,7)
COPD	0 (0,0)	4 (16,7)	0 (0,0)
Niereninsuffizienz	7 (41,2)	6 (25,0)	4 (17,4)

Schlaganfall, n (%)						
arterioarteriell-embolische Genese	8	(47,1)	9	(37,5)	8	(34,8)
kardioembolische Genese	10	(58,8)	113	(54,2)	12	(52,2)
Insula betroffen	5	(31,3)	8	(33,3)	11	(50,0)
QTc-Zeit (ms), Median [IQR]	425	[405-487]	435	[412-485]	438	[416-460]
Länge Krankenhausaufenthalt (d), M (± SD)	7,8	(± 5,1)	6,9	(± 4,7)	8,4	(± 4,8)
Outcome						
NIHSS bei Entlassung, Median [IQR]	5[c]	[1-10]	10[d]	[3-16]	1[e]	[0-9]
mRS bei Entlassung, Median [IQR]	3	[1-5]	5	[3-5]	4[a]	[2-5]
mRS ≥ 2, n (%)	11	(64,7)	20	(87,0)	17[a]	(77,3)
GRACE-Score, Median [IQR]	141	[127-163]	162	[[140-179]	152	[132-172]
verstorben, n (%)	2	(11,8)	2	(8,3)	4	(17,4)

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KHK = koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt, mRS = modified Rankin Scale, n = Patient:innenzahl, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, pAVK = peripher arterielle Verschlusskrankheit. [a]n = 22, [b]n = 20, [c]n = 14, [d]n = 22, [e]n = 17.

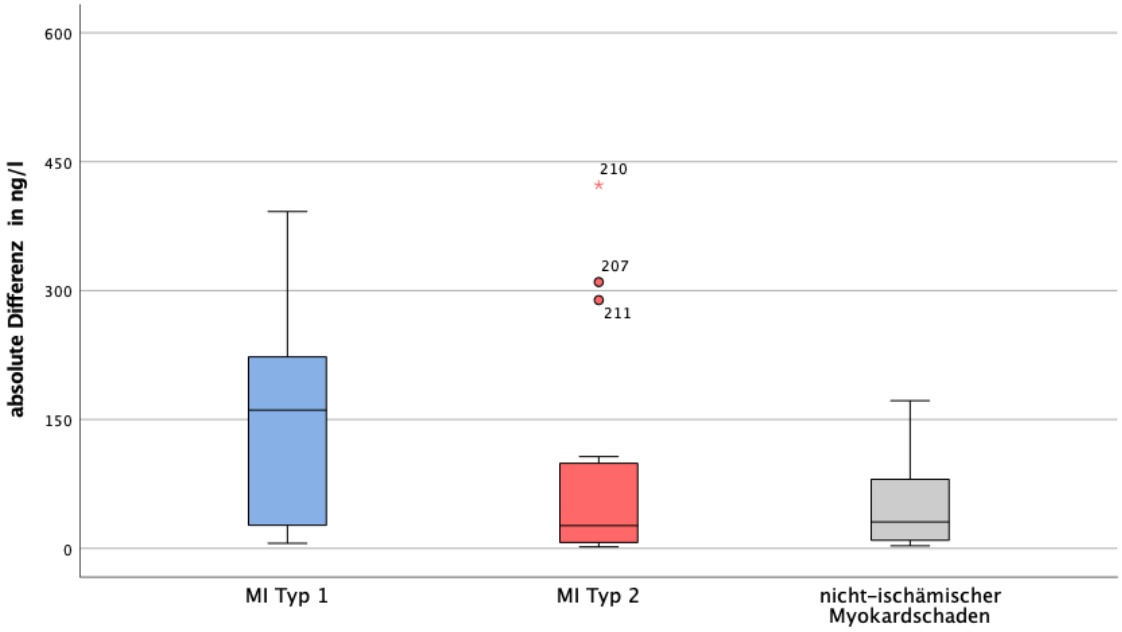
Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich beim zweiten hs-cTnT, welche in der Gruppe des Typ 1 MI am höchsten lag (MI Typ 1 212ng/l [90-799 ng/l]; MI Typ 2 64ng/l [27-324 ng/l]; nicht-ischämischer Myokardschaden 99ng/l [42-153 ng/l], p = 0,024). Eine Verteilung der Troponinwerte wird in Abbildung 7 dargestellt.



hs-cTnT = high-sensitivity Troponin T, MI = Myokardinfarkt.

Abbildung 7: Verteilung der Troponinwerte

Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte ebenfalls in der absoluten Differenz zwischen dem ersten und zweiten hs-cTnT nachgewiesen werden (Abbildung 8). Die relative Differenz zeigte keinen signifikanten Unterschied (MI Typ 1 42,7% [31,6-427,7%]; MI Typ 2 33,7% [23,3-474,7%]; nicht-ischämischer Myokardschaden 40,9% [22,3-133,3%], p = 0,479).



Median [IQR] MI Typ 1 161 ng/l [21-308 ng/l]; MI Typ 2 27ng/l [7-103 ng/l]; nicht-ischämischer Myokardschaden 31ng/l [9-91 ng/l], p = 0,035.
hs-cTnT = high-sensitivity Troponin T, MI = Myokardinfarkt.

Abbildung 8: Vergleich der absoluten Differenz zwischen dem ersten und zweiten hs-cTnT

In einem direkten Vergleich von Patient:innen mit akutem Typ 1 MI und Patient:innen mit akutem Typ 2 MI konnte alleinig ein statistisch signifikanter Unterschied des zweiten hs-cTnT nachgewiesen werden (Tabelle 13). Zwar zeigten Patient:innen mit akutem Typ 2 MI ein höheres Alter, ein geringeres erstes hs-cTnT sowie höheren NIHSS und mRS bei Aufnahme und Entlassung, jedoch war dies statistisch nicht signifikant.

Tabelle 13: Vergleich der Eigenschaften von Patient:innen mit Typ 1 MI und Typ 2 MI: Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten oder des Medians und der Interquartilrange [IQR] oder des Mittelwerts (M) und der Standardabweichung (SD)

	Typ 1 MI n = 17	**Typ 2 MI n = 24**	**p**
Alter (Jahre), M (± SD)	77 (± 8,9)	81,7 (± 9,0)	0,055
Geschlecht (w), n (%)	8 (47,1)	14 (58,3)	0,476
NIHSS bei Aufnahme, Median [IQR]	6 [3-19]	8 [4-19]	0,583
mRS bei Aufnahme, Median [IQR]	4 [2-5]	5 [4-5]	0,091

Vorerkrankungen, n (%)					
arterieller Hypertonus	15	(88,2)	22	(91,7)	0,715
Diabetes	4	(23,5)	9	(37,5)	0,344
Vorhofflimmern	8	(47,1)	13	(54,2)	0,654
KHK	10	(58,8)	8	(33,3)	0,105
Herzinsuffizienz	3	(17,6)	5	(20,8)	0,396
Früherer Schlaganfall	6	(35,3)	9	(37,5)	0,885
pAVK	2	(11,8)	2	(8,3)	0,715
COPD	0	(0,0)	4	(16,7)	0,076
Niereninsuffizienz	7	(41,2)	6	(25,0)	0,273
Schlaganfall, n (%)					
arterio-arteriell-embolische Genese	8	(47,1)	9	(37,5)	0,540
kardioembolische Genese	10	(58,8)	113	(54,2)	0,767
Insula betroffen	5	(31,3)	8	(33,3)	0,890
Laborparameter, Median [IQR]					
erstes hs-cTnT (ng/L)	63	[21-537]	22	[16-73]	0,138
zweites hs-cTnT (ng/L)	212	[90-799]	64	[27-324]	0,030
kardiale Diagnostik, n (%)					
Symptome Ischämie	4	(23,5)	4	(16,7)	0,409
EKG-Veränderung	8	(47,1)	17	(70,8)	0,153
neue ST-Senkung	7	(41,2)	14	(58,3)	0,279
neue ST-Hebung	1	(5,9)	3	(12,5)	0,482
WBST	6	(35,3)	11	(45,8)	0,782
Koronarangiographie	7	(41,2)	4	(16,7)	0,081
QTc-Zeit (ms), Median [IQR]	425	[405-487]	435	[412-485]	0,551
Länge Krankenhaus-aufenthalt (d), M (± SD)	7,8	(± 5,1)	6,9	(± 4,7)	0,458
Outcome					
NIHSS bei Entlassung, Median [IQR]	5[1]	[1-10]	10[2]	[3-16]	0,240
mRS bei Entlassung, Median [IQR]	3	[1-5]	5	[3-5]	0,238
mRS ≥ 2, n (%)	11	(64,7)	20	(87,0)	0,096
GRACE-Score, Median [IQR]	141	[127-163]	162	[140-179]	0,093
verstorben, n (%)	2	(11,8)	2	(8,3)	0,715

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KHK = koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt, mRS = modified Rankin Scale, n = Patient:innenzahl, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, pAVK = peripher arterielle Verschlusskrankheit. [a]n = 14, [b]n = 22.

Im Vergleich der Patient:innen mit akutem Typ 2 MI und Patient:innen mit nicht-ischämischen Myokardschaden zeigte sich lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Schlaganfallschwere bei Entlassung, wobei diese bei Patient:innen mit akutem Typ 2 MI höher lag (Tabelle 14).

Tabelle 14: Vergleich der Eigenschaften von Patient:innen mit Typ 2 MI und nicht-ischämischen Myokardschaden: Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten oder des Medians und der Interquartilrange [IQR] oder des Mittelwerts (M) und der Standardabweichung (SD)

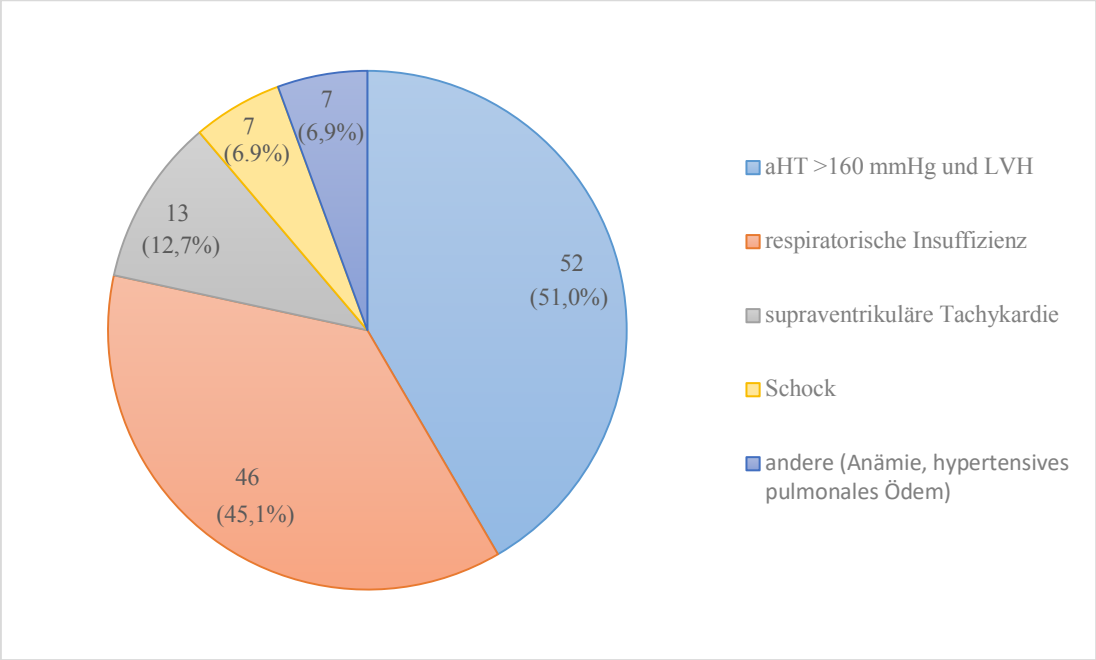
	Typ 2 MI n = 24		**nicht-ischämisch n = 23**		**p**
Alter (Jahre), M (± SD)	81,7	(± 9,0)	78,6	(± 9,3)	0,205
Geschlecht (w), n (%)	14	(58,3)	15	(65,2)	0,627
NIHSS bei Aufnahme, Median [IQR]	8	[4-19]	8[a]	[4-16]	0,616
mRS bei Aufnahme, Median [IQR]	5	[4-5]	4[b]	[2-5]	0,148
Vorerkrankungen, n (%)					
arterieller Hypertonus	22	(91,7)	19	(82,6)	0,352
Diabetes	9	(37,5)	7	(30,4)	0,609
Vorhofflimmern	13	(54,2)	11	(47,8)	0,564
KHK	8	(33,3)	5	(21,7)	0,427
Herzinsuffizienz	5	(20,8)	2	(8,7)	0,243
Früherer Schlaganfall	9	(37,5)	10	(43,5)	0,676
pAVK	2	(8,3)	2	(8,7)	0,965
COPD	4	(16,7)	0	(0,0)	0,041
Niereninsuffizienz	6	(25,0)	4	(17,4)	0,524
Schlaganfall, n (%)					
arterio-arteriell-embolische Genese	9	(37,5)	8	(34,8)	0,846
kardioembolische Genese	113	(54,2)	12	(52,2)	0,891
Insula betroffen	8	(33,3)	11	(50,0)	0,251
QTc-Zeit (ms), Median [IQR]	435	[412-485]	438	[416-460]	0,941
Länge Krankenhaus-aufenthalt (d), M (± SD)	6,9	(± 4,7)	8,4	(± 4,8)	0,188
Outcome					
NIHSS bei Entlassung, Median [IQR]	10[c]	[3-16]	1[d]	[0-9]	0,047
mRS bei Entlassung, Median [IQR]	5	[3-5]	4[a]	[2-5]	0,350
mRS ≥ 2, n (%)	20	(87,0)	17[a]	(77,3)	0,396
GRACE-Score, Median [IQR]	162	[[140-179]	152	[132-172]	0,264
verstorben, n (%)	2	(8,3)	4	(17,4)	0,352

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KHK = koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt, mRS = modified Rankin Scale, n = Patient:innenzahl, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, pAVK = peripher arterielle Verschlusskrankheit. [a]n = 22, [2]n = 20, [c]n = 22, [d]n = 17.

3.4 Trigger eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung

Von den 250 Patient:innen mit akutem Myokardschaden wurde von 102 (40,8%) mindestens ein prädefiniertes Kriterium für das Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung erfüllt. Dies betraf die 24 (23,5%) Patient:innen, bei denen die Diagnose eines akuten Typ 2 MI gestellt werden konnte und 76 (74,5%) Patient:innen, bei denen keine sichere Zuordnung gemäß der 4th

UDMI möglich war. Die identifizierten Trigger für das Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung der 102 Patient:innen sind in der Abbildung 9 dargestellt. Der häufigste Trigger war bei 52 (51,0%) Patient:innen die arterielle Hypertonie mit einem systolischem Blutdruck > 160mmHg und einer LVH. Bei 19 (18,6%) Patient:innen wurde mehr als ein Kriterium für ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung vollständig erfüllt.



aHT = arterielle Hypertonie, LVH = linksventrikuläre Hypertrophie.

Abbildung 9: Trigger des Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung (n = 102): Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten

Von den 46 (45,1%) Patient:innen mit einer respiratorischen Insuffizienz als Trigger hatten 11 (23,9%) eine bekannte COPD, 7 (15,2%) eine Pneumonie als interkurrente Komplikation und 12 (26,1%) eine bekannte Herzinsuffizienz.

Bei 67 (26,8%) der 250 Patient:innen ließ sich kein vollständig erfülltes Kriterium, jedoch ein prädefinierter „Hinweis auf ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung“, durch die Erfüllung eines Teilkriteriums, nachweisen (Abbildung 10). Darunter waren 55 (82,1%) Patient:innen der Gruppe *keine sichere Zuordnung möglich*, 2 (3,0%) Patient:innen mit einem akuten Typ 1 MI, 2 (3,0%) Patient:innen mit der Diagnose eines MINOCA und 8 (11,9%) Patient:innen mit der klinischen Diagnose eines akuten Typ 1 MI. Ein Teilkriterium war beispielsweise das Vorliegen einer Sauerstoffsättigung < 90% ohne, dass eine Intervention (z.B. Inhalation oder Sauerstoffgabe) erfolgte.

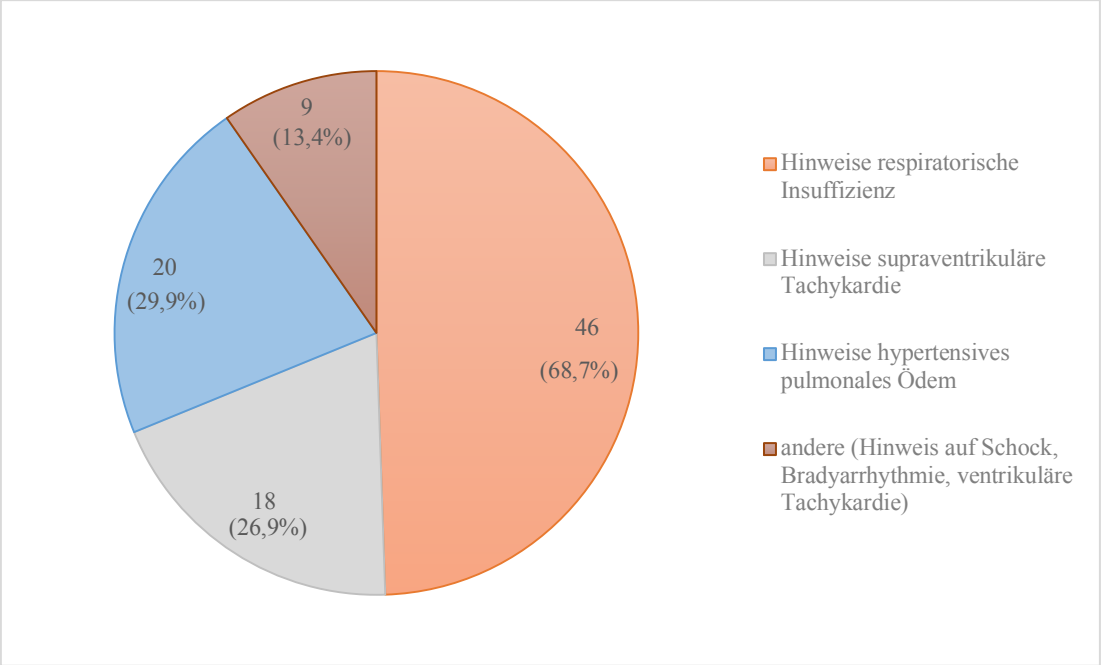


Abbildung 10: Teilkriterium eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung (n = 67): Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten.

Von den 46 Patient:innen mit Hinweisen auf eine respiratorische Insuffizienz hatten 1 (2,2%) eine bekannte COPD, 7 (15,2%) eine Pneumonie als interkurrente Diagnose und 5 (10,9%) eine bekannte Herzinsuffizienz.

3.5 Vergleich der Eigenschaften von Patient:innen mit und ohne Hinweis für ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung

In der nachfolgenden Tabelle 15 ist ein Vergleich zwischen Patient:innen die einen prädefinierten Trigger oder einen prädefinierten Hinweis auf ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung (n = 169) (nachfolgend als Gruppe „Trigger “ bezeichnet) und Patient:innen bei denen kein Hinweis auf einen solchen Trigger im Monitoring gefunden werden konnte (n = 81), dargestellt. Patient:innen der Gruppe „Trigger“ wiesen eine höhere Schlaganfallschwere auf, gemessen am NIHSS (7 [3-17] vs. 4 [1-8], p < 0,001) und mRS (4 [2-5] vs. 3 [2-4], p < 0,001) bei Aufnahme. Außerdem hatten mehr Patient:innen dieser Gruppe eine arterielle Hypertonie (153 (90,5%) vs. 65 (80,2%), p = 0,023) und Vorhofflimmern (88 (52,1%) vs. 12 (14,8%), p < 0,001) als Vorerkrankungen sowie häufiger eine vom Schlaganfall mitbetroffene Insula (58 (34,7%) vs. 16 (19,8%), p = 0,016). Der Anteil von Patient:innen mit einem CRP ≥ 5mg/dl war in der Trigger-Gruppe signifikant höher (87 (51,5% vs. 24 (29,6%), p = 0,001) und es fand sich bei den Patient:innen dieser Gruppe eine längere QTc-Zeit (440 ms [416-472 ms] vs. 432 ms [409-449 ms], p = 0,016). Weiterhin zeigte sich in der Gruppe mit vorhandenem Trigger ein höherer NIHSS (4 [1-10] vs. 1 [0-

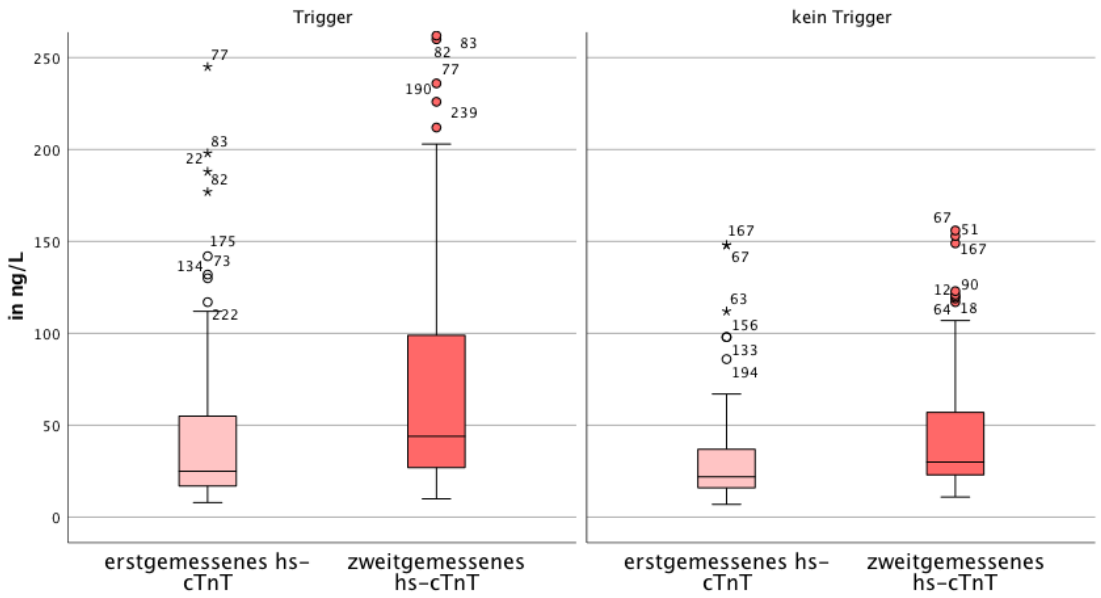
6], p < 0,001) und mRS (4 [2-5] vs. 2 [0-4], p < 0,001) bei Entlassung, sowie eine höhere Mortalität im Krankenhaus (24 (14,2%) vs. 4 (4,9%), p = 0,030).

Tabelle 15: Vergleich Trigger vs. kein Trigger: Angabe in absoluter und relativer Häufigkeit oder in Median und Interquartilrange [IQR] oder in Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD)

	Trigger n = 169		**kein Trigger n = 81**		**p**
Alter (Jahre), M (± SD)	79,9	(± 9,6)	78,1	(± 9,4)	0,085
Geschlecht (w), n (%)	91	(53,8)	34	(42,0)	0,079
NIHSS bei Aufnahme, Median [IQR]	7[a]	[3-17]	4	[1-8]	< 0,001
mRS bei Aufnahme, Median [IQR]	4[b]	[2-5]	3[c]	[2-4]	< 0,001
Länge Krankenhausaufenthalt (d), M (± SD)	7,6[d]	(± 6,2)	6,3	(± 4,7)	0,121
Vorerkrankungen, n (%)					
arterieller Hypertonus	153	(90,5)	65	(80,2)	0,023
Diabetes	52	(30,8)	21	(25,9)	0,431
Vorhofflimmern	88	(52,1)	12	(14,8)	< 0,001
KHK	49	(29,0)	16	(19,8)	0,159
Herzinsuffizienz	27	(16,0)	4	(4,9)	0,028
früherer Schlaganfall	79	(46,7)	35	(43,2)	0,599
pAVK	17	(10,1)	4	(4,9)	0,143
COPD	18	(10,7)	7	(8,6)	0,620
Niereninsuffizienz	48	(28,4)	18	(22,2)	0,300
Schlaganfall, n (%)					
intravenöse Thombolyse	51	(30,2)	33	(40,7)	0,098
mechanische Thrombektomie	39	(23,1)	11	(13,6)	0,079
arterio-arteriell-embolische Genese	64	(37,9)	56	(69,1)	< 0,001
kardioembolische Genese	94	(55,6)	15	(18,5)	< 0,001
Insula betroffen	58[f]	(34,7)	16	(19,8)	0,016
Outcome					
NIHSS bei Entlassung, Median [IQR]	4[e]	[1-10]	1[f]	[0-6]	< 0,001
mRS bei Entlassung, Median [IQR]	4[g]	[2-5]	2[c]	[0-4]	< 0,001
mRS ≥ 2, Anz. (%)	129[g]	(77,2)	49[c]	(61,3)	0,009
GRACE-Score, Median [IQR]	156[h]	[138-172]	152[j]	[132-160]	0,005
verstorben, n (%)	24	(14,2)	4	(4,9)	0,030

COPD = chronische obstruktive Lungenerkrankung, KHK = Koronare Herzkrankheit, mRS = modified Rankins Scale, n = Patient:innenzahl, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, pAVK = peripher arterielle Verschlusskrankheit. [a]n = 165; [b]n = 161; [c]n = 80, [d]n = 168, [e]n = 142, [f]n = 76, [g]n = 167, [h]n = 160; [j]n = 79

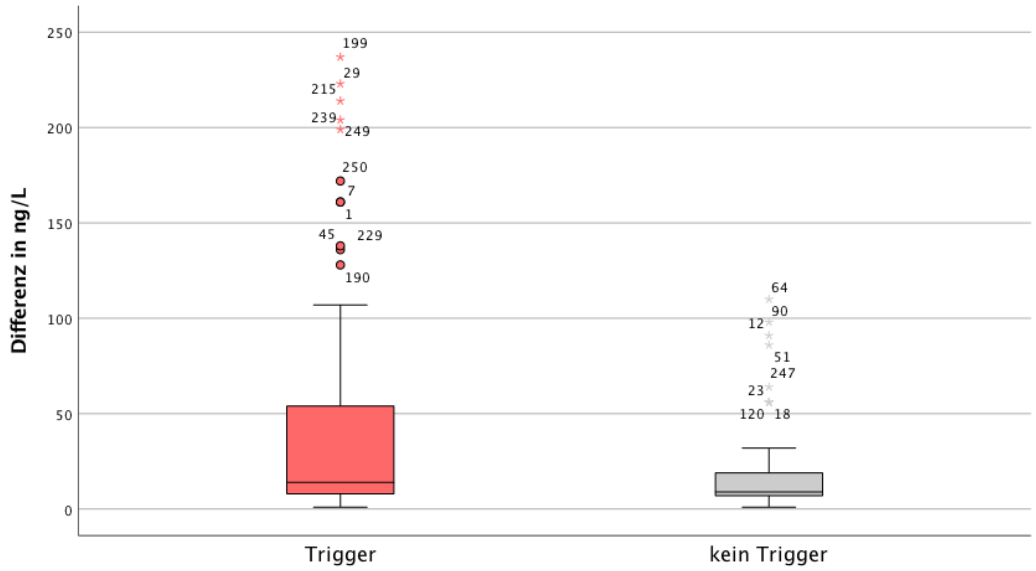
Zwischen den Gruppen zeigte sich ein Unterschied beim ersten (Trigger: 25ng /l [17-55 ng/l] vs. kein Trigger: 22ng/l [16-37 ng/l], p = 0,046) sowie beim zweiten hs-cTnT (Trigger: 44ng/l [27-101 ng /l] vs. kein Trigger: 30ng/l [23-57 ng/l], p = 0,004), im Sinne von etwas höheren Werten in der Gruppe mit vorhandenem Trigger. Die Verteilung der hs-cTnT-Werte in den beiden Gruppen wird in Abbildung 11 dargestellt.



hs-cTnT = high-sensitivity kardiales Troponin T

Abbildung 11: Vergleich der hs-cTnT-Werte Trigger vs. kein Trigger

Die absolute Differenz zwischen dem ersten und zweiten hs-cTnT war in der Gruppe mit einem Trigger höher als in der Gruppe ohne Trigger (14ng/l [8-54 ng/l] vs. 9ng/l [7-20 ng/l], p = 0,004) (Abbildung 12). Die relative Differenz hingegen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Trigger: 39,6% [26,9-81,9%] vs. kein Trigger 45% [24,2-82,9%], p = 0,583).



hs-cTnT = high-sensitivity kardiales Troponin

Abbildung 12: Vergleich der absoluten Differenz zwischen dem ersten und zweiten hs-cTnT

Ein Vergleich der Verteilungen der maximalen und minimalen Werte der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur, Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz) zwischen der Gruppe mit und ohne prädefinierten Trigger ist in der folgenden Tabelle 16 dargestellt. Einen statistisch signifikanten Unterschied der Werte zwischen den Gruppen gab es bei der maximalen und minimalen Herzfrequenz, der maximalen Temperatur, der minimalen Sauerstoffsättigung sowie der maximalen und minimalen Atemfrequenz.

Tabelle 16: Vergleich der Vitalparameter: Darstellung in Median und Interquartilrange [IQR] oder Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD)

Vitalparameter	**Trigger n = 169**		**kein Trigger n = 81**		**p**
max. systolischer RR (mmHg), Median [IQR]	171	[155-189]	167	[155-180]	0,142
min. systolischer RR (mmHg), Median [IQR]	111	[96-127]	110	[100-122]	0,857
max. diastolischer RR (mmHg), Median [IQR]	87	[72-101]	86	[74-98]	0,791
min. diastolischer RR (mmHg), Median [IQR]	62	[52-74]	64	[53-74]	0,465
max. Herzfrequenz (/min), Median [IQR]	102	[87-138]	93	[79-120]	0,005
min. Herzfrequenz (/min), Median [IQR]	66	[57-78]	62	[55-70]	0,018
max. Temperatur (°C), M (± SD)	37,3	(± 0,6)	37,1[a]	(± 0,5)	0,006
min. Temperatur (°C), M (± SD)	36,6[b]	(± 2,1)	36,4[c]	(± 0,4)	0,340
max. O_2-Sättigung (%), Median [IQR]	98	[97-100]	99	[98-100]	0,539
min. O_2-Sättigung (%), Median [IQR]	91	[88-93]	94	[92-95]	< 0,001
max. Atemfrequenz (/min), Median [IQR]	25[d]	[22-28]	23[c]	[21-27]	0,023
min. Atemfrequenz (/min), Median [IQR]	15[e]	[13-17]	14[a]	[12-16]	0,023

M = Mittelwert, max. = maximal, min. = minimal, n = Patient:innenzahl, O_2= Sauerstoff, RR = Blutdruck. [a]n = 80, [b]n = 168 [c]n = 79, [d]n = 167; [e]n = 166.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob ein laborchemischer Nachweis eines akuten Myokardschadens bei Schlaganfallpatient:innen entsprechend den Kriterien der 4th UDMI ätiologisch zugeordnet werden kann. Hierfür wurde unter Berücksichtigung der durchgeführten Routinediagnostik während des stationären Aufenthaltes analysiert, ob die Kriterien eines akuten MI laut der 4th UDMI erfüllt sind, welcher Myokardinfarkttyp vorliegt und ob eine andere systemische Ursache als Ursprung der akuten Myokardschädigung infrage kommt. Weiterhin wurde untersucht, wie häufig ein potenzielles Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung („Bedarfsischämie") in dieser neurologischen Population vorlag. Hierfür wurden prädefinierte Kriterien eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung nach Saaby et al (Saaby et al., 2013) angewandt. Zuletzt wurde analysiert, ob sich Patient:innen mit und ohne Vorliegen eines solchen Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung in ihren Eigenschaften unterscheiden.

Die Ergebnisse lassen sich in 3 wesentliche Aspekte zusammenfassen:

1) Die Zuordnung der Ätiologie des akuten Myokardschadens war auf Basis der klinischen Routinedaten aufgrund fehlender kardialer Diagnostik bei etwa jedem:r vierten Patient:in sicher möglich. Gemäß der 4th UDMI war die akute Myokardschädigung bei etwa zwei Drittel dieser Patient:innen auf eine ischämische Genese zurückzuführen. Die Kriterien eines MI waren in diesen Fällen also erfüllt. Bei einem Drittel lag ein nicht-ischämischer Myokardschaden vor. Bei den Patient:innen mit MI überwog der Typ 2 MI („Bedarfsischämie") im Vergleich zum Typ 1 MI („koronare Plaqueerosion/-ruptur"). Patient:innen mit Typ 1 MI hatten höhere absolute Troponinwerte als Patient:innen mit Typ 2 MI.

2) Auch wenn bei einem Großteil der Patient:innen die genaue Genese des Myokardschadens nicht festgesetzt werden konnte, wurde bei zwei Drittel aller untersuchten Patient:innen ein potenzieller Auslöser eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung gefunden. Konkret waren dies Trigger, die in der klinischen Routine auf der Stroke Unit häufige Probleme bereiten (Tachykardie, Blutdruck-Entgleisungen, respiratorische Insuffizienzen). Dies lässt einen zugrundeliegenden Mechanismus im Sinne einer myokardialen Bedarfsischämie als häufige Ursache von akuten Myokardschädigungen nach Schlaganfall möglich erscheinen und unterstreicht die Bedeutsamkeit diese im klinischen Alltag zu identifizieren.

3) Patient:innen mit Hinweisen auf ein solches Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung wiesen höhere Troponinwerte sowie Schlaganfall-spezifische Aspekte, wie eine

häufigere Beteiligung des insulären Kortex sowie einen höheren klinischen Schweregrad des Schlaganfalls im Vergleich zu den Patient:innen ohne ein solches Missverhältnis auf.

4.2 Ätiologische Zuordnung der akuten Myokardschädigung

Wie von Stengl et al. beschrieben, ist jede:r vierte Patient:in mit akutem ischämischen Schlaganfall von einer akuten Myokardschädigung betroffen (Stengl et al., 2022). Diesen akuten Myokardschädigungen können unterschiedliche Ätiologien zugrunde liegen, welche wiederum mit verschiedenen Outcomes assoziiert sind. So ist aus mehreren Studien bekannt, dass sowohl die Kurzzeit- als auch die Langzeit-Mortalität bei Patient:innen mit Typ 2 MI höher liegt im Vergleich zu Patient:innen mit einem Typ 1 MI. Auch gibt es abhängig von der Ätiologie des akuten Myokardschadens Unterschiede in den Therapieempfehlungen. Die Therapie des akuten Typ 2 MI richtet sich nach dem jeweiligen zugrundeliegenden Mechanismus, der zu der Bedarfsischämie geführt hat, wohingegen zur Therapie eines akuten Typ 1 MI eine Reperfusionstherapie sowie die Gabe von Antithrombin- und antithrombozytären Medikamenten empfohlen wird (DeFilippis et al., 2019). Dies unterstreicht die Relevanz der Identifikation der Ätiologie eines akuten Myokardschadens.

Bei der hier untersuchten neurologischen Population mit akutem ischämischem Schlaganfall und einem anhand serieller Troponinmessungen laborchemisch nachgewiesenem akuten Myokardschaden konnte die Ätiologie dieser durch die Anwendung der 4th UDMI (Thygesen et al., 2018) anhand der durchgeführten klinischen Routinediagnostik nur bei einem geringen Anteil sicher zugeordnet werden. Insgesamt konnte die Zuordnung der Genese des akuten Myokardschadens bei einem Viertel der hier untersuchten Patient:innen getroffen werden. Bei drei Viertel der untersuchten Patient:innen war hingegen keine sichere Zuordnung der Ätiologie der akuten Myokardschädigung möglich. Ursächlich dafür war, dass bei diesen Patient:innen nicht die vollständige kardiale Diagnostik routinemäßig durchgeführt wurde, welche für die Diagnosestellung einer myokardialen Ischämie nach den Kriterien der 4th UDMI notwendig wäre. Somit konnte ein akuter MI als Ursache der akuten Myokardschädigung in diesen Fällen nicht sicher angenommen oder ausgeschlossen werden. In den meisten Fällen führte das Fehlen mehrerer kardialer Untersuchungen zur Einteilung der Patient:innen in diese Gruppe. Auffällig war dabei, dass neben der Koronarangiographie die Echokardiographie am häufigsten nicht stattgefunden hat, obwohl deren Durchführung als Teil der Routinediagnostik bei Patient:innen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall in den Leitlinien empfohlen wird (Ringleb et al., 2022). Insgesamt erhielt ein Viertel aller hier untersuchten Patient:innen eine TTE, bei knapp jedem:r Fünften wurde eine TOE während des statio-

nären Aufenthaltes durchgeführt. Betrachtet man die Rate an TTEs, welche Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall während des Aufenthaltes auf einer Stroke Unit in Deutschland durchschnittlich erhalten liegt diese mit 63,3 % deutlich oberhalb der Durchführungsrate der in dieser Arbeit untersuchten Population. Die TOE wird im Vergleich dazu bei 21,3 % der Schlaganfallpatient:innen auf einer Stroke Unit in Deutschland durchgeführt und liegt damit in einem ähnlichen prozentualen Bereich wie die stattgefundenen TOEs in dieser Arbeit (Rizos et al., 2023). Auffällig war, dass die, in dieser Arbeit betrachteten, Patient:innen, die ein TOE erhielten mit durchschnittlich 71,4 Jahren ein deutlich jüngeres Alter aufwiesen im Vergleich zu der restlichen hier untersuchten Population. Grund für diese Altersdifferenz kann sein, dass gerade bei jungen Patient:innen mit einem ischämischen Schlaganfall ein PFO als Ätiologie für diesen infrage kommt (Hathidara et al., 2019) und für diese Patient:innengruppe daher häufiger die Indikation zur Durchführung eines TOEs gestellt wird um wiederum ein solches PFO zu detektieren. Bei den hier untersuchten Patient:innen mit stattgefundenen TTE während des stationären Aufenthaltes konnte ein solcher Altersunterschied nicht nachgewiesen werden. Stattdessen zeigte sich, dass Patient:innen, die ein TTE erhielten tendenziell höhere Troponinwerte aufwiesen als solche ohne durchgeführtes TTE, was auf eine Patient:innenselektion basierend auf den Troponinwerten hindeutet.

Insgesamt erhielt fast jede:r Zwölfte der hier untersuchten Patient:innen eine Koronarangiographie. Im Vergleich dazu fand bei über zwei Drittel der Patient:innen mit einem akuten MI auf einer kardiologischen Station eine Koronarangiographie statt (Saaby et al., 2013). Das Koronarangiographien nur bei einem geringen Anteil von Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall durchgeführt werden, konnte bereits in anderen Studien beobachtet werden (Litmeier et al., 2022, Alqahtani et al., 2017). Einer der Gründe für die geringere Durchführungsrate von Koronarangiographien bei diesem Patient:innenkollektiv ist ein potentiell erhöhtes peri-interventionelles Risiko (Wyman et al., 1988). Betrachtet man zudem Eigenschaften einer kardiologischen Population mit akutem MI im Vergleich zu der hier untersuchten neurologischen Population fällt außerdem auf, dass die kardiologischen Patient:innen ein jüngeres Alter und geringere Rate an Vorerkrankungen aufweisen (Saaby et al., 2013). Diese Unterschiede im Patient:innenkollektiv könnten einen weiteren Einfluss auf die Indikationsstellung und damit Durchführungsrate der Koronarangiographie bei Patientinnen mit akutem ischämischen Schlaganfall haben.

Bei einem Teil der hier untersuchten Patient:innen führte auch die Unklarheit bezüglich des Vorliegens von Symptomen einer myokardialen Ischämie aufgrund von Vigilanzminderungen oder Aphasien durch den akuten Schlaganfall zu einer Einteilung der Patient:innen in die Gruppe *keine*

sichere Zuordnung möglich. So war fast jede:r Zehnte Patient:in in dieser Gruppe von einer Aphasie oder Vigilanzminderung betroffen, wodurch Symptome einer Ischämie nicht ausgeschlossen werden konnten. Dies stellt eine generelle Schwierigkeit bei Schlaganfallpatient:innen und somit auch eine Limitation dieser Arbeit dar. Auch spielt die nicht vorhandene Einwilligungsfähigkeit dieser Patient:innen eine weitere Rolle für die Durchführung invasiver Diagnostiken wie der Koronarangiographie.

Durch den geringen Anteil von Patient:innen, deren akuter Myokardschaden in dieser Arbeit ätiologisch zugeordnet werden kann, wird die Relevanz der apparativen kardialen Diagnostik zur Ursachenfindung des akuten Myokardschadens deutlich. Um die zugrundeliegende Ätiologie der akuten Myokardschädigung besser bestimmen zu können und um insbesondere interventionsbedürftige myokardiale Ischämien zu erkennen, sollten zumindest nicht-invasive Untersuchungen (EKG und Echokardiographien) regelhafter durchgeführt werden.

Bei jedem:r sechsten Patient:in der in dieser Arbeit untersuchten Population fand sich mindestens ein Kriterium einer myokardialen Ischämie und die Diagnose eines akuten MI als Ursprung der akuten Myokardschädigung konnte gestellt werden. Im Vergleich dazu konnte in einer 2013 veröffentlichten Studie bei Schlaganfallpatient:innen mit dynamischer Troponinerhöhung in 53,7% der Fälle ein akutes Koronarsyndrom nachgewiesen werden (Anders et al., 2013). Allerdings wurden in dieser Studie nur Patient:innen mit einer Zu- oder Abnahme des Troponins in seriellen Messungen von > 30% als dynamische Troponinerhöhung betrachtet und die Definition eines akuten MI basierte auf der 2007 veröffentlichten „Universal definition of myocardial infarction“. Laut dieser lag ein MI vor bei Nachweis eines Anstiegs oder Abfalls eines kardialen Biomarkers und einer Erhöhung dieses Biomarkers über die 99. Perzentile des URL sowie dem Nachweis einer myokardialen Ischämie (Thygesen et al., 2007).

Von den 41 Patient:innen mit dem Nachweis einer akuten myokardialen Ischämie in dieser Arbeit konnte bei über der Hälfte (58,5%) ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung im Monitoring detektiert werden, womit die Zuordnung zum akuten Typ 2 MI als Ätiologie der akuten Myokardschädigung getroffen werden konnte. Die restlichen 41,5% Patient:innen mit dem Nachweis einer myokardialen Ischämie konnten dem akuten Typ 1 MI oder MINOCA zugeordnet werden. Bisherige Daten zur Häufigkeit verschiedener MI-Typen basieren vorwiegend auf kardiologischen Populationen oder wurden im Rahmen anderer klinischer Kontexte erhoben. Dabei zeigten sich in den bisherigen Studien sehr unterschiedliche Verteilungen der Häufigkeiten der MI-Typen. So variierte die Prävalenz des akuten Typ 2 MI in diesen Studien zwischen 2-58%. Diese große

Diskrepanz ist auf Unterschiede in den Studienpopulationen, Abweichungen der genutzten cTn-Assays sowie der durchgeführten kardialen Diagnostik zurückzuführen (DeFilippis et al., 2019). Eine weitere Rolle bzgl. der unterschiedlichen Prävalenzen spielt außerdem die oftmals schwierige Abgrenzung zwischen dem akuten Typ 1 und Typ 2 MI sowie zwischen nicht-ischämischen myokardialen Schädigungen und dem akuten Typ 2 MI (Sandoval and Thygesen, 2017).

In dieser Arbeit hat der akute Typ 2 MI in der untersuchten neurologischen Population die höchste Prävalenz, gefolgt von der nicht-ischämischen Myokardschädigung. Der akute Typ 1 MI konnte bei 15 (6%) der 250 untersuchten Patient:innen identifiziert werden, wobei der koronarangiographische Nachweis einer Culprit-Läsion nur in 3 Fällen erbracht werden konnte. Bei 20 durchgeführten Koronarangiographien in der hier untersuchten Population macht dies eine Rate von 15% aus. Damit wurde in dieser Arbeit eine geringere Prävalenz der Culprit-Läsion als Ausdruck eines akuten Typ 1 MI im Vergleich zu den 2016 veröffentlichten Ergebnissen der ‚Troponin Elevation in Acute ischemic Stroke' (TRELAS) – Studie, in der bei 25 % der Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall und einer Erhöhung des cTn eine Culprit-Läsion koronarangiographisch nachgewiesen werden konnte, gefunden. Dabei zeigte sich das cTn in dieser Studie bei Patient:innen mit akutem Typ 1 MI um etwa das 4-fache der Norm erhöht. Bei diesem Vergleich ist jedoch zu beachten, dass in der TRELAS-Studie nur Patient:innen betrachtet wurden, deren cTn eine Erhöhung von >50 ng/L aufwiesen (Mochmann et al., 2016). Die Ergebnisse der prospektiven ‚Prediction of acute coronary syndrome in acute ischemic stroke' (PRAISE) – Studie, in der untersucht wird, bei welchen Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall und erhöhter Troponinwerte ein akutes Koronarsyndrom vorliegt, stehen vor der Veröffentlichung und können einen weiteren Einblick auf Prävalenzen des akuten MI und der MI-Typen geben (Nolte et al., 2020).

Der höhere Anteil von Betroffenen mit akutem Typ 2 MI und nicht-ischämischen Myokardschaden im Vergleich zu Patient:innen mit akutem Typ 1 MI in dieser untersuchten Population unterstreicht zum einen die Relevanz des Monitorings, um Trigger für ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung zu detektieren und zum anderen bei dynamischen Troponinerhöhungen Differenzialdiagnosen wie eine Sepsis oder Endokarditis als Ursachen für einen nicht-ischämischen Myokardschaden zu erkennen.

Insgesamt erfüllte fast jede:r Zehnte:r der hier untersuchten Patient:innen die Kriterien für einen nicht-ischämischen Myokardschaden als Ätiologie der akuten Myokardschädigung. Dazu gehörten die Patient:innen, bei denen eine andere systemische Ursache des akuten Myokardschadens nachgewiesen werden konnte oder durch die durchgeführte Routinediagnostik alle Kriterien für

eine myokardialen Ischämie nach der 4th UDMI ausgeschlossen werden konnten. Bei den meisten (zwei Drittel) der Patient:innen mit einer anderen systemischen Ursache der akuten Myokardschädigung konnte eine Sepsis als Ätiologie dieser identifiziert werden. Studien von Sandoval et al. und Sarkisian et al. Fanden bei anderen Populationen hingegen die akute Herzinsuffizienz als eine der häufigsten Ursachen. Diese konnte bei den hier untersuchten Patient:innen nur in einem Fall als Ätiologie eines nicht-ischämischen Myokardschadens detektiert werden. Weitere häufige Ursachen neben der akuten Herzinsuffizienz, die in bisherigen Studien gefunden werden konnten, waren renale Insuffizienzen, Infektionen und neurologische Erkrankungen. Seltener zeigten sich sowohl in diesen Studien als auch bei der hier untersuchten neurologischen Population Endokarditiden oder eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie als Ursache für die nicht-ischämische Myokardschädigung (Sarkisian et al., 2016a, Sandoval et al., 2017). Das sich gerade die Sepsis als führende Ursache des nicht-ischämischen Myokardschadens bei Patient:innen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall finden lässt, kann damit zusammenhängen, dass Infektionen wie eine Pneumonie zu den häufigen Komplikationen eines Schlaganfalls gehören (Kumar et al., 2010).

4.3 Vergleich der Eigenschaften von Patient:innen mit und ohne erfüllte Myokardinfarktkriterien

Vergleicht man die Patient:innen, deren akuter Myokardschaden in dieser Arbeit ätiologisch dem akutem Typ 2 MI zugeordnet werden konnte, mit den Patient:innen mit akutem Typ 1 MI/MINOCA, zeigte sich ein signifikanter Unterschied der gemessenen hs-cTnT Verlaufswerte. Patient:innen mit akutem Typ 1 MI/MINOCA wiesen hierbei die höchsten Troponinwerte auf. So zeigte das zweitgemessene Troponin bei diesen Patient:innen eine fast 15fache Erhöhung des URL, wohingegen bei Patient:innen mit Typ 2 MI nur eine 4,5fache Erhöhung des URL zu finden war. Dies deckt sich mit Ergebnissen kardiologischer Studien, bei denen gezeigt wurde, dass Troponinwerte bei Typ 1 MI durchschnittlich höher sind als bei einem akuten Typ 2 MI (Saaby et al., 2013, Sandoval et al., 2017). Weiterhin wiesen in dieser Arbeit Patient:innen mit akutem Typ 2 MI ein höheres Alter, höheren NIHSS und mRS bei Aufnahme und Entlassung sowie häufiger eine neue ST-Streckensenkung bzw. T-Negativierung auf und waren häufiger weiblich im Vergleich zu den Patient:innen mit akutem Typ 1 MI, jedoch waren diese numerischen Unterschiede statistisch nicht signifikant. Auch in bisherigen Studien mit kardiologischen Populationen konnte gezeigt werden, dass Patient:innen mit akutem Typ 2 MI älter und häufiger weiblich waren (Saaby et al., 2013, Stein et al., 2014). Weitere Charakteristika von Patient:innen mit akutem Typ 2 MI in diesen Studien waren außerdem eine höhere Rate an kardiovaskulären Vorerkrankungen (Saaby

et al., 2013) und eine höhere Mortalität (Sandoval et al., 2017, Chapman et al., 2018). Letzteres ließ sich im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit nicht genauer untersuchen, da kein Langzeit-Follow-up erhoben und nur die Daten des Krankenhausaufenthaltes zur Analyse genutzt werden konnten. Dabei ergaben diese Daten keinen Anhalt für eine erhöhte frühe Sterblichkeit der Patient:innen mit akutem Typ 2 MI. Die kleine Stichprobengröße sowie das höhere Alter der hier untersuchten neurologischen Population muss jedoch für den Vergleich mit kardiologischen Studien berücksichtigt werden.

Hinsichtlich des Auftretens ischämischer EKG-Veränderungen gibt es zwischen den kardiologischen Studien sehr heterogene Ergebnisse mit großen Varianzen. Zum einen konnte in der Studie von Saaby et al dargestellt werden, dass Patient:innen mit akutem Typ 2 MI häufiger ST-Streckensenkungen/T-Negativierungen als Patient:innen mit akutem Typ 1 MI aufwiesen (Saaby et al., 2013). Andererseits fand sich in einer 2017 veröffentlichten Studie von Sandoval et al. kein signifikanter Unterschied der Häufigkeit von ST-Streckensenkungen/T-Negativierungen zwischen Patient:innen mit akutem Typ 1 und Typ 2 MI, wie es auch in dieser Arbeit der Fall ist (Sandoval et al., 2017). Zudem lässt sich in den bisherigen kardiologischen Studien mit Häufigkeiten zwischen 1-24% eine heterogene Prävalenz von ST-Streckenhebungen bei Patient:innen mit akutem Typ 2 MI finden (Sandoval and Thygesen, 2017). Diese Beobachtungen lassen die Vermutung zu, dass allein anhand der Art der akuten elektrokardiographischen Veränderungen als Zeichen einer myokardialen Ischämie keine weitere ätiologische Zuordnung zu einem Typen des MI sicher getroffen werden kann und weitere Diagnostik für diese Zuteilung nötig ist.

Patient:innen mit akutem Typ 2 MI und nicht-ischämischen Myokardschaden unterscheiden sich hinsichtlich demographischer und klinischer Parameter nicht relevant. Dies stimmt mit den Ergebnissen einer Studie überein, in der Patient:innen mit akutem Typ 2 MI ein ähnliches Alter, Geschlecht und kardiovaskuläre Risikofaktoren wie diejenigen mit einem nicht-ischämischen Myokardschaden aufwiesen (Sarkisian et al., 2016b). Durch den Vergleich der Patient:innen dieser beiden Ätiologie-Gruppen in dieser Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass die Betroffenen eines akuten Typ 2 MI zum Zeitpunkt der Entlassung einen höheren klinischen Schweregrad der Schlaganfall-Symptome aufwiesen. Dies kann als Hinweis auf einen Schlaganfall-assoziierten Mechanismus im Rahmen eines Stroke-Heart-Syndroms gedeutet werden (Scheitz et al., 2018).

Wie bei dem alleinigen Vergleich von Patient:innen mit akutem Typ 1 oder Typ 2 MI ergab auch die Gegenüberstellung der Ätiologie-Gruppen akuter Typ 1 MI, akuter Typ 2 MI und nicht-ischä-

mischer Myokardschaden signifikante Unterschiede der hs-cTnT-Verlaufswerte, wobei die höchsten Werte erneut bei Patient:innen mit Typ 1 MI/MINOCA zu finden sind. Auch die absolute Differenz zwischen dem ersten und zweiten Troponin zeigte sich in dieser Arbeit beim akuten Typ 1 MI/MINOCA signifikant höher im Vergleich zu den anderen beiden Ätiologie-Gruppen. Neben diesen Unterschieden bzgl. der Troponinwerte konnten zwischen den drei Ätiologie-Gruppen jedoch kaum weitere statistisch signifikante Unterschiede gefunden werden. Dies unterstützt die in anderen Studien getroffene Aussage hinsichtlich der schwierigen Abgrenzung zwischen den akuten MI Typen untereinander sowie zum nicht-ischämischen Myokardschaden (Sandoval and Thygesen, 2017).

Die Höhe des Troponinwertes zeigt sich in einer neurologischen Population somit als wichtiger Marker zur Unterscheidung möglicher Ätiologien des akuten Myokardschadens. So lässt sich aus den Ergebnissen der Vergleiche der Ätiologie-Gruppen ableiten, dass je höher der Troponinwert/-anstieg ist, desto wahrscheinlicher ist ein Typ 1 MI als Ursache einer akuten Myokardschädigung. Es sollte daher bei Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall und sehr hohen Troponinwerten, oder einer starken absoluten Dynamik des Troponins besonders kritisch ein akuter Typ 1 MI als Ätiologie in Betracht gezogen werden und eine weitere Abklärung durch apparative kardiale Diagnostik erfolgen (Scheitz et al., 2021).

4.4 Prävalenz und Charakteristika eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung bei Schlaganfallpatient:innen

Wie durch Scheitz et al. (Scheitz et al., 2015, Scheitz et al., 2018) und Sposato et al. (Sposato et al., 2020) beschrieben, können typische Komplikationen eines Schlaganfalls, wie beispielsweise Tachyarrhythmien wiederum zu einem Trigger für ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung und damit zu einem akuten Typ 2 MI führen. Kardiale Komplikationen nach einem akuten ischämischen Schlaganfall sind wiederum mit einer schlechteren Prognose und Outcome assoziiert (Scheitz et al., 2018, Scheitz et al., 2022). Daher wurde in dieser Arbeit ein besonderes Augenmerk auf die Detektion der Trigger eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung sowie der Analyse des Vorliegens eines akuten Typ 2 MI als Ätiologie der akuten Myokardschädigung gelegt. Unter Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse lässt sich zusammenfassen, dass insgesamt zwei Drittel der hier untersuchten 250 Patient:innen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall im Monitoring einen Trigger oder, durch die Erfüllung eines Teilkriteriums, einen Hinweis für ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung aufweisen.

Dazu gehörten wiederum ein Großteil der Patient:innen, die im Rahmen der ätiologischen Zuordnung in die Gruppe *keine sichere Zuordnung möglich* eingeteilt wurden. Dies zeigt, dass auch wenn aufgrund fehlender kardialer Diagnostik keine sichere Aussage bzgl. der Ätiologie des akuten Myokardschadens möglich war, sich dennoch häufig ein Trigger oder ein Hinweis für ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung ergab und dieser als Ursache für die dynamische Troponinerhöhung in Betracht gezogen werden könnte. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit, dass akute Typ 2 MI bei Patient:innen der Gruppe *keine sichere Zuordnung möglich* mit einem Trigger für eine Bedarfsischämie aufgrund der fehlenden kardialen Diagnostik unerkannt blieben und die Rate an Typ 2 MI somit viel höher liegen könnte. Es sollte daher bei Patient:innen mit akutem Myokardschaden und einem Trigger für ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung verstärkt kardiale Diagnostik durchgeführt werden, um die Chance zu erhöhen einen akuten Typ 2 MI als mögliche zugrundeliegende Ätiologie der akuten Myokardschädigung zu detektieren. Gleichzeitig sollte auch das Bewusstsein für das Vorliegen eines akuten Typ 2 MI als mögliche Ursache einer akuten Myokardschädigung bei dem klinisch tätigen Personal gefestigt werden. So sollte bei Vorliegen einer dynamischen Troponinerhöhung verstärkt nach Triggern eines Typ 2 MI gesucht und diese auch behandelt werden.

Die häufigsten Auslöser für ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung waren in der gesamten hier untersuchten Population ein arterieller Hypertonus mit systolischen Blutdruckwerten über 160 mmHg verbunden mit einer LVH, die respiratorische Insuffizienz sowie supraventrikuläre Tachykardien. Im Vergleich dazu fand sich bei einer kardiologischen Population eine signifikante Anämie neben Tachyarrhythmien und respiratorischen Insuffizienzen als häufigster Auslöser für einen akuten Typ 2 MI (Saaby et al., 2013). Der Trigger arterieller Hypertonus mit systolischen Blutdruckwerten über 160 mmHg und einer LVH scheint somit in der neurologischen Population einen höheren Stellenwert im Vergleich zu einer kardiologischen Population einzunehmen. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die arterielle Hypertonie eine der Hauptrisikofaktoren für das Auftreten eines akuten ischämischen Schlaganfalls darstellt (Feigin et al., 2016, Pandian et al., 2018) und somit häufig bei den Betroffenen als Komorbidität zu finden ist. So wiesen in der hier untersuchten Population fast 9 von 10 Patient:innen einen arteriellen Hypertonus als Risikofaktor eines Schlaganfalls auf. Damit lag die Prävalenz des arteriellen Hypertonus in dieser Kohorte sogar auf einem höheren Niveau im Vergleich zu den Prävalenz-Daten der 2010 veröffentlichten internationalen INTERSTROKE-Studie (66 %) (O'Donnell et al., 2010), wobei zu beachten ist, dass es in dieser Arbeit durch die dynamische Troponinveränderung bereits zu einer Präselektion der Patient:innen gekommen ist. Weiterhin können im klinischen Alltag bei

Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall hypertensive Entgleisungen beobachtet werden. Diese könnten ihrerseits neurogen getriggert sein, zum Beispiel im Rahmen eines Stroke-Heart-Syndroms (Scheitz et al., 2018).

Mit dem gehäuften Auftreten von hypertensiven Entgleisungen, supraventrikulären Tachykardien und respiratorischen Insuffizienzen als Auslöser eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung konnte in dieser Arbeit, die von Scheitz et al (Scheitz et al., 2015, Scheitz et al., 2018) und Sposato et al. (Sposato et al., 2020) getroffene Aussage, dass besonders Komplikationen eines akuten ischämischen Schlaganfalls zu den Triggern einer Bedarfsischämie gehören, bestätigt werden. Die Relevanz der Detektion dieser Komplikationen bei einer neurologischen Population mit einem akuten ischämischen Schlaganfall und einem akuten Myokardschaden und die Bedeutung der Behandlung dieser Patient:innen auf einer Stroke Unit, als der Ort durch deren Aufenthalt die Rate an Komplikationen reduziert werden soll (Campbell and Khatri, 2020), wird damit hervorgehoben. Außerdem unterstreicht dieses Ergebnis dieser Arbeit neben der Relevanz diese Komplikationen zu diagnostizieren, die Wichtigkeit schnell auf diese zu reagieren und die entsprechenden Therapiemaßnahmen einzuleiten, um das Risiko eines daraus resultierenden Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung zu reduzieren und einer Verschlechterung der Prognose entgegenzuwirken. Zusätzlich dazu kann sich die Möglichkeit ergeben, über die Identifikation von kardialen Komplikationen, einen möglichen Aussagewert für einen schwereren Verlauf des Schlaganfalls mit einer daraus folgenden schlechteren Prognose zu treffen.

4.5 Vergleich der Eigenschaften von Patient:innen mit und ohne Trigger für eine myokardiale Bedarfsischämie

Vergleicht man die Eigenschaften der Patient:innen mit einem Trigger oder Hinweis auf ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung mit denen ohne einen solchen Trigger zeigen sich zwischen diesen Gruppen relevante Unterschiede. So wiesen Patient:innen mit dem Trigger/Hinweis auf ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung höhere Troponinwerte auf. Dies bezog sich sowohl auf die absoluten Troponinwerte als auch auf den relativen Anstieg zwischen erstem und zweiten Troponinwert. So ergab sich in der Gruppe der Patient:innen mit einem Trigger/Hinweis auf ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung ein Anstieg des Troponins um ca. das eins- bis vierfache der 99. Perzentile, wohingegen sich das Troponin bei Patient:innen ohne einen Trigger nur um das 0,5-1,5fache der 99. Perzentile erhöhte.

Ein weiterer wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Patient:innengruppen ist, dass jene mit einem Trigger/Hinweis auf ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung einen

höheren Schweregrad des Schlaganfalls gemessen am NIHSS und mRS aufweisen. Dabei zeigen sich diese Patient:innen sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung klinisch schwerer von ihrem ischämischen Schlaganfall betroffen. Es ist bekannt, dass die Rate an Komplikationen beim ischämischen Schlaganfall mit höherem Schweregrad zunimmt (Hesse et al., 2014). Dazu gehören auch Komplikationen wie Tachyarrhythmien oder respiratorische Insuffizienzen, welche zu den hier untersuchten Auslösern eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung zählen (Saaby et al., 2013, Scheitz et al., 2015). Dies konnte in dieser Arbeit durch den durchschnittlich höheren NIHSS/mRS bei den Patient:innen mit einem Trigger/Hinweis auf ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung bestätigt werden. Auch die bekannte Assoziation von Komplikationen sowie der initialen Schlaganfallschwere mit einem schlechteren Outcome konnte hier bestätigt werden (Johnston et al., 1998, Kumar et al., 2010, Prosser et al., 2007). So zeigten die Gruppe mit Trigger/Hinweis sowohl einen statistisch signifikant höheren NIHSS bei Entlassung als auch eine höhere Mortalität im Krankenhaus.

In der Gruppe mit einem Trigger/Hinweis auf ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung ist ein höherer Anteil an Patient:innen mit den Komorbiditäten arterieller Hypertonus, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz zu finden. Symptome, die im Rahmen dieser Komorbiditäten auftreten können (hypertensive Entgleisungen, supraventrikuläre Tachyarrhythmien), stellen sich wiederum als die häufigsten Auslöser eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung in dieser Arbeit dar. Neben den häufiger zu findenden Komorbiditäten weist die Gruppe der Patient:innen mit einem Trigger/Hinweis auf ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung zudem einen höheren Anteil derer auf, deren Insula vom Schlaganfall mitbetroffen ist. Bereits in bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Beteiligung der Insula bei Schlaganfällen häufiger mit dynamischen Troponinerhöhungen einhergehen kann (Scheitz et al., 2014). Auch wurde ein Zusammenhang mit dem Auftreten kardialer Arrhythmien beschrieben (Colivicchi et al., 2004, Seifert et al., 2015). Diese können wiederum, wie in dieser Arbeit gezeigt, zu einem Trigger eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung werden.

Zusammenfassend lässt sich anhand der detektierten Unterschiede zwischen Patient:innen mit und ohne einen Trigger für ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung die Aussage treffen, dass gerade Patient:innen mit höherem Schlaganfallschweregrad und einer Inselbeteiligung anfällig für Bedarfsischämien zu sein scheinen, insbesondere wenn Vorhofflimmern und eine arterielle Hypertonie als Komorbiditäten bekannt sind. Dies unterstützt das Stroke-Heart-Syndrom Konzept, laut dem das Herz einem durch den Schlaganfall ausgelöstem (neurogenen) „Stresstest“ ausgesetzt wird. Je stärker dieser Stress (zum Beispiel durch eine Inselbeteiligung) wirkt und je

vorgeschädigter das Herz (zum Beispiel durch kardiovaskuläre Vorerkrankungen) ist umso anfälliger scheint das Herz für weitere Schädigungen. Dabei können diese Schädigungen über verschieden mögliche Mechanismen entstehen, wobei diese Mechanismen nicht gänzlich erschlossen und weiterhin Teil zukünftiger Forschungsarbeiten sind. Zu diesen Mechanismen gehören die autonome Dysregulation, Katecholamin-„Stürme“ oder pro-inflammatorische Mediatoren. Durch diese Faktoren kann es beispielswiese zu Steigerungen von Blutdruck und Herzfrequenz kommen, was wiederum zu einer Schädigung des Herzens bzw. kardialen Komplikationen (z. B. einem akuten MI) führen kann (Scheitz et al., 2018, Scheitz et al., 2022).

4.6 Stärken und Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit sind verschiedene Limitationen zu berücksichtigen. So handelt es sich hier um eine monozentrische Arbeit, womit die Generalisierbarkeit der Ergebnisse möglicherweise eingeschränkt ist. Dennoch ist das untersuchte Schlaganfallkollektiv typisch und repräsentativ. Weiterhin handelt es sich um eine retrospektive Arbeit. Es konnte daher nur mit Daten gearbeitet werden, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung vorlagen und Teil der Routinediagnostik waren. Um diese Limitation (zukünftig) zu umgehen, kann ein prospektives Studiendesign genutzt werden. Aktuell werden Daten der CORONA-IS – Studie erhoben, einer prospektiven Studie zur Untersuchung von Mechanismen Schlaganfall-assoziierter Herzmuskelschädigungen (Stengl et al., 2021). Zudem steht mit der PRAISE - Studie eine weitere prospektive Studie vor der Veröffentlichung, in der untersucht wird bei welchen Patient:innen mit ischämischen Schlaganfall und Troponinerhöhung ein akutes Koronarsyndrom diagnostiziert werden kann (Nolte et al., 2020).

Eine wesentliche Limitation stellt die fehlende kardiale Diagnostik dar. Um zu untersuchen, ob bei Patient:innen eine akute myokardiale Ischämie, definiert durch die 4th UDMI (Thygesen et al., 2018), vorliegt, wird kardiale Diagnostik bestehend aus EKG, Echokardiographie und Koronarangiographie zur Beurteilung der Kriterien benötigt. Bei Patient:innen, bei denen diese Untersuchungen nicht Teil der Routinediagnostik waren, konnte keine sichere Aussage zur Ätiologie des akuten Myokardschadens getroffen werden.

Daran schließt sich auch die folgende Limitation an: Durch den geringen Anteil an Patient:innen, die einer eindeutigen Ätiologie zugeteilt werden konnten, ergaben sich in den Vergleichen der Ätiologie-Gruppen geringe Fallzahlen. So konnte der Vergleich der Patient:innen mit Typ 1 MI gegenüber denen mit Typ 2 MI nur mit 17 vs. 24 Patient:innen durchgeführt werden. Durch diese geringen Fallzahlen konnten sich in den Gruppen nur große Unterschiede statistisch belastbar nachweisen lassen. Dennoch konnten trotz der geringen Fallzahl interessante Ansätze gefunden

werden, welche Hypothesen-generierend für zukünftige, größere Studien (z. B. PRAISE oder CORONA-IS) sein könnten.

Eine weitere Limitation stellt auch die Beantwortung der Frage des Vorliegens von Symptomen einer myokardialen Ischämie bei Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall dar, denn die Beurteilung der klinischen Symptomatik eines akuten MI zeigt sich bei aphasischen oder vigilanzgeminderten Patient:innen erschwert oder nicht möglich. Fast ein Drittel der Patient:innen mit dem Nachweis einer myokardialen Ischämie in dieser Arbeit konnten aufgrund einer Aphasie oder Vigilanzminderung bzgl. der klinischen Symptome der Ischämie nicht beurteilt werden. Die Diagnose eines MI war in diesen Fällen nur durch apparative kardiale Diagnostik möglich, was deren Nutzen in der hier untersuchten Population unterstreicht. Auch in der Gruppe der Patient:innen, deren Myokardschaden nicht sicher zugeordnet werden konnte, wies ein Teil der Patient:innen eine Aphasie oder Vigilanzminderung auf, wodurch Symptome einer myokardialen Ischämie bei diesen Betroffenen nicht ausgeschlossen werden konnten. Es sollte daher erwogen werden, ob gerade bei solchen Patient:innen, die eine dynamische Troponinerhöhung zeigen, diese Zusatzdiagnostik häufiger durchgeführt werden sollte, um einen akuten MI zu detektieren.

Die ätiologische Einteilung des akuten Myokardschadens von Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall nach den Kriterien der 4th UDMI stellt eine der Stärken dieser Arbeit dar, denn eine solche Einteilung neurologischer Patient:innen mit akutem Myokardschaden ist in bisherigen Studien bisher nicht durchgeführt worden. Ebenfalls ist die konsequente konsekutive Untersuchung aller Patient:innen mit einem ischämischen Schlaganfall und seriellen hs-cTnT-Messungen eine Stärke dieser Arbeit. Dadurch unterliegt nur ein geringes Bias der Population und das gesamte Spektrum der Schlaganfallschwere ist abgebildet. Auch die Untersuchung auf das Vorliegen eines akuten Typ 2 MI durch die Erfüllung der Kriterien eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung stellt eine Stärke dieser Arbeit dar, da eine solche auf genauen Kriterien basierte Einteilung nur in wenigen Studien und wenn zumeist mit kardiologischen Patient:innen durchgeführt wurde (Saaby et al., 2013). Zu beachten ist jedoch, dass feste Kriterien zur Erfüllung eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung in der Kardiologie kontrovers diskutiert werden und bisher keine offiziellen Kriterien existieren. So wird argumentiert, dass spezifische Kriterien bezüglich der Trigger einer Bedarfsischämie die individuelle Anatomie der Koronarien oder das Alter der Betroffenen nicht berücksichtigt (Sandoval and Jaffe, 2019, DeFilippis et al., 2019). Es wird davon ausgegangen, dass zum Beispiel jüngere Patient:innen eine Tachyarrhythmie länger tolerieren können ohne Entwicklung eines akuten Myokardschadens als Ältere.

Ebenfalls zu beachten ist, dass die Kriterien von Saaby et al (Saaby et al., 2013) für eine kardiologische Population entwickelt wurden und unter anderem Untersuchungsmethoden (arterielle Blutgasanalyse) enthält, welche nicht auf jeder Station standardmäßig durchgeführt werden. Um diese Kriterien für eine neurologische Population anzuwenden, erfolgte daher eine geringe Modifikation. Dadurch verbleibt jedoch eine gewisse Einschränkung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit als Limitation.

4.7 Fazit und Ausblick

Ein Viertel aller Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall weist eine akute Schädigung des Myokards auf. In dieser retrospektiven Arbeit erfolgte eine Analyse, ob anhand der durchgeführten Routinediagnostik eine ätiologische Zuordnung der akuten Myokardschädigung von Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall erfolgen kann. Anhand der festgelegten Kriterien konnte dabei zwar nur bei einem Teil der in dieser Arbeit untersuchten Patient:innen eine sichere ätiologische Zuordnung des akuten Myokardschadens erfolgen, aber dennoch wichtige Erkenntnisse gewonnen werden. So zeigte sich bei einem Großteil der Patient:innen mit sicherer ätiologischer Zuordnung des akuten Myokardschadens der akute Typ 2 MI als verantwortlich für die Schädigung des Myokards. Diese Patient:innen mit akutem Typ 2 MI wiesen dabei andere Troponinverteilungen/-höhen auf, als solche mit einem akuten Typ 1 MI. Dies ist ein wesentlicher Unterschied, der sich bereits in kardiologischen Populationen detektieren ließ und eine Hilfestellung in der Entscheidungsfindung bietet, welche Schlaganfallpatient:innen bestimmte kardiale Diagnostik (z. B. Koronarangiographie) bekommen sollten.

Weiterhin macht die hohe Prävalenz des akuten Typ 2 MI in dieser neurologischen Population deutlich, dass ein Zusammenhang zwischen Komplikationen eines Schlaganfalls und Auslösern eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung bestehen. Denn insbesondere Tachyarrhythmien, hypertensive Entgleisungen und respiratorische Insuffizienzen gehören zu den Komplikationen eines Schlaganfalls als auch zu den häufigsten Triggern eines Missverhältnisses der myokardialen Sauerstoffversorgung bei der in dieser Arbeit untersuchten Population.

Unabhängig der ätiologischen Zuordnung konnte bei einem Großteil der in dieser Arbeit untersuchten Patient:innen ein Hinweis oder Trigger für ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung gefunden werden. Diese Patient:innen wiesen im Vergleich zu denen ohne einen Trigger für ein Missverhältnis der myokardialen Sauerstoffversorgung wiederum typische Schlaganfallbezogene Charakteristika auf. Dazu gehören eine durch den Schlaganfall betroffene Insula oder ein höherer klinischer Schweregrad. Die zugrundeliegenden Mechanismen der Schlaganfall-

induzierten Komplikationen sollten auch zukünftig (z. B. grundlagenwissenschaftlich) weiter untersucht werden.

Insgesamt können die Ergebnisse dieser Arbeit eine Hilfestellung in der Entscheidungsfindung bieten, welche Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall und akuter Myokardschädigung bestimmte kardiale Diagnostik bekommen sollten. Zudem konnten erste Erkenntnisse bestimmter Charakteristika von Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall, die ein Trigger für eine Bedarfsischämie aufweisen, gewonnen werden.

Prospektive Studien wie PRAISE und CORONA-IS können weitere Einblicke in die Herz-Hirn-Interaktion geben. Durch die Ergebnisse dieser Studien könnten weitere Aussagen bezüglich der Prävalenz von akuten MI bei Schlaganfallpatient:innen sowie deren Charakteristika getroffen werden. Daraus kann sich wiederum die Möglichkeit ergeben weitere Schlussfolgerungen zu ziehen, welche Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall am ehesten bestimmte Untersuchungen als Teil kardialer Diagnostik erhalten sollten. Weiterhin könnten durch Follow-Up-Untersuchungen Aussagen zu Langzeit-Outcome und Prognose gemacht werden, welche im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit aufgrund fehlender Langzeitdaten nicht erfolgen konnten.

Literaturverzeichnis

ADAMS, H. P., JR., BENDIXEN, B. H., KAPPELLE, L. J., BILLER, J., LOVE, B. B., GORDON, D. L. & MARSH, E. E., 3RD 1993. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke,* 24**,** 35-41.

AGEWALL, S., GIANNITSIS, E., JERNBERG, T. & KATUS, H. 2011. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J,* 32**,** 404-11.

ALQAHTANI, F., ALJOHANI, S., TARABISHY, A., BUSU, T., ADCOCK, A. & ALKHOULI, M. 2017. Incidence and Outcomes of Myocardial Infarction in Patients Admitted With Acute Ischemic Stroke. *Stroke,* 48**,** 2931-2938.

ANDERS, B., ALONSO, A., ARTEMIS, D., SCHÄFER, A., EBERT, A., KABLAU, M., FLUECHTER, S., FINDEISEN, P., HENNERICI, M. G. & FATAR, M. 2013. What does elevated high-sensitive troponin I in stroke patients mean: concomitant acute myocardial infarction or a marker for high-risk patients? *Cerebrovasc Dis,* 36**,** 211-7.

BAKER, J. O., REINHOLD, J., REDWOOD, S. & MARBER, M. S. 2011. Troponins: redefining their limits. *Heart,* 97**,** 447-52.

BALAMI, J. S., CHEN, R. L., GRUNWALD, I. Q. & BUCHAN, A. M. 2011. Neurological complications of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol,* 10**,** 357-71.

BOEHME, A. K., ESENWA, C. & ELKIND, M. S. 2017. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res,* 120**,** 472-495.

CAMPBELL, B. C. V. & KHATRI, P. 2020. Stroke. *The Lancet,* 396**,** 129-142.

CHAPMAN, A. R., SHAH, A. S. V., LEE, K. K., ANAND, A., FRANCIS, O., ADAMSON, P., MCALLISTER, D. A., STRACHAN, F. E., NEWBY, D. E. & MILLS, N. L. 2018. Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury. *Circulation,* 137**,** 1236-1245.

COLIVICCHI, F., BASSI, A., SANTINI, M. & CALTAGIRONE, C. 2004. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke,* 35**,** 2094-8.

COLLABORATORS, G. B. D. L. R. O. S., FEIGIN, V. L., NGUYEN, G., CERCY, K., JOHNSON, C. O., ALAM, T., PARMAR, P. G., ABAJOBIR, A. A., ABATE, K. H., ABD-ALLAH, F., ABEJIE, A. N., ABYU, G. Y., ADEMI, Z., AGARWAL, G., AHMED, M. B., AKINYEMI, R. O., AL-RADDADI, R., AMINDE, L. N., AMLIE-LEFOND, C., ANSARI, H., ASAYESH, H., ASGEDOM, S. W., ATEY, T. M., AYELE, H. T., BANACH, M., BANERJEE, A., BARAC, A., BARKER-COLLO, S. L., BÄRNIGHAUSEN, T., BARREGARD, L., BASU, S., BEDI, N., BEHZADIFAR, M., BÉJOT, Y., BENNETT, D. A., BENSENOR, I. M., BERHE, D. F., BONEYA, D. J., BRAININ, M., CAMPOS-NONATO, I. R., CASO, V., CASTAÑEDA-ORJUELA, C. A., RIVAS, J. C., CATALÁ-LÓPEZ, F., CHRISTENSEN, H., CRIQUI, M. H., DAMASCENO, A., DANDONA, L., DANDONA, R., DAVLETOV, K., DE COURTEN, B., DEVEBER, G., DOKOVA, K., EDESSA, D., ENDRES, M., FARAON, E. J. A., FARVID, M. S., FISCHER, F., FOREMAN, K., FOROUZANFAR, M. H., GALL, S. L., GEBREHIWOT, T. T., GELEIJNSE, J. M., GILLUM, R. F., GIROUD, M., GOULART, A. C., GUPTA, R., GUPTA, R., HACHINSKI, V., HAMADEH, R. R., HANKEY, G. J., HARERI, H. A., HAVMOELLER, R., HAY, S. I., HEGAZY, M. I.,

HIBSTU, D. T., JAMES, S. L., JEEMON, P., JOHN, D., JONAS, J. B., JÓŹWIAK, J., KALANI, R., KANDEL, A., KASAEIAN, A., KENGNE, A. P., KHADER, Y. S., KHAN, A. R., KHANG, Y.-H., KHUBCHANDANI, J., KIM, D., KIM, Y. J., KIVIMAKI, M., KOKUBO, Y., KOLTE, D., KOPEC, J. A., KOSEN, S., KRAVCHENKO, M., KRISHNAMURTHI, R., KUMAR, G. A., LAFRANCONI, A., et al. 2018. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *The New England journal of medicine,* 379**,** 2429-2437.

COLLINSON, P. O., BOA, F. G. & GAZE, D. C. 2001. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem,* 38**,** 423-49.

COLLINSON, P. O., HEUNG, Y. M., GAZE, D., BOA, F., SENIOR, R., CHRISTENSON, R. & APPLE, F. S. 2012. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin Chem,* 58**,** 219-25.

CUMMINS, B., AUCKLAND, M. L. & CUMMINS, P. 1987. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J,* 113**,** 1333-44.

DEFILIPPIS, A. P., CHAPMAN, A. R., MILLS, N. L., DE LEMOS, J. A., ARBAB-ZADEH, A., NEWBY, L. K. & MORROW, D. A. 2019. Assessment and Treatment of Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Acute Nonischemic Myocardial Injury. *Circulation,* 140**,** 1661-1678.

DROMERICK, A. & REDING, M. 1994. Medical and neurological complications during inpatient stroke rehabilitation. *Stroke,* 25**,** 358-61.

FAIZ, K. W., THOMMESSEN, B., EINVIK, G., OMLAND, T. & RØNNING, O. M. 2014. Prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin T in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis,* 23**,** 241-8.

FEIGIN, V. L., ROTH, G. A., NAGHAVI, M., PARMAR, P., KRISHNAMURTHI, R., CHUGH, S., MENSAH, G. A., NORRVING, B., SHIUE, I., NG, M., ESTEP, K., CERCY, K., MURRAY, C. J. L. & FOROUZANFAR, M. H. 2016. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol,* 15**,** 913-924.

FISHBEIN, M. C., WANG, T., MATIJASEVIC, M., HONG, L. & APPLE, F. S. 2003. Myocardial tissue troponins T and I: An immunohistochemical study in experimental models of myocardial ischemia. *Cardiovascular Pathology,* 12**,** 65-71.

GIANNITSIS, E. & KATUS, H. A. 2013. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol,* 10**,** 623-34.

GOMEZ, C. R. 1993. Editorial: Time is brain! *J Stroke Cerebrovasc Dis,* 3**,** 1-2.

GRALLA, J., BREKENFELD, C., MORDASINI, P. & SCHROTH, G. 2012. Mechanical thrombolysis and stenting in acute ischemic stroke. *Stroke,* 43**,** 280-5.

GROUP, T. N. I. O. N. D. A. S. R.-P. S. S. 1995. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med,* 333**,** 1581-7.

HATHIDARA, M. Y., SAINI, V. & MALIK, A. M. 2019. Stroke in the Young: a Global Update. *Curr Neurol Neurosci Rep,* 19**,** 91.

HENNERICI, M. G., R., K. & ET AL. 2017. *S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen* [Online]. Available: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/wp-

content/uploads/2012/12/030117_LL_Zerebrovaskulaere_Erkrankungen_2017_archiviert.pdf [Accessed 16.07.2024].

HEROLD, G. 2021. Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2021 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis / Gerd Herold und Mitarbeiter. Köln: Gerd Herold.

HESSE, K., FULTON, R. L., ABDUL-RAHIM, A. H. & LEES, K. R. 2014. Characteristic adverse events and their incidence among patients participating in acute ischemic stroke trials. *Stroke,* 45**,** 2677-82.

HESSEL, M. H., MICHIELSEN, E. C., ATSMA, D. E., SCHALIJ, M. J., VAN DER VALK, E. J., BAX, W. H., HERMENS, W. T., VAN DIEIJEN-VISSER, M. P. & VAN DER LAARSE, A. 2008. Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage. *Exp Mol Pathol,* 85**,** 90-5.

JAFFE, A. S. & WU, A. H. B. 2012. Troponin Release—Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? *Clinical Chemistry,* 58**,** 148-150.

JOHNSON, C. O., NGUYEN, M., ROTH, G. A., NICHOLS, E., ALAM, T., ABATE, D., ABD-ALLAH, F., ABDELALIM, A., ABRAHA, H. N., ABU-RMEILEH, N. M. E., ADEBAYO, O. M., ADEOYE, A. M., AGARWAL, G., AGRAWAL, S., AICHOUR, A. N., AICHOUR, I., AICHOUR, M. T. E., ALAHDAB, F., ALI, R., ALVIS-GUZMAN, N., ANBER, N. H., ANJOMSHOA, M., ARABLOO, J., ARAUZ, A., ÄRNLÖV, J., ARORA, A., AWASTHI, A., BANACH, M., BARBOZA, M. A., BARKER-COLLO, S. L., BÄRNIGHAUSEN, T. W., BASU, S., BELACHEW, A. B., BELAYNEH, Y. M., BENNETT, D. A., BENSENOR, I. M., BHATTACHARYYA, K., BIADGO, B., BIJANI, A., BIKBOV, B., BIN SAYEED, M. S., BUTT, Z. A., CAHUANA-HURTADO, L., CARRERO, J. J., CARVALHO, F., CASTAÑEDA-ORJUELA, C. A., CASTRO, F., CATALÁ-LÓPEZ, F., CHAIAH, Y., CHIANG, P. P.-C., CHOI, J.-Y. J., CHRISTENSEN, H., CHU, D.-T., CORTINOVIS, M., DAMASCENO, A. A. M., DANDONA, L., DANDONA, R., DARYANI, A., DAVLETOV, K., DE COURTEN, B., DE LA CRUZ-GÓNGORA, V., DEGEFA, M. G., DHARMARATNE, S. D., DIAZ, D., DUBEY, M., DUKEN, E. E., EDESSA, D., ENDRES, M., FARAON, E. J. A., FARZADFAR, F., FERNANDES, E., FISCHER, F., FLOR, L. S., GANJI, M., GEBRE, A. K., GEBREMICHAEL, T. G., GETA, B., GEZAE, K. E., GILL, P. S., GNEDOVSKAYA, E. V., GÓMEZ-DANTÉS, H., GOULART, A. C., GROSSO, G., GUO, Y., GUPTA, R., HAJ-MIRZAIAN, A., HAJ-MIRZAIAN, A., HAMIDI, S., HANKEY, G. J., HASSEN, H. Y., HAY, S. I., HEGAZY, M. I., HEIDARI, B., HERIAL, N. A., HOSSEINI, M. A., HOSTIUC, S., IRVANI, S. S. N., ISLAM, S. M. S., JAHANMEHR, N., JAVANBAKHT, M., et al. 2019. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology,* 18**,** 439-458.

JOHNSTON, K. C., LI, J. Y., LYDEN, P. D., HANSON, S. K., FEASBY, T. E., ADAMS, R. J., FAUGHT, R. E., JR. & HALEY, E. C., JR. 1998. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke,* 29**,** 447-53.

KELLY, D. M., FELD, J., ROTHWELL, P. M., REINECKE, H. & KOEPPE, J. 2022. Admission Rates, Time Trends, Risk Factors, and Outcomes of Ischemic and Hemorrhagic Stroke From German Nationwide Data. *Neurology,* 99**,** e2593-e2604.

KOCH-INSTITUT, R. 2015. Wie steht es um unsere Gesundheit? : Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.

KRUSKA, M., FASTNER, C., SCHEITZ, J. F., KOLB, A., RUTSCH, M., PAPAVASSILIU, T., BORGGREFE, M., ALONSO, A., AKIN, I., SZABO, K. & BAUMANN, S. 2021. [Troponin elevation in acute ischemic stroke-unspecific or acute myocardial infarction? : Diagnostics and clinical implications]. *Herz,* 46**,** 342-351.

KUMAR, S., SELIM, M. H. & CAPLAN, L. R. 2010. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol,* 9**,** 105-18.

LANDES, U., BENTAL, T., ORVIN, K., VAKNIN-ASSA, H., RECHAVIA, E., IAKOBISHVILI, Z., LEV, E., ASSALI, A. & KORNOWSKI, R. 2016. Type 2 myocardial infarction: A descriptive analysis and comparison with type 1 myocardial infarction. *J Cardiol,* 67**,** 51-6.

LANGHORNE, P. & RAMACHANDRA, S. 2020. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev,* 4**,** Cd000197.

LIPPI, G., SANCHIS-GOMAR, F. & CERVELLIN, G. 2016. Chest pain, dyspnea and other symptoms in patients with type 1 and 2 myocardial infarction. A literature review. *International Journal of Cardiology,* 215**,** 20-22.

LITMEIER, S., MEINEL, T. R., VON RENNENBERG, R., KNIEPERT, J. U., AUDEBERT, H. J., ENDRES, M., JUNG, S., SCHEITZ, J. F. & NOLTE, C. H. 2022. Coronary angiography in acute ischemic stroke patients: frequency and determinants of pathological findings in a multicenter cohort study. *J Neurol,* 269**,** 3745-3751.

MIDDLETON, S., MCELDUFF, P., WARD, J., GRIMSHAW, J. M., DALE, S., D'ESTE, C., DRURY, P., GRIFFITHS, R., CHEUNG, N. W., QUINN, C., EVANS, M., CADILHAC, D. & LEVI, C. 2011. Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial. *Lancet,* 378**,** 1699-706.

MOCHMANN, H. C., SCHEITZ, J. F., PETZOLD, G. C., HAEUSLER, K. G., AUDEBERT, H. J., LAUFS, U., SCHNEIDER, C., LANDMESSER, U., WERNER, N., ENDRES, M., WITZENBICHLER, B. & NOLTE, C. H. 2016. Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients With Elevated Cardiac Troponin: The Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Study. *Circulation,* 133**,** 1264-71.

NAVARRO, J., BITANGA, E., CHANG, H., RYU, S., HUANG, Y., WONG, K., ARJUNDAS, D., SINGHAL, S., LEE, B., YOON, W., CHIU, C. & POUNGVARIN, N. 2008. Complication of acute stroke: A study in ten Asian countries. *Neurology Asia,* 13.

NEUMANN, J. T., SÖRENSEN, N. A., RÜBSAMEN, N., OJEDA, F., RENNÉ, T., QADERI, V., TELTROP, E., KRAMER, S., QUANTIUS, L., ZELLER, T., KARAKAS, M., BLANKENBERG, S. & WESTERMANN, D. 2017. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *European Heart Journal,* 38**,** 3514-3520.

NOLTE, C. H., VON RENNENBERG, R., LITMEIER, S., SCHEITZ, J. F., LEISTNER, D. M., BLANKENBERG, S., DICHGANS, M., KATUS, H., PETZOLD, G. C., PIESKE, B., REGITZ-ZAGROSEK, V., WEGSCHEIDER, K., ZEIHER, A. M., LANDMESSER, U. & ENDRES, M. 2020. PRediction of acute coronary syndrome in acute ischemic StrokE (PRAISE) - protocol of a prospective, multicenter trial with central reading and predefined endpoints. *BMC Neurol,* 20**,** 318.

O'DONNELL, M. J., XAVIER, D., LIU, L., ZHANG, H., CHIN, S. L., RAO-MELACINI, P., RANGARAJAN, S., ISLAM, S., PAIS, P., MCQUEEN, M. J., MONDO, C., DAMASCENO, A., LOPEZ-JARAMILLO, P., HANKEY, G. J., DANS, A. L., YUSOFF, K., TRUELSEN, T., DIENER, H. C., SACCO, R. L., RYGLEWICZ, D., CZLONKOWSKA, A., WEIMAR, C., WANG, X. & YUSUF, S. 2010. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet,* 376**,** 112-23.

PANDIAN, J. D., GALL, S. L., KATE, M. P., SILVA, G. S., AKINYEMI, R. O., OVBIAGELE, B. I., LAVADOS, P. M., GANDHI, D. B. C. & THRIFT, A. G. 2018. Prevention of stroke: a global perspective. *The Lancet,* 392**,** 1269-1278.

PARK, K. C., GAZE, D. C., COLLINSON, P. O. & MARBER, M. S. 2017. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res,* 113**,** 1708-1718.

PEGUERO, J. G., LO PRESTI, S., PEREZ, J., ISSA, O., BRENES, J. C. & TOLENTINO, A. 2017. Electrocardiographic Criteria for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol,* 69**,** 1694-1703.

POWERS, W. J., RABINSTEIN, A. A., ACKERSON, T., ADEOYE, O. M., BAMBAKIDIS, N. C., BECKER, K., BILLER, J., BROWN, M., DEMAERSCHALK, B. M., HOH, B., JAUCH, E. C., KIDWELL, C. S., LESLIE-MAZWI, T. M., OVBIAGELE, B., SCOTT, P. A., SHETH, K. N., SOUTHERLAND, A. M., SUMMERS, D. V. & TIRSCHWELL, D. L. 2019. 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,* 50**,** e344-e418.

PROSSER, J., MACGREGOR, L., LEES, K. R., DIENER, H. C., HACKE, W. & DAVIS, S. 2007. Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke. *Stroke,* 38**,** 2295-302.

RINGLEB, P., KÖHRMANN, M., JANSEN, O. & ET AL. 2022. *Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie* [Online]. Available: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030-046l_S2e_Akuttherapie-des-ischaemischen-Schlaganfalls_2022-11-verlaengert_1718363551944.pdf [Accessed 10.07.2024].

RIZOS, T., JENETZKY, E., NABAVI, D. G., HAEUSLER, K. G., WACHTER, R., OSSENBRINK, M., RINGLEB, P. A. & BUSSE, O. 2023. Echocardiography in acute stroke patients: a nationwide analysis in departments with certified stroke units in Germany. *Neurol Res Pract,* 5**,** 3.

SAABY, L., POULSEN, T. S., HOSBOND, S., LARSEN, T. B., PYNDT DIEDERICHSEN, A. C., HALLAS, J., THYGESEN, K. & MICKLEY, H. 2013. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med,* 126**,** 789-97.

SACCO, R. L., KASNER, S. E., BRODERICK, J. P., CAPLAN, L. R., CONNORS, J. J., CULEBRAS, A., ELKIND, M. S., GEORGE, M. G., HAMDAN, A. D., HIGASHIDA, R. T., HOH, B. L., JANIS, L. S., KASE, C. S., KLEINDORFER, D. O., LEE, J. M., MOSELEY, M. E., PETERSON, E. D., TURAN, T. N., VALDERRAMA, A. L., VINTERS, H. V., AMERICAN HEART ASSOCIATION STROKE COUNCIL, C. O. C. S., ANESTHESIA, COUNCIL ON CARDIOVASCULAR, R., INTERVENTION, COUNCIL ON, C., STROKE, N., COUNCIL ON, E., PREVENTION, COUNCIL ON

PERIPHERAL VASCULAR, D., COUNCIL ON NUTRITION, P. A. & METABOLISM 2013. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke,* 44**,** 2064-89.

SANDOVAL, Y. & JAFFE, A. S. 2019. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol,* 73**,** 1846-1860.

SANDOVAL, Y., SMITH, S. W., SEXTER, A., SCHULZ, K. & APPLE, F. S. 2020. Use of objective evidence of myocardial ischemia to facilitate the diagnostic and prognostic distinction between type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care,* 9**,** 62-69.

SANDOVAL, Y., SMITH, S. W., SEXTER, A., THORDSEN, S. E., BRUEN, C. A., CARLSON, M. D., DODD, K. W., DRIVER, B. E., HU, Y., JACOBY, K., JOHNSON, B. K., LOVE, S. A., MOORE, J. C., SCHULZ, K., SCOTT, N. L. & APPLE, F. S. 2017. Type 1 and 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury: Clinical Transition to High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Am J Med,* 130**,** 1431-1439.e4.

SANDOVAL, Y. & THYGESEN, K. 2017. Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury. *Clinical Chemistry,* 63**,** 101-107.

SANNA, T., DIENER, H. C., PASSMAN, R. S., DI LAZZARO, V., BERNSTEIN, R. A., MORILLO, C. A., RYMER, M. M., THIJS, V., ROGERS, T., BECKERS, F., LINDBORG, K. & BRACHMANN, J. 2014. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med,* 370**,** 2478-86.

SARKISIAN, L., SAABY, L., POULSEN, T. S., GERKE, O., HOSBOND, S., JANGAARD, N., DIEDERICHSEN, A. C., THYGESEN, K. & MICKLEY, H. 2016a. Prognostic Impact of Myocardial Injury Related to Various Cardiac and Noncardiac Conditions. *Am J Med,* 129**,** 506-514.e1.

SARKISIAN, L., SAABY, L., POULSEN, T. S., GERKE, O., JANGAARD, N., HOSBOND, S., DIEDERICHSEN, A. C., THYGESEN, K. & MICKLEY, H. 2016b. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am J Med,* 129**,** 446.e5-446.e21.

SCHEITZ, J. F., MOCHMANN, H. C., ERDUR, H., TÜTÜNCÜ, S., HAEUSLER, K. G., GRITTNER, U., LAUFS, U., ENDRES, M. & NOLTE, C. H. 2014. Prognostic relevance of cardiac troponin T levels and their dynamic changes measured with a high-sensitivity assay in acute ischaemic stroke: analyses from the TRELAS cohort. *Int J Cardiol,* 177**,** 886-93.

SCHEITZ, J. F., NOLTE, C. H., DOEHNER, W., HACHINSKI, V. & ENDRES, M. 2018. Stroke-heart syndrome: clinical presentation and underlying mechanisms. *Lancet Neurol,* 17**,** 1109-1120.

SCHEITZ, J. F., NOLTE, C. H., LAUFS, U. & ENDRES, M. 2015. Application and interpretation of high-sensitivity cardiac troponin assays in patients with acute ischemic stroke. *Stroke,* 46**,** 1132-40.

SCHEITZ, J. F., SPOSATO, L. A., SCHULZ-MENGER, J., NOLTE, C. H., BACKS, J. & ENDRES, M. 2022. Stroke-Heart Syndrome: Recent Advances and Challenges. *J Am Heart Assoc,* 11**,** e026528.

SCHEITZ, J. F., STENGL, H., NOLTE, C. H., LANDMESSER, U. & ENDRES, M. 2021. Neurological update: use of cardiac troponin in patients with stroke. *J Neurol,* 268**,** 2284-2292.

SEIFERT, F., KALLMÜNZER, B., GUTJAHR, I., BREUER, L., WINDER, K., KASCHKA, I., KLOSKA, S., DOERFLER, A., HILZ, M. J., SCHWAB, S. & KÖHRMANN, M. 2015. Neuroanatomical correlates of severe cardiac arrhythmias in acute ischemic stroke. *J Neurol,* 262**,** 1182-90.

SHAH, A. S., MCALLISTER, D. A., MILLS, R., LEE, K. K., CHURCHHOUSE, A. M., FLEMING, K. M., LAYDEN, E., ANAND, A., FERSIA, O., JOSHI, N. V., WALKER, S., JAFFE, A. S., FOX, K. A., NEWBY, D. E. & MILLS, N. L. 2015. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *Am J Med,* 128**,** 493-501.e3.

SMILOWITZ, N. R., WEISS, M. C., MAURICIO, R., MAHAJAN, A. M., DUGAN, K. E., DEVANABANDA, A., PULGARIN, C., GIANOS, E., SHAH, B., SEDLIS, S. P., RADFORD, M. & REYNOLDS, H. R. 2016. Provoking conditions, management and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial necrosis. *Int J Cardiol,* 218**,** 196-201.

SMITH, S. W., DODD, K. W., HENRY, T. D., DVORAK, D. M. & PEARCE, L. A. 2012. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Ann Emerg Med,* 60**,** 766-76.

SPOSATO, L. A., HILZ, M. J., ASPBERG, S., MURTHY, S. B., BAHIT, M. C., HSIEH, C. Y., SHEPPARD, M. N. & SCHEITZ, J. F. 2020. Post-Stroke Cardiovascular Complications and Neurogenic Cardiac Injury: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol,* 76**,** 2768-2785.

STEIN, G. Y., HERSCOVICI, G., KORENFELD, R., MATETZKY, S., GOTTLIEB, S., ALON, D., GEVRIELOV-YUSIM, N., IAKOBISHVILI, Z. & FUCHS, S. 2014. Type-II myocardial infarction--patient characteristics, management and outcomes. *PLoS One,* 9**,** e84285.

STENGL, H., GANESHAN, R., HELLWIG, S., BLASZCZYK, E., FIEBACH, J. B., NOLTE, C. H., BAUER, A., SCHULZ-MENGER, J., ENDRES, M. & SCHEITZ, J. F. 2021. Cardiomyocyte Injury Following Acute Ischemic Stroke: Protocol for a Prospective Observational Cohort Study. *JMIR Res Protoc,* 10**,** e24186.

STENGL, H., GANESHAN, R., HELLWIG, S., KLAMMER, M. G., VON RENNENBERG, R., BÖHME, S., AUDEBERT, H. J., NOLTE, C. H., ENDRES, M. & SCHEITZ, J. F. 2022. Frequency, associated variables, and outcomes of acute myocardial injury according to the fourth Universal Definition of Myocardial Infarction in patients with acute ischemic stroke. *European Stroke Journal,* 0**,** 23969873221120159.

STILLMAN, A. E., OUDKERK, M., BLUEMKE, D., BREMERICH, J., ESTEVES, F. P., GARCIA, E. V., GUTBERLET, M., HUNDLEY, W. G., JEROSCH-HEROLD, M., KUIJPERS, D., KWONG, R. K., NAGEL, E., LERAKIS, S., OSHINSKI, J., PAUL, J. F., UNDERWOOD, R., WINTERSPERGER, B. J. & REES, M. R. 2011. Assessment of acute myocardial infarction: current status and recommendations from the North American society for Cardiovascular Imaging and the European Society of Cardiac Radiology. *Int J Cardiovasc Imaging,* 27**,** 7-24.

THYGESEN, K., ALPERT, J. S., JAFFE, A. S., CHAITMAN, B. R., BAX, J. J., MORROW, D. A. & WHITE, H. D. 2018. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation,* 138**,** e618-e651.

THYGESEN, K., ALPERT, J. S., JAFFE, A. S., SIMOONS, M. L., CHAITMAN, B. R., WHITE, H. D., THYGESEN, K., ALPERT, J. S., WHITE, H. D., JAFFE, A. S., KATUS, H. A., APPLE, F. S., LINDAHL, B., MORROW, D. A., CHAITMAN, B. A., CLEMMENSEN, P. M., JOHANSON, P., HOD, H., UNDERWOOD, R., BAX, J. J., BONOW, R. O., PINTO, F., GIBBONS, R. J., FOX, K. A., ATAR, D., NEWBY, L. K., GALVANI, M., HAMM, C. W., URETSKY, B. F., STEG, P. G., WIJNS, W., BASSAND, J. P., MENASCHÉ, P., RAVKILDE, J., OHMAN, E. M., ANTMAN, E. M., WALLENTIN, L. C., ARMSTRONG, P. W., SIMOONS, M. L., JANUZZI, J. L., NIEMINEN, M. S., GHEORGHIADE, M., FILIPPATOS, G., LUEPKER, R. V., FORTMANN, S. P., ROSAMOND, W. D., LEVY, D., WOOD, D., SMITH, S. C., HU, D., LOPEZ-SENDON, J. L., ROBERTSON, R. M., WEAVER, D., TENDERA, M., BOVE, A. A., PARKHOMENKO, A. N., VASILIEVA, E. J. & MENDIS, S. 2012a. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J,* 33**,** 2551-67.

THYGESEN, K., ALPERT, J. S. & WHITE, H. D. 2007. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol,* 50**,** 2173-95.

THYGESEN, K., MAIR, J., GIANNITSIS, E., MUELLER, C., LINDAHL, B., BLANKENBERG, S., HUBER, K., PLEBANI, M., BIASUCCI, L. M., TUBARO, M., COLLINSON, P., VENGE, P., HASIN, Y., GALVANI, M., KOENIG, W., HAMM, C., ALPERT, J. S., KATUS, H., JAFFE, A. S. & STUDY GROUP ON BIOMARKERS IN CARDIOLOGY OF, E. S. C. W. G. O. A. C. C. 2012b. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J,* 33**,** 2252-7.

WEIMAR, C., ROTH, M. P., ZILLESSEN, G., GLAHN, J., WIMMER, M. L., BUSSE, O., HABERL, R. L. & DIENER, H. C. 2002. Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol,* 48**,** 133-40.

WHITE, H. D. 2011. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol,* 57**,** 2406-8.

WU, A. H. & FORD, L. 1999. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin Chim Acta,* 284**,** 161-74.

WU, A. H. B., LU, Q. A., TODD, J., MOECKS, J. & WIANS, F. 2009. Short- and Long-Term Biological Variation in Cardiac Troponin I Measured with a High-Sensitivity Assay: Implications for Clinical Practice. *Clinical Chemistry,* 55**,** 52-58.

WYMAN, R. M., SAFIAN, R. D., PORTWAY, V., SKILLMAN, J. J., MCKAY, R. G. & BAIM, D. S. 1988. Current complications of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol,* 12**,** 1400-6.

ZHANG, L. F., YANG, J., HONG, Z., YUAN, G. G., ZHOU, B. F., ZHAO, L. C., HUANG, Y. N., CHEN, J. & WU, Y. F. 2003. Proportion of different subtypes of stroke in China. *Stroke,* 34**,** 2091-6.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sophie Louisa Böhme, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Klinische Charakteristika und Myokardinfarkttypen bei Patient:innen mit Schlaganfall und akutem Myokardschaden/Clinical characteristics and types of myocardial infarction in patients with post-stroke acute myocardial injury selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.og) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

_____ _____

Datum Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationen

Stengl H, Ganeshan R, Hellwig S, Klammer MG, von Rennenberg R, Böhme S, Audebert HJ, Nolte CH, Endres M, Scheitz JF. Frequency, associated variables, and outcomes of acute myocardial injury according to the fourth Universal Definition of Myocardial Infarction in patients with acute ischemic stroke. Eur Stroke J. 2022 Dec;7(4):413-420.

Rosso M, Stengl H, Ganeshan R, Hellwig S, Klammer MG, von Rennenberg R, Böhme S, Nolte CH, Audebert HJ, Endres M, Kasner SE, Scheitz JF. Sex Differences in Outcomes of Acute Myocardial Injury After Stroke. J Am Heart Assoc. 2024 Mar 5;13(5):e032755.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ich danke Prof. Dr. Jan F. Scheitz für die Überlassung des Themas und die kontinuierliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit. Auch Frau Dr. Helena Stengl danke ich für die engmaschige Betreuung und Hilfestellung. Mein Dank gilt außerdem dem restlichen Team der AG Integrative Kardio-Neurologie für ihre Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich stets bestärkt und unterstützt haben.