

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Voxel-basierte MRT-Analyse des Zusammenhangs von
Schlaganfalllokalisationen und einer Herzschädigung
(gemessen anhand der Troponin-T-Serum-Konzentration)**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kathrin Werner

aus Duisburg

Datum der Promotion: 02.03.2018

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt.....	4
Abstract.....	6
1 Einleitung.....	7
1.1 Hirn und Herz.....	8
1.1.1 Neuronale Kontrolle der Herzfunktion.....	8
1.2 Hirn und Herz - Troponin und Schlaganfall.....	8
1.2.1 Troponin - allgemeine Informationen.....	8
1.2.2 Hochsensitive kardiale Troponin-Assays.....	9
1.2.3 Troponinwertänderungen.....	9
1.2.4 Kardiales Troponin - Ursachen einer Troponinerhöhung.....	9
1.2.5 Kardiales Troponin - Bedeutung im akuten ischämischen Schlaganfall.....	10
1.3 Hirn und Herz - Insula und Schlaganfall.....	12
1.3.1 Die Insula und das autonome Nervensystem.....	12
1.3.2 Insuläre Läsionen und ihre Folgen.....	12
1.3.3 Akute insuläre Infarkte und kardiales Troponin.....	13
1.3.4 Voxel-basierte Analyseansätze.....	14
1.4 <i>Voxel-based lesion-symptom mapping</i> (VLSM).....	15
1.5 Hypothesen und Ziele.....	16
1.6 Relevanz der Fragestellung.....	16
2 Methoden.....	17
2.1 Studienpopulation.....	17
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
2.1.2 Patientencharakteristika und Laborwerte.....	18
2.2 Magnetresonanztomographie.....	19
2.3 Von der Infarktmarkierung zur voxel-basierten Läsionsanalyse.....	20
2.3.1 Infarktmarkierung mit MRIcro.....	20
2.3.2 Bildbearbeitung mit Statistical Parametric Mapping.....	20
2.3.3 Überprüfung einer adäquaten Bildbearbeitung.....	22
2.4 Statistische Analysen.....	22
2.4.1 <i>Voxel-based lesion-symptom mapping</i>	22
2.4.2 Darstellung der Ergebnisse des VLSM.....	24
2.4.3 Statistische Auswertung mit SPSS.....	24
2.5 Zusammenfassung des methodischen Vorgehens.....	25

3 Ergebnisse	26
3.1 Studienpopulation	26
3.2 Ergebnisse der statistischen Analysen mit SPSS	27
3.2.1 Demographische Daten und deskriptive Statistik	27
3.2.2 Univariate Analysen	29
3.3 Ergebnisse des VLSM	33
3.3.1 Ergebnisse unter Berücksichtigung der absoluten Troponinwerte der ersten Messung	33
3.3.2 Ergebnisse unter Berücksichtigung der relativen Troponinwertänderungen	35
3.3.3 Zusammenfassung der Hauptbefunde	39
4 Diskussion	41
4.1 Akute insuläre Infarkte und ihre kardialen Konsequenzen	41
4.2 Akute insuläre Infarkte und ihr Einfluss auf den Troponinspiegel	42
4.2.1 Die Rolle der methodischen Verfahren	43
4.3 Die insulären Subregionen und ihre Bedeutung im akuten ischämischen Schlaganfall	43
4.4 Infarkte im rechten insulären Kortex und ihr Einfluss auf den Troponinspiegel - der anteriore und posteriore insuläre Kortex	45
4.5 Troponinerhöhungen nach Schlaganfall - weitere Aspekte	46
4.5.1 Die Bedeutung multipler Analysen	46
4.5.2 Die Bedeutung der Regressionsanalysen	46
4.6 Limitationen der Studie	48
5 Zusammenfassung	50
9 Literaturverzeichnis	52
6 Abkürzungsverzeichnis	64
8 Abbildungsverzeichnis	65
7 Tabellenverzeichnis	66
10 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	67
11 Lebenslauf	69
12 Publikationsliste	70
13 Danksagung	71

Abstrakt

Einleitung: Erhöhungen sowie ein Abfall oder Anstieg des kardialen Troponinspiegels weisen auf eine myokardiale Schädigung hin. Nach akuten ischämischen Schlaganfällen (AIS) wurden bereits mehrfach Erhöhungen oder Änderungen des kardialen Troponinspiegels beobachtet. Es ist bislang noch nicht geklärt, welche pathophysiologischen Mechanismen diesen Biomarker nach AIS beeinflussen, jedoch sind Troponinerhöhungen nach AIS mit einem schlechten funktionellen Outcome und erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Es wird angenommen, dass Läsionen in bestimmten Hirnarealen zu Troponinerhöhungen führen. Insbesondere der Insula wird als Teil des kardioautonomen Netzwerks eine bedeutende Rolle zugeschrieben. Im Rahmen dieser Arbeit wurde mittels der Methode des *voxel-based lesion-symptom mapping* (VLSM) ein Zusammenhang zwischen Infarktlokalisationen und erhöhten Troponinspiegeln untersucht.

Methodik: Ausgehend von einer Datenbank, die alle Patienten umfasst, die zwischen Februar 2011 und Januar 2014 mit einem AIS stationär auf die *Stroke Unit* des Campus Benjamin Franklin der Charité, Berlin aufgenommen wurden, wurde eine retrospektive Analyse vorgenommen. Einschlusskriterien in diese Analyse waren ein diffusionsgewichteter magnetresonanztomographischer Nachweis eines AIS in der vorderen Hirnstrombahn und das Vorliegen eines hochsensitiven Troponin-T-Wertes (hs-cTnT). Nach der Infarktmarkierung und Normalisierung der Schnittbilder, wurden die Bilddateien von 299 Patienten in die finale Analyse des VLSM einbezogen. 228 Patienten verfügten über zwei Troponinmesswerte. Bei diesem Kollektiv wurden die relativen Troponinwertänderungen berechnet. Sowohl die absoluten Troponinwerte der ersten Messung als auch die relativen Troponinwertänderungen wurden als kontinuierliche Parameter in die statistischen Analysen einbezogen. Mittels des Brunner-Munzel Tests ($p < 0,01$, False Discovery Rate (FDR) korrigiert für multiple Vergleiche) und logistischer Regressionsanalysen ($p < 0,01$, FDR korrigiert für multiple Vergleiche oder $p < 0,05$, familywise error (FWE) korrigiert für multiple Vergleiche, 3000 Permutationen) wurden die absoluten Troponinwerte und relativen Troponinwertänderungen hinsichtlich eines Zusammenhangs zur Läsionslokalisation analysiert.

Ergebnisse: Die Ergebnisse des VLSM zeigten eine signifikante Korrelation zwischen den relativen Troponinwertänderungen und läsierten Bereichen im rechten insulären Kortex, insbesondere seinem dorsalen anterioren Anteil. Dieses Ergebnis blieb auch unter Berücksichtigung des Alters, des Läsionsvolumens, der Schwere des Schlaganfalls und der Dauer zwischen zwei Troponinentnahmen bestehen. Ein Zusammenhang zwischen den absoluten Troponinwerten und Infarktlokalisationen konnte nicht festgestellt werden.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse erweitern jüngere Befunde aus funktionellen Bildgebungsstudien, nach denen die dorsale anteriore Insel vornehmlich parasympathische Funktionen besitzt. Störungen des rechten dorsalen anterioren Inselbereichs durch einen akuten ischämischen Schlaganfall führen zu einer kardialen Schädigung. Vermutlich wird diese kardiale Schädigung durch eine Dysbalance des autonomen Nervensystems zugunsten einer verstärkten sympathischen Aktivität vermittelt.

Abstract

Introduction: Changes or elevations of cardiac troponin point towards myocardial injury. Elevated levels of cardiac troponin and their changes over time have been frequently observed in acute ischemic strokes. The detection of cardiac troponin in the context of an acute ischemic stroke (AIS) indicates a poor functional outcome and an increased mortality. So far, the underlying pathomechanisms influencing the levels of cardiac troponin after an AIS are not completely understood. Recent studies reveal that stroke-related mechanisms might directly lead to an elevation of this biomarker. Thereby, it has been suggested that lesions in certain areas of the brain are responsible for myocardial damage. Especially the insular cortex seems to play an important role in the regulation of the cardiac autonomic network. This study aimed at investigating a possible connection between the location of a vascular brain damage and elevated levels of high-sensitive Troponin T (hs-cTnT), employing the method of *voxel-based lesion-symptom mapping* (VLSM).

Methods: A retrospective analysis was conducted, implementing all patients with an AIS that were admitted to the stroke unit at Campus Benjamin Franklin Charité, Berlin from February 2011 to January 2014. Only those patients with an AIS in the anterior circulation confirmed by diffusion weighted MRI, an exact hs-cTnT value and MRI sequences suitable for VLSM were considered for further processing (N = 299). In 228 patients two troponin values were available. Their relative troponin changes were calculated. The elevated troponin values and their relative changes were used as continuous variables of interest in the VLSM model. Brunner-Munzel tests ($p < 0.01$, FDR corrected for multiple comparison) and logistic regression analyses ($p < 0.01$, FDR corrected for multiple comparisons or $p < 0.05$, FWE corrected for multiple comparisons, 3000 permutations) served as the underlying statistical tests to examine a link between elevated hs-cTnT values and stroke lesion locations.

Results: The anterior insular cortex of the right hemisphere, in particular its dorsal portion, was significantly associated with relative changes of hs-cTnT. This finding remained significant after adjustment for age, stroke severity, lesion volume and time between troponin measurements. In contrast, the absolute values of hs-cTnT were not related to lesion location.

Conclusion: Amplifying recent evidence from functional neuroimaging, the dorsal anterior insular cortex plays a prominent role in the parasympathetic control of cardiac autonomic functions. Acute ischemic strokes in the right dorsal anterior insula might cause autonomic dysbalance and an upregulation of sympathetic function, thereby resulting in myocardial injury.

1 Einleitung

Der Schlaganfall ist ein häufiges und bedeutsames Krankheitsbild. In Deutschland liegt die Lebenszeitprävalenz für einen Schlaganfall bei Patienten zwischen dem 40. und 79. Lebensjahr bei 2,9 %.¹ In der Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes befindet sich der Schlaganfall unter den zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland.² Weltweit ist der Schlaganfall nach Schätzungen der *World Health Organization* mit 6,7 Millionen Todesfällen pro Jahr die zweithäufigste Todesursache.³ Der Schlaganfall stellt zudem eine Hauptursache für erworbene Behinderungen dar.⁴

Es wird zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen unterschieden: Ischämische Infarkte (ca. 87 %) treten insgesamt weitaus häufiger auf als hämorrhagische Infarkte (ca. 10 %).⁵ In dieser Arbeit sollen ausschließlich ischämische Schlaganfälle untersucht werden.

Nach akuten ischämischen Schlaganfällen (AIS) treten häufig kardiale Komplikationen auf.⁶ Diese kardialen Komplikationen wirken sich oft negativ auf den klinischen Verlauf der Patienten aus, können bis zum Tod führen^{7,8} und stellen die zweithäufigste Todesursache nach einem akuten ischämischen Schlaganfall (AIS) dar.⁶

Zu den, nach einem AIS beobachteten, auffälligen kardiologischen Befunden zählten u.a. EKG-Veränderungen wie Arrhythmien⁹, die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie¹⁰ und Erhöhungen des Troponin-T-Spiegels^{11,12}.

Pathologische Troponinwerte konnten bei bis zu 60 % der Patienten mit einem AIS festgestellt werden.¹²⁻¹⁵ Die Ursachen dieser Erhöhungen sind vielfältig (zur Übersicht siehe Scheitz et. al (2015))⁸. Es gibt auch Hinweise darauf, dass Schlaganfalllokalisationen, insbesondere Läsionen im Bereich der Insula, mit der Höhe des kardialen Troponinspiegels im Serum assoziiert sind.^{11,14,16,17} Um diesen Hinweisen weiter nachzugehen, wurde im Kontext der vorliegenden Arbeit der kardiale Biomarker Troponin T in der Akutphase eines ischämischen Schlaganfalls betrachtet und eine mögliche Assoziation dieses Biomarkers mit Läsionslokalisationen untersucht.

1.1 Hirn und Herz

1.1.1 Neuronale Kontrolle der Herzfunktion

Die medizinische Forschung hat die Kenntnisse über eine existierende neuronale Kontrolle des Herzens in den letzten Jahren erweitert und zu einem besseren Verständnis der vorliegenden Mechanismen geführt.¹⁸ Im Rahmen von Studien zeigten sich Zusammenhänge zwischen neurologischen Erkrankungen (u.a. Epilepsien, neurodegenerativen Erkrankungen und Schlaganfällen) und dem Auftreten kardialer Ereignisse.¹⁸ Verschiedene kortikale, subkortikale, zerebelläre und infratentorielle Hirnareale scheinen dabei an der Kontrolle der Herzfunktion beteiligt zu sein.¹⁸⁻²¹ Insbesondere die Rolle kortikaler Strukturen in der Regulation kardiovaskulärer Funktionen wird dabei zunehmend diskutiert.¹⁹ Es wird angenommen, dass zentrale Schädigungen zu Dysfunktionen des autonomen Nervensystems (mutmaßlich zugunsten einer gesteigerten sympathischen Aktivität) führen, darüber die autonome Kontrolle des Herzens beeinflussen und letztlich für die beobachteten kardialen Konsequenzen, wie z.B. Änderungen der kardialen Troponinspiegel, verantwortlich sind.^{19,22,23}



Abbildung 1 *Neurogene Herzschiädigung* - stark vereinfachtes Schema (in Anlehnung an folgende Paper: ^{8,19,22,23}).

1.2 Hirn und Herz - Troponin und Schlaganfall

1.2.1 Troponin - allgemeine Informationen

Eine Myokardschädigung lässt sich laborchemisch durch im Blut zirkulierende herzmuskelspezifische Biomarker feststellen.²⁴ Der aus drei Untereinheiten (T, I und C) bestehende Proteinkomplex Troponin befindet sich gemeinsam mit Tropomyosin auf Aktinfilamenten und spielt eine Rolle in der kalziumabhängigen Herz- und Skelettmuskelkontraktion.²⁵ Die kardialen Troponine (I und T) stellen sehr sensitive und herzmuskelspezifische Biomarker zur Detektion eines Myokardzelluntergangs dar und sind damit die Biomarker der Wahl in der Diagnostik einer Myokardschädigung und eines Myokardinfarktes.^{24,26,27} Die beiden kardialen Troponine I und T besitzen eine vergleichbare Aussagekraft.^{28,29} Welches der kardialen Troponine in der klinischen Praxis getestet wird, ist

hauptsächlich eine subjektive Entscheidung der Klinik- oder Krankenhausleitung in Bezug auf Zulieferer und das ausgewählte Testequipment.²⁸

Troponin ist ca. zwei bis vier Stunden nach einer myokardialen Schädigung im Blut nachweisbar und persistiert dort zwischen 7 und 21 Tagen.^{24,30}

1.2.2 Hochsensitive kardiale Troponin-Assays

Die Entwicklung und Einführung hochempfindlicher (*high sensitivity* (hs)) kardialer Troponin-Assays (hs-cTn-Assays) ermöglichte, im Vergleich zu den älteren Troponin-Assays, die Detektion geringerer Troponinwerte und führte zu einer Verbesserung der analytischen Sensitivität.³¹ Der in der neurologischen Klinik des Campus Benjamin Franklin der Charité, Berlin verwendete *Assay Elecsys® Troponin T high sensitive* (Roche, Mannheim, Deutschland) ist spezifisch für das kardiale Troponin T (cTnT). Im Rahmen der Validierung dieser Testversion ließ sich weder eine signifikante Beeinflussung des Testergebnisses durch skelettales Troponin T noch durch die Troponine I und C feststellen.³¹ Somit kann in dieser Arbeit davon ausgegangen werden, dass die erfassten Troponinwerte allein den kardialen Troponin-T-Spiegel im Serum abbilden und nicht durch die Troponine I und C verfälscht wurden.

1.2.3 Troponinwertänderungen

In der vorliegenden Arbeit wurden neben den absoluten Werten des cTnT der ersten Messung (cTnT-1) auch die relativen Troponin-T-Wertänderungen (rel. hs-cTnT-Wertänderungen; alternativ: relatives hochsensitives kardiales Deltatroponin T (rel. Δ -hs-cTnT)) berücksichtigt.

Die wiederholte Messung des cTnT-Wertes kann der Unterscheidung zwischen chronischen und akuten Geschehnissen dienlich sein. Relativ konstante Troponinerhöhungen werden eher durch chronische Erkrankungen verursacht. Dynamische Troponinwertänderungen, im Sinne eines Anstiegs oder Abfalls des Biomarkers, sind hingegen ein Indikator für akute kardiale Ereignisse, wie z. B. für einen akuten Myokardinfarkt.^{32,33} Eine serielle Testung der Troponinwerte wird daher in der Diagnostik eines akuten Myokardschadens empfohlen.^{27,33}

1.2.4 Kardiales Troponin - Ursachen einer Troponinerhöhung

Erhöhte kardiale Troponinspiegel sind unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache sowohl mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko als auch mit einem erhöhten Risiko für kardiale Komplikationen und damit zumeist mit einer schlechten Prognose verbunden.^{30,33-35} Kardiales Troponin ist zwar ein spezifischer Indikator für eine Myokardschädigung, eine Erhöhung dieses

Biomarkers erlaubt jedoch keine Aussage über die ursächlichen Pathomechanismen.^{8,32,33} Über die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes hinaus gibt es eine Vielzahl von Gründen, die zu akuten und auch chronischen Erhöhungen des Troponinspiegels im Serum führen können.

Bei Patienten mit einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz und einer koronaren Herzkrankheit (KHK) ließen sich erhöhte Troponinspiegel mit dem hochsensitiven Assay bei der Mehrheit der Betroffenen nachweisen.^{36,37} Weitere Faktoren wie z.B. ein höheres Alter, männliches Geschlecht, eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus und eine geringere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zeigten ebenfalls Assoziationen mit erhöhten Troponinspiegeln.^{34,35} Mittels der hochempfindlichen kardialen Troponin-Assays wurden sogar in der beschwerdefreien, mutmaßlich gesunden Population erhöhte Troponinspiegel nachgewiesen.^{34,35}

Zu den Ursachen akuter Troponinerhöhungen zählen u.a. akute Herzinsuffizienzen, Aortendissektionen, Tachyarrhythmien, Peri-, Endo- und Myokarditiden, die Tako-Tsubo Kardiomyopathie, Katheterablationen, Kardioversionen, Defibrillationen und kardiale Kontusionen.^{30,38,39} Auch Lungenembolien, Sepsis und Schock, starke sportliche Betätigungen, kardiotoxische Chemotherapien und Medikamente/Drogen und nicht zuletzt der Schlaganfall können für akute Troponinerhöhungen verantwortlich sein.^{30,38,39}

In Anbetracht der Multikausalität von Troponinerhöhungen kommt der Interpretation von erhöhten Troponinwerten eine besondere Bedeutung zu. Diese sollte berücksichtigen, in welchem klinischen Kontext die Abnahme erfolgte und welche klinischen Symptome und Vorerkrankungen die Patienten präsentierten.^{33,39} Den Ursachen von Troponinerhöhungen auf den Grund zu gehen ist für die Ableitung prognostischer und therapeutischer Informationen von Bedeutung.³³

1.2.5 Kardiales Troponin - Bedeutung im akuten ischämischen Schlaganfall

Erhöhte Troponinspiegel bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall sind eine häufige Erscheinung (bis zu 60 %).^{12,14,15} Aufgrund der beobachteten Zusammenhänge zwischen Schlaganfällen und kardialen Auffälligkeiten, wird die Entnahme von cTn bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall in aktuellen Leitlinien der *American Heart Association and American Stroke Association* empfohlen.⁴⁰

Troponinerhöhungen sind bei Patienten mit einem akuten Schlaganfall mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko^{11,14,41-44} und einem schlechteren funktionellen Outcome^{11,14,45} verbunden. Patienten nach einem AIS und dynamischen Troponinwertänderungen^{14,15} oder beständig

steigenden Troponinwerten⁴⁵ zeigten eine schlechte Kurzzeitprognose und verstarben häufig noch während der Hospitalisation.

Wenngleich die Mehrzahl der hierzu publizierten Arbeiten einen positiven Zusammenhang fand, existieren Studien, in denen entweder kein Zusammenhang zwischen erhöhten Troponinspiegeln und dem klinischen Outcome gezeigt werden konnte⁴⁶ oder Troponinerhöhungen kein unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres Outcome nach einem AIS waren⁴⁷.

1.2.5.1 Ursachen einer Troponinerhöhung nach akuten ischämischen Schlaganfällen

Die Pathomechanismen, die zu einer Troponinerhöhung nach akuten ischämischen Schlaganfällen führen, sind noch nicht genau verstanden und führen zu diagnostischen und therapeutischen Unsicherheiten.^{8,42}

Bei der Mehrheit der Patienten mit einem AIS finden sich stabile cTn-Verläufe, die eine chronische Ursache der Erhöhung (z.B. höheres Alter, chronische Niereninsuffizienz, KHK, chronische Herzinsuffizienz) nahelegen.⁸

Aktuelle Ergebnisse einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie haben ergeben, dass bei Patienten mit einem AIS signifikant seltener “culprit lesions” (also z.B. höchstgradige Koronarstenosen) vorlagen als bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTE-ACS), trotz nicht-unterschiedlicher Ausgangstroponinwerte.⁴⁸ Zudem zeigte fast die Hälfte dieser Patienten mit einem AIS und Troponinerhöhungen keine angiographischen Anzeichen einer KHK. Diese Ergebnisse legen nahe, dass in der Ursachenforschung von Myokardschädigungen nach akuten ischämischen Schlaganfällen weitere Mechanismen einbezogen werden sollten.

So gibt es Evidenz dafür, dass der AIS einen direkten Einfluss auf die neurokardiogene Achse ausübt und über neurogen vermittelte Kaskaden zu myokardialen Schädigungen und somit auch Troponinerhöhungen führen kann (siehe Abschnitt 1.1.1).⁸

1.2.5.2 Klinische Konsequenzen einer Troponinerhöhung nach akuten ischämischen Schlaganfällen

Die Interpretation einer Troponinerhöhung sollte immer unter Berücksichtigung des klinischen Kontextes erfolgen.³³ In der Arbeit von Scheitz et. al (2015) wird ein möglicher Algorithmus für die zu ergreifenden Maßnahmen im Falle von Troponinerhöhungen nach AIS vorgestellt.⁸

Zusammenfassend sollte die serielle Troponintestung der Abgrenzung akuter von chronischen Geschehnissen dienen. Weist die wiederholte Troponintestung auf ein akutes Ereignis hin, sollte der Troponinerhöhung mittels weiterer diagnostischer Verfahren auf den Grund gegangen werden.

Unter Berücksichtigung der möglichen Ursachen und der Abwägung der Risiken sollten therapeutische Konsequenzen gezogen werden. Schlaganfallpatienten mit chronisch erhöhten Troponinwerten sollten hingehend chronischer Herzerkrankungen (einer KHK oder einer chronischen Herzinsuffizienz) untersucht und abhängig von den klinischen Befunden im Sinne einer kardiovaskulären Prävention behandelt werden.⁸

1.3 Hirn und Herz - Insula und Schlaganfall

1.3.1 Die Insula und das autonome Nervensystem

Die Insula ist eine funktionell heterogene Hirnregion.⁴⁹ Anatomisch befindet sie sich in der Tiefe des Sulcus lateralis und wird über die Arteria cerebri media versorgt.⁵⁰

Aus den beobachteten Konsequenzen insulärer Stimulationen sowie den Folgen insulärer Läsionen kristallisierte sich heraus, dass der insuläre Kortex eine besondere Stellung in der Regulation des zentralen autonomen Nervensystems und der Kontrolle kardialer Funktionen einnimmt.^{19,23,51-53}

Es wird angenommen, dass die Regulation dieser autonomen kardialen Funktionen lateralisierenden kortikalen Einflüssen ausgesetzt ist.^{19,51,53} Neben einer möglichen Lateralisierung insulärer Funktionen, werden den verschiedenen Anteilen der Insel (posterior, dorsal anterior und ventral anterior)⁵⁴ dabei unterschiedliche Funktionen in der autonomen Kontrolle zugeschrieben.^{20,21,55}

1.3.2 Insuläre Läsionen und ihre Folgen

In verschiedenen Studien waren insuläre Schädigungen mit autonomen Dysbalancen und kardialen Funktionsstörungen assoziiert (zur Übersicht siehe Nagai et al. 2010)¹⁹. Dazu zählten u.a. erhöhte Plasmakatecholaminspiegel^{56,57}, kardiale Arrhythmien^{58,59}, eine erniedrigte Herzfrequenzvariabilität (HRV)⁶⁰ sowie Troponinerhöhungen¹⁶. Schlaganfälle im Gebiet des insulären Kortex zeigten Assoziationen mit einem schlechten funktionellen Outcome^{61,62} und Tod^{58,59,63,64}.

Insgesamt sind die Bedeutung und konkreten Konsequenzen insulärer Läsionen in der Regulation autonomer und kardialer Funktionen, insbesondere im Hinblick auf eine lokalisatorische Heterogenität der Insularegion, noch nicht genau verstanden und bedürfen weiterer Forschung.⁶⁵

1.3.3 Akute insuläre Infarkte und kardiales Troponin

Es ist noch nicht ausreichend bewiesen, dass Troponinerhöhungen nach akuten ischämischen Schlaganfällen mit Läsionen in bestimmten Hirnregionen assoziiert sind. Es existieren jedoch Arbeiten, die einen signifikanten Zusammenhang entdeckt haben.^{11,14,16,17}

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse¹¹ wurden alle Patienten, die innerhalb eines Jahres mit einem AIS auf eine *Stroke Unit* aufgenommen wurden, hingehend einer Troponinerhöhung untersucht. Es wurde analysiert, welche Faktoren mit Troponinerhöhungen und einem schlechten Outcome nach Schlaganfall assoziiert sind.¹¹ Die Ergebnisse dieser Studie identifizierten insuläre Infarkte als einen möglichen Prädiktor für Troponinerhöhungen. Auch Song et. al (2008) fand eine Assoziation zwischen insulären Läsionen und erhöhten Troponinspiegeln im Serum bei Patienten mit AIS.¹⁷ In einer weiteren prospektiven Analyse war der insuläre Kortex bei Patienten mit höheren Troponinwerten signifikant häufiger von einem Infarkt betroffen.¹⁴ In keiner dieser Studien konnte jedoch eine hemisphärielle Präferenz dieses Zusammenhangs festgestellt werden.^{11,14,17} In der Studie von Scheitz et. al (2014) konnte in einer Subanalyse eine signifikante Assoziation zwischen Infarkten des rechten insulären Kortex und dynamischen Troponinwertänderungen im AIS festgestellt werden.¹⁴ Dem entgegen zu setzen sind die Ergebnisse zweier Studien die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen cTn- Elevationen im AIS und insulären Schädigungen detektieren konnten.^{47,66}

In den genannten Studien^{11,14,17,47,66} wurden die Patienten jedoch basierend auf dem Vorliegen insulärer Läsionen (Insel betroffen vs. Insel nicht betroffen) dichotomisiert, d.h. zwei Gruppen zugeteilt. Diese Einteilung lässt die funktionell-anatomische Komplexität des insulären Kortex^{54,55} und somit die unterschiedlichen autonomen und kardialen Auswirkungen verschiedener Läsionslokalisationen außer Acht^{20,21}.

Die läsionszentrierten Ansätze führten zudem zu einer Nichtberücksichtigung von außerhalb der betrachteten Zielregion gelegenen, potentiell relevanten, Hirnarealen und lassen falsche Rückschlüsse über die Bedeutung und Auswirkungen von Infarktlokalisationen zu.⁶⁷ Des Weiteren wurden bei diesen Ansätzen punktuelle Infarkte in ihrer Assoziation zu cTnT-Werten größeren Territorialinfarkten gleichgesetzt. Diese Limitationen erfordern differenziertere, voxel-basierte Analyseansätze.

1.3.4 Voxel-basierte Analyseansätze

Bisher wurde erst eine Studie publiziert, die das Gehirn voxelweise analysiert und dabei ein vermehrtes Auftreten von Troponinerhöhungen bei Schlaganfallpatienten mit Läsionen der rechten (posterioren, superioren und medialen) Insula sowie des inferioren Parietallappens beobachtet hat.¹⁶ In dieser retrospektiven Studie von Ay et al. (2006) wurden Patienten mit einem erhöhten Troponinwert ($cTnT \geq 0.1$ ng/ml) innerhalb der ersten drei Tage nach Symptombeginn eines Schlaganfalls und dem diffusionsgewichteten, magnetresonanztomographischen Nachweis eines akuten ischämischen Schlaganfalls eingeschlossen. Es wurde eine Population von 50 Patienten mit Troponinerhöhungen ermittelt, für die keine Erklärung gefunden wurde. 50 Patienten, die akute ischämische Schlaganfälle, jedoch keine Troponinerhöhungen aufwiesen ($cTnT < 0.01$ ng/ml), dienten als Kontrollgruppe und wurden nach den Variablen Alter und Geschlecht *gematcht*. Es folgte eine voxelweise Subtraktion von zuvor generierten *Läsionsmaps*, mit dem Ziel Infarktlokalisationen zu identifizieren, die mit Troponinerhöhungen assoziiert sind.¹⁶ In diesem voxel-basierten Ansatz von Ay et al. (2006) wurden die Patienten jedoch, abhängig von der Höhe der Troponinwerte, zwei Gruppen zugewiesen. Troponinwertänderungen im Verlauf eines AIS sowie unterschiedliche Abstufungen einer Troponinerhöhung⁶⁸ wurden nicht berücksichtigt. Auch in den bereits erwähnten Studien^{11,14,17,47,66} (siehe Abschnitt 1.3.3) wurden die Patienten abhängig von der Höhe ihrer Troponinwerte unterschiedlichen Gruppen zugeteilt. Bedingt durch die Einführung hochsensitiver Troponin-Assays und die Detektion immer kleinerer Troponinmengen im Serum, wurde die Spezifität des Tests zugunsten der Sensitivität eingeschränkt.³⁹ So werden zwar immer kleinere Troponinmengen detektiert, dies zieht aber zugleich Herausforderungen in der diagnostischen Einordnung der Troponinerhöhungen mit sich.³⁹ In der vorliegenden Arbeit wurden alle vorhandenen Troponinwerte als kontinuierliche Parameter und somit ohne Festlegung eines bestimmten Grenzwertes in die Analysen einbezogen. Dieses Vorgehen wird den Troponinwerten im Hinblick auf die bereits erwähnten diagnostischen Unsicherheiten gerechter als eine dichotomisierte Betrachtungsweise und verhindert zugleich den Verlust relevanter Informationen.⁶⁸

1.4 Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM)

Läsionsmapping dient, ergänzend zu den Verfahren, die Hirnaktivitäten messen, dem besseren Verständnis der Funktion von Hirnarealen und schafft Zusammenhänge zwischen Infarktlokalisationen und klinischen (Dys-)Funktionen.⁶⁷

Wie zuvor bereits erwähnt (siehe Abschnitt 1.3.3), findet bei der Analyse von Läsionen in der Regel eine Einteilung der Patienten nach Läsionsorten oder behavioralen Parametern statt.⁶⁸ Eine Gruppeneinteilung der Patienten abhängig vom Vorliegen eines bestimmten klinischen Merkmals ist jedoch nur sinnvoll, wenn es sich bei dem zu analysierenden Parameter um einen dichotomen Faktor handelt.⁶⁸ In der vorliegenden Arbeit wurde daher ein statistisches Verfahren gewählt, welches die Einbeziehung der cTnT-Werte als kontinuierliche Parameter gestattete. Bei diesem Verfahren handelt es sich um die Methodik des *voxel-based lesion-symptom mapping*.^{67,68}

Durch die Anwendung dieser Methodik konnten bereits Erkenntnisse über die Beziehung zwischen Schlaganfalllokalisationen und neuropsychologischen Syndromen, wie zum Beispiel im Bereich der Aphasie⁶⁹, des räumlichen Neglects⁷⁰ oder sensorischer Syndrome⁷¹ erlangt werden. Des Weiteren konnten Zusammenhänge zwischen Läsionslokalisationen und klinischen Parametern, wie Hyperglykämien⁷² und kardialen Arrhythmien⁷³, hergestellt werden.

Bei der im Jahre 2003 erstmals publizierten Methodik des voxel-based lesion-symptom mapping wird das Gehirn voxelweise hinsichtlich einer Beziehung zwischen Infarktstatus und einer behavioralen oder vergleichbaren klinischen Dysfunktion analysiert.⁶⁸ Das gesamte Gehirn besteht dabei aus 3D Voxeln mit einem Volumen von 1 mm³ bis 27 mm³.⁷⁴ Voxel sind dreidimensionale Bildpunkte, die beim VLSM einzeln und unabhängig voneinander getestet werden.⁶⁷ Es findet ein voxelweiser Vergleich zwischen Patienten mit Läsionen und Patienten ohne Läsionen in einem bestimmten Bereich hinsichtlich des hochsensitiven kardialen Troponin-T-Wertes (bzw. behavioralen/klinischen Parameters im Allgemeinen) statt.⁶⁸ Das VLSM setzt keine Gruppierungen der Patienten nach Läsionsort oder einem *Cut-off-Wert* der klinischen Daten voraus, sondern berücksichtigt die vorhandenen Parameter als kontinuierliche Variablen.⁶⁸

Bezogen auf die vorliegende Arbeit lassen sich mittels dieser Methodik die Erkenntnisse über bestehende Zusammenhänge zwischen bestimmten Läsionsorten und erhöhten Troponinwerten sowie das Wissen über die Existenz einer kortikalen Lateralisierung von Hirnfunktionen erweitern.

1.5 Hypothesen und Ziele

Ziel dieser Arbeit ist es durch die Anwendung des VLSM und die Inbezugnahme der im Kontext eines akuten ischämischen Schlaganfalls erhobenen Troponin-T-Werte und durchgeführten zerebralen Magnetresonanztomographie (cMRT) eine Beziehung zwischen erhöhten Troponinwerten bzw. Änderungen des Troponinspiegels (als Ausdruck einer akuten Myokardschädigung) und bestimmten Infarktlokalisationen zu detektieren. Es wurden die folgenden Hypothesen untersucht:

1. Erhöhte Troponin-T-Serum-Konzentrationen bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall sind mit Läsionen in bestimmten Hirnregionen (z.B. Läsionen des insulären Kortex) assoziiert.
2. Relative Troponinwertänderungen bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall sind mit Läsionen in bestimmten Hirnregionen (z.B. Läsionen des insulären Kortex) assoziiert.

Zur Überprüfung der Hypothesen wurden die cTnT-Werte voxelweise mit den Läsionslokalisationen in Beziehung gesetzt und Zusammenhänge zwischen den Läsionslokalisationen auf der einen sowie den absoluten Troponinwerten und relativen Troponinwertänderungen auf der anderen Seite analysiert.

1.6 Relevanz der Fragestellung

Der gewählte methodische Ansatz ist vielversprechend, um zu einem besseren pathophysiologischen Verständnis der Troponinerhöhungen nach akuten ischämischen Schlaganfällen zu gelangen und neue Erkenntnisse über neurokardiogene Zusammenhänge zu gewinnen.

Über den Gewinn von (pathophysiologischen) Erkenntnissen hinaus, sollen die Ergebnisse dieser Arbeit der besseren Einschätzung der klinischen Relevanz von Troponinerhöhungen und -änderungen in der klinischen Akutsituation nach ischämischen Schlaganfällen dienen und einen Beitrag zur Beseitigung der therapeutischen und diagnostischen Unsicherheiten leisten.

2 Methoden

2.1 Studienpopulation

Für die prospektiv durchgeführte Beobachtungsstudie *Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke* (TRELAS; NCT01263964)⁷⁵ wurde eine Datenbank erarbeitet, die alle Patienten berücksichtigt, die zwischen Februar 2011 und Januar 2014 in der Akutphase eines ischämischen Schlaganfalls auf die Stroke Unit des Campus Benjamin Franklin der Charité, Berlin aufgenommen wurden.^{14,48,75,76}

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde auf die Datenbank der TRELAS-Studie zurückgegriffen. In die weitere, retrospektive Analyse wurden Patienten einbezogen, bei denen sowohl der bildmorphologische Nachweis eines akuten ischämischen Schlaganfalls mit Beteiligung des vorderen Stromgebietes als auch hochsensitive kardiale Troponin-T-Werte (hs-cTnT) vorlagen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité, Berlin genehmigt (EA4/067/16).

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Grundvoraussetzung für den Einschluss der Patienten war das Vorhandensein einer diffusionsgewichteten cMRT-Bildgebung sowie das Vorliegen eines hochsensitiven kardialen Troponin-T-Laborwertes in der Akutphase eines ischämischen Schlaganfalls. Des Weiteren wurden nur Patienten mit dem Nachweis eines akuten Infarktes mit Läsionen in der vorderen Hirnstrombahn eingeschlossen (N = 1239).

Patienten mit einem Troponin-T-Wert < 14 ng/l (n = 846) fanden hier keine Berücksichtigung, da Troponin-T-Werte ≤ 13 ng/l vom Labor nicht weiter differenziert wurden. Zudem wurden all diejenigen Patienten < 18 Jahre und einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min (n = 50) von der weiteren Bearbeitung ausgenommen. Das Vorliegen relevanter kardialer Vorerkrankungen (STEMI, NSTEMI, floride Endo-, Myo- oder Perikarditis, neu diagnostizierte dilatative Kardiomyopathie; n = 31), die den Troponinspiegel nachweislich beeinflussen, wurde als Ausschlusskriterium gewertet.

Durch die Anwendung der beschriebenen Kriterien wurde ein Datensatz von n = 312 Patienten erarbeitet. Die Daten dieser Patientengruppe konnten der weiteren Bearbeitung zugeführt werden.

2.1.2 Patientencharakteristika und Laborwerte

2.1.2.1 Patientencharakteristika

Zu den erhobenen klinischen Daten zählten das Alter und Geschlecht der Patienten. Zudem wurden Informationen über kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen gesammelt. Die Schwere des Schlaganfalls wurde anhand des *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) dokumentiert, der ein anerkanntes Messinstrument zur Erfassung und Quantifizierung neurologischer Defizite infolge eines akuten Schlaganfalls ist.^{77,78} Darüber hinaus wurden die Zeitpunkte der cMRT-Bildgebung, der Troponinentnahmen, der stationären Aufnahme und der Schlaganfallereignisse erfasst.

2.1.2.2 Laborwerte

2.1.2.2.1 Glomeruläre Filtrationsrate

Die GFR diente als Marker für die Nierenfunktion der Patienten. Zur Berechnung der GFR wurde die *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) Formel⁷⁹ verwendet.

2.1.2.2.2 Hochsensitives kardiales Troponin T

Im Rahmen der Redefinition des akuten Myokardinfarktes wurden im Jahre 2000 Empfehlungen ausgesprochen. In diesen wurde ein erhöhter Troponinwert als ein Überschreiten der 99. Perzentile der Werte eines gesunden Referenzkollektivs bei einem Variationskoeffizienten von $\leq 10\%$ definiert und die Anwendung sensitiverer Tests zur Detektion dieses Schwellenwertes gefordert.²⁴ Das bei der Studienpopulation durchgeführte Assay Elecsys® Troponin T high sensitive der Firma Roche, Mannheim erfüllt die beschriebenen Kriterien. Ein Troponin T-Wert ≥ 14 ng/l gilt bei diesem Test als erhöht und übersteigt somit die 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation. Der Variationskoeffizient von 10% liegt bei 13 ng/l.³¹

Da sowohl ein Anstieg als auch ein Abfall eines Troponinwertes auf einen akuten Myokardschaden hindeutet,^{27,80} wurden, wenn vorliegend, die Werte der ersten und zweiten hs-cTnT-Messung in den Datensatz übernommen und unabhängig von ihren Vorzeichen in die Analysen einbezogen. Ausgehend von diesen beiden Werten wurden die relativen Troponinwertänderungen (in %) berechnet ($(|\Delta\text{-Troponin}| \times 100) / \text{ersten Troponinmesswert}$).

Die absoluten Troponinwertänderungen (alternativ: Deltatroponinwerte) bergen das Problem, dass sie keine Information darüber enthalten, wie groß die jeweilige Änderung für den Patienten tatsächlich ist. Aus dem vorliegenden Datensatz geht nicht hervor, von welchen individuellen Ausgangswerten die Troponinwertänderungen ausgingen. Um eine Vergleichbarkeit der

Deltatroponinwerte zwischen allen Patienten dennoch zu gewährleisten, wurden die Deltatroponinwerte zum jeweils ersten Troponinmesswert in Bezug gesetzt. Diese Werte der relativen Troponinwertänderungen gingen in die Berechnungen der Läsionsanalyse ein. Durch den Einbezug der relativen hs-cTnT-Wertänderungen war es, unabhängig von der Betrachtung und Analyse der absoluten Troponinwerte, möglich ein dynamisches Geschehen zu analysieren.

2.2 Magnetresonanztomographie

Die magnetresonanztomographische Untersuchung erfolgte bei allen Patienten im Rahmen der klinischen Routinediagnostik und wurde in einem 3-Tesla-MRT (Magnetom TIM Trio; Siemens, Erlangen, Deutschland) am Centrum für klinische Schlaganfallforschung Berlin (CSB) des Campus Benjamin Franklin der Charité, Berlin durchgeführt.

Die Magnetresonanztomographie beinhaltete neben den diffusionsgewichteten Aufnahmen (*diffusion weighted imaging* (DWI)), T2*-gewichtete und *FLAIR-Sequenzen* (*fluid attenuated inversion recovery*).

Zur Identifizierung akuter ischämischer Schlaganfallläsionen dienten die diffusionsgewichteten Sequenzen (Repetitionszeit (TR) = 7600 ms; Echozeit (TE) = 93 ms; Schichtdicke 2,5 mm) des ersten MRTs, das nach dem Infarktereignis durchgeführt wurde. Diese Bildsequenzen wurden zur weiteren Bildbearbeitung verwendet.

Die diffusionsgewichtete Bildgebung stellt eine hochempfindliche Bildsequenz zur Darstellung akuter ischämischer Schlaganfälle innerhalb der ersten Minuten bis Stunden nach Symptombeginn dar.^{81,82}

Bei einem ischämischen Schlaganfall kommt es infolge eines Energiemangels im Wesentlichen zu einem Versagen der Ionenpumpen, einer Verschiebung des Volumens vom Extra- in den Intrazellularraum und der konsekutiven Bildung eines zytotoxischen Ödems. Dies resultiert in einer verminderten Bewegung der Wassermoleküle im infarzierten Gewebe und einer Reduktion des Volumens im extrazellulären Raum. In der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie zeigt sich dieses Phänomen als hyperintenses Signal, in der *Map des Apparenten Diffusionskoeffizienten* (ADC) als Signalminderung dar. Der beschriebene Mechanismus stellt möglicherweise lediglich eine Vereinfachung des tatsächlichen Geschehens dar.⁸²⁻⁸⁴

2.3 Von der Infarktmarkierung zur voxel-basierten Läsionsanalyse

Im Folgenden werden die einzelnen methodischen Arbeitsschritte geschildert, die als Voraussetzung eines erfolgreichen VLSM dienen.

2.3.1 Infarktmarkierung mit MRICro

Das Programm MRICro⁸⁵⁻⁸⁷ (Version 1.40) diente der Darstellung der diffusionsgewichteten cMRT-Aufnahmen und der konsekutiven Einzeichnung der Infarktgebiete.

Die MRT-Bilder wurden dafür vom DICOM-Format in das mit dem Programm MRICro kompatiblen Dateiformat *Neuroimaging Informatics Technology Initiative* (NifTi) konvertiert. Dieser Konvertierungsschritt erfolgte mit dem *Drag&Drop DICOM to NifTi converter*. 34 Dateien lagen bereits in einem älteren aber mit NifTi kompatiblen Dateiformat (*header* und *image files*) vor und konnten ausgehend von diesem bearbeitet werden. Bei beiden Dateiformaten handelt es sich um *Analyze*-Formate.^{88,89}

Ausgehend von N = 312 Datensätzen konnte mit der Markierung der Infarktgebiete begonnen werden. Die Voxelgröße umfasste dabei 1,2 mm x 1,2 mm x 2.5 mm. Die cMRT-Bilder wurden schichtweise und manuell markiert. Um eine möglichst genaue Bearbeitung der Bilder zu gewährleisten, wurden ein Kontrastierungsfilter (*ROI* → *Apply intensity filter to slice region*) zur Hilfe genommen und die neuroradiologischen Befunde hinzugezogen. Bei anhand der diffusionsgewichteten Aufnahmen nicht eindeutig zu beurteilenden Infarkten fand ein Abgleich der diffusionsgewichteten Sequenz mit der entsprechenden *ADC-Map* statt. Nach Beendigung der Definierung der Infarktgebiete wurden die Infarktvolumina der erstellten *region of interest*-Dateien (ROI) notiert. Der gesamte Arbeitsschritt fand verblindet für die Werte des hs-cTnT statt.

2.3.2 Bildbearbeitung mit Statistical Parametric Mapping

Im nächsten Schritt wurden die einzelnen Datensätze und erstellten Läsionsmaps mit der *Clinical Toolbox*^{90,91} der Software *Statistical Parametric Mapping* (SPM; Version 8; Wellcome Trust Centre for Neuroimaging at University College London, UK)⁹² bearbeitet. SPM ist ein in die Software *MATLAB* (Version 7.13.0.564, R2011b, MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) implementiertes Programm.

2.3.2.1 Nullen - als Rahmenbedingung für eine erfolgreiche Normalisierung

Um einen optimalen Normalisierungserfolg zu gewährleisten, ist es entscheidend, die MRT-Aufnahmen mitsamt der jeweiligen Läsionsmaps um einen, allen Bildern gemeinsamen, Nullpunkt

in den verschiedenen Ebenen des Raumes auszurichten. Der Nullpunkt der MRT-Originalaufnahmen ist zumeist das magnetische Isozentrum des Kernspintomographen; bei SPM entspricht dieser der anterioren Kommissur.⁹⁰ Die anteriore Kommissur wurde bei allen Bildern als neuer Nullpunkt festgelegt. Als eine ungefähre Anpassung an einen stereotaktischen Raum diente die Ausrichtung der sagittalen, koronaren und axialen Schnittbilder um den gewählten Nullpunkt.

Die Reorientierung der cMRT-Bilder erfolgte gemeinsam mit den jeweils dazugehörigen und zuvor erstellten ROI-Dateien.^{93,94} Die genullten Datensätze wurden dem Prozess der Normalisierung zugeführt.

2.3.2.2 Der Normalisierungsschritt

Durch den automatisierten Prozess der Normalisierung wird eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Gehirnen erzielt. Die cMRT-Bilder werden dazu in einem standardisierten stereotaktischen Raum in Größe und Form verzerrt, ausgerichtet und einem sogenannten *Template* angeglichen.⁹⁰ Dies ermöglicht eine verbesserte Darstellung und Analyse von Läsionslokalisationen und gestattet die Durchführung von Gruppenanalysen.^{90,95}

In dieser Arbeit wurden die MRT-Bilder mithilfe des Ansatzes der *Unified Segmentation*⁹⁷ einer Vorlage, im vorliegenden Fall einer von SPM 8 zur Verfügung gestellten standardisierten Bildvorlage, angepasst. Bei der *Unified Segmentation* (gleichbedeutend mit der *MRI-segmentation-normalization*) werden die Gewebeklassifikation, eine Korrektur des durch Intensitätsinhomogenitäten bedingten Bias und die Anpassung der Bilder an ein *Template* in einem Modell vereint.⁹⁷ Das verwendete T1-*Template* wurde auf der Grundlage der cMRT-Aufnahmen von 50 Individuen mit einem medianen Alter von 72,9 Jahren erstellt.⁹⁰ Zudem erfolgte die gemeinsame Orientierung im *Montreal Neurological Institute* (MNI) Raum.^{96,98–100}

Die *MRI-segmentation-normalization* erzielt im Vergleich zu anderen Normalisierungsalgorithmen bessere Ergebnisse bei Gehirnen mit strukturellen Läsionen und wird zur routinemäßigen Anwendung empfohlen.¹⁰¹

Zusätzlich hat sich das sogenannte *cost-function-masking* bei der *MRI-segmentation-normalization* (und dem Vorliegen chronischer Läsionen) als sinnvoll erwiesen.¹⁰² Mittels dieser Funktion wird der geschädigte Bereich maskiert und von den Berechnungen/Transformationen der Normalisierung ausgenommen.⁹⁵ Dieses Verfahren kam in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung und wirkt einer Verzerrung der Normalisierungsergebnisse beim Vorliegen struktureller Hirnläsionen entgegen.⁹⁵

Die Einstellungen der *MRI-segment-normalization* entsprachen den Standardeinstellungen und wurden wie folgt gewählt:

- *Anatomicals* *files DWI.img/ DWI.nii*
- *Lesion maps* *files lDWI.hdr/.nii*
- *Template* *T1 older*
- *Cleanup level* *thorough*
- *Bounding box* *2x3 double*
- *Voxel size* *2 mm x 2 mm x 2 mm*
- *Scalp strip treshhold* *0.005*
- *Intermediate images* *Delete*

Bei einer Normalisierung werden grundsätzlich isometrische Voxel generiert. Vor dem Hintergrund der ursprünglichen Voxelgröße von 1,2 mm x 1,2 mm x 2,5 mm, wurde hier eine Isovoxelgröße von 2 mm x 2 mm x 2 mm gewählt.

2.3.3 Überprüfung einer adäquaten Bildbearbeitung

Alle Schritte der Bildbearbeitung wurden von mir durchgeführt und anschließend von einem Neurologen mit Erfahrung in der neuroradiologischen Bildgebung supervidiert.

2.4 Statistische Analysen

2.4.1 *Voxel-based lesion-symptom mapping*

Zunächst wurden die normalisierten ROI-Dateien im vorliegenden Dateiformat (*bwsl/.nii*) einer statistischen Analyse unterzogen. Zur Durchführung der Analyse diente das in die Software MRIcron⁶⁷ implementierte Programm *non-parametric mapping* (NPM)¹⁰³.

2.4.1.1 Brunner-Munzel Test

Abhängig davon, ob es sich bei den zu testenden klinischen Daten um kontinuierliche oder binominale Parameter handelt, kann zur statistischen Auswertung zwischen dem Brunner-Munzel Test und dem Liebermeisterstest gewählt werden.⁶⁷ Da in dieser Arbeit die Troponinwerte als kontinuierliche Parameter berücksichtigt wurden, wurde der Liebermeisterstest in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Über die Option *VLSM-Design* wurden die zu analysierenden Dateien (*Participants*) und der Prädiktor gewählt. Zudem wurde festgelegt, welcher Anteil der läsierten Voxel in die Analysen

einbezogen werden soll (*Ignore voxels in less than N %*). Abschließend wurden die kontinuierlichen Werte des Prädiktors den jeweiligen Bilddateien zugeordnet.

Im nächsten Schritt wurden das zuvor gespeicherte *Design* unter der Option *VLSM-binary images, continous behavior* aufgerufen und mittels des Brunner-Munzel Tests⁶⁷ (*Permutations: None, Threads: 4*) ausgewertet. Da es sich gezeigt hat, dass der Gebrauch des Brunner-Munzel Tests bei Nichteinhalten der Mindestanzahl von zehn sich überlappenden Voxeln zu unangemessenen Z-Werten führt,¹⁰⁴ wurden in die Analysen nur die Voxel einbezogen, in denen mindestens 11 (5 % bei n = 228) bzw. 12 (4 % bei N = 299) Patienten eine Schlaganfallläsion besaßen.

Wie bereits erwähnt, wurden die absoluten hs-cTnT-Werte der ersten Messung (hs-cTnT-1) sowie die Werte der relativen Troponinwertänderungen in den Analysen als kontinuierliche Werte berücksichtigt. Um zu überprüfen, ob bestimmte klinische Faktoren die Höhe des Troponinspiegels beeinflusst und sich somit negativ auf das Ergebnis ausgewirkt haben, wurde der Brunner-Munzel Test unter Einbeziehung der Troponinwerte der ersten Messung an weiteren, sich hinsichtlich klinischer Parameter unterscheidenden, Untergruppen des Gesamtdatensatzes durchgeführt.

Bei der Durchführung dieses Tests wurden verschiedene *Maps* generiert. Dazu gehörten u.a. *Maps*, in der alle Läsionen überlagert dargestellt wurden (*Summenmaps*), weitere, die die statistische *Power* abbildeten, sowie *Maps*, die die Ergebnisse des Brunner-Munzel Tests darstellten.

Die *Powermaps* (auch “effective coverage maps” genannt)¹⁰⁵ bilden ab, in welchen Teilen des Hirnvolumens statistisch valide Aussagen getroffen werden können.^{106,107} Dabei werden die maximal zu erreichenden Z-Werte jedes Voxels unter Berücksichtigung der Personen mit Läsionen in dem jeweiligen Voxel dargestellt.^{108,109}

2.4.1.2 Logistische Regression

In Situationen, in denen nicht nur eine, sondern mehrere Variablen bzw. Störfaktoren vorliegen, die sich auf das Ergebnis auswirken können, besteht die Möglichkeit von adäquateren statistischen Tests Gebrauch zu machen.^{67,110} In dieser Arbeit kam daher das Verfahren der logistischen Regression mit dem über die Software MATLAB abrufbaren Programm *NiiStat*¹¹¹ (Version 0.9.2) zum Einsatz. Für diese Analysen wurden die Dateien in *MAT-files* umgewandelt.

Im Rahmen der Analysen wurde untersucht, inwiefern sich mögliche Störfaktoren auf die Zusammenhänge zwischen den relativen Troponinwertänderungen und Läsionslokalisationen auswirkten. Als potentielle Störfaktoren wurden das Alter, der NIHSS, das Läsionsvolumen und

die Dauer zwischen zwei Troponinentnahmen gewertet. Diese wurden in fünf voneinander unabhängigen Analysen zunächst gemeinsam und anschließend jeweils unter Ausschluss eines der Faktoren in die Berechnungen einbezogen. Die relativen Troponinwertänderungen wurden jeweils als abhängige Variable berücksichtigt. Auch in diesen Berechnungen wurden nur die Voxel analysiert, in denen bei mindestens 11 Patienten eine Läsion vorlag.

2.4.1.3 Problem der Korrektur für multiple Vergleiche

Bei der Darstellung der Ergebnisse fand jeweils eine Korrektur für multiple Vergleiche statt. Ohne diese Korrektur würde sich die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art bei jedem statistischen Test und tausenden zu untersuchenden Voxeln erhöhen.¹⁰⁶

2.4.1.4 Wahl des Signifikanzniveaus

Wenn man eine Korrektur für multiple Vergleiche vornimmt, kann man zwischen verschiedenen statistischen Verfahren wählen. In dieser Arbeit wurde eine *False Discovery Rate* (FDR) von 1 % zur Darstellung der *Maps* des Brunner-Munzel Tests genutzt. Bei der logistischen Regression kam neben der FDR ein Permutationstest als konservativerer Ansatz zur Anwendung.

Bei der VLSM haben sich beide Verfahren bewährt.^{67,106}

2.4.2 Darstellung der Ergebnisse des VLSM

Die Darstellung der generierten *Maps* erfolgte mit dem Programm *MRICron*^{67,112}. Es wurde die Version 01/06/2015 verwendet. Dabei wurden die zu visualisierenden Ergebnisse auf das T1-*Template* projiziert, anhand dessen bereits die Normalisierung vollzogen wurde.

2.4.3 Statistische Auswertung mit SPSS

Weitere statistische Analysen der klinischen Daten wurden mit dem Programm *IBM Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS; Chicago, IL, USA) Version 22 durchgeführt. Zusätzlich zu der Durchführung von deskriptiven Statistiken, wurde anhand von univariaten Vergleichen der Einfluss verschiedener kontinuierlicher (*Spearman*-Korrelation) und dichotomer (*Mann-Whitney U Test*) Faktoren auf die Höhe und relativen Änderungen der Troponinspiegel im Serum untersucht.

2.5 Zusammenfassung des methodischen Vorgehens

Zusammenfassend wurden die infarzierten Bereiche mit dem Programm MRICro auf den diffusionsgewichteten cMRT-Aufnahmen schichtweise markiert. Das Programm SPM 8 diente der Vorbereitung und Durchführung der Normalisierung. Die Analyse der bearbeiteten Daten erfolgte mit der Software NPM und NiiStat. Zur abschließenden Darstellung der Ergebnisse wurde das Programm MRICron verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Nach Anwendung der für diese Arbeit relevanten Ein- und Ausschlusskriterien, konnte ein Datensatz von 312 Patienten ermittelt werden. Im Verlauf der Bildbearbeitung schieden insgesamt 13 Datensätze aus. Bei zwei Patienten war eine adäquate Infarktmarkierung aufgrund von zerebralen Metastasen mit umgebendem Ödem nicht möglich. Sechs Datensätze mussten wegen starker Bewegungsartefakte von der Bearbeitung ausgenommen werden. Fünf Bild-Dateien ließen sich auch nach manueller Korrektur des Nullpunktes, der Hinzuziehung der FLAIR-Sequenz und dem Versuch der Normalisierung mittels verschiedener Normalisierungsalgorithmen (*MR-normalize*) nicht auf das *MNI-Template* normalisieren. Sie wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Zuletzt konnte ein Studienkollektiv von 299 Patienten in die finale Läsionsanalyse und statistische Auswertung einbezogen werden.

3.2 Ergebnisse der statistischen Analysen mit SPSS

3.2.1 Demographische Daten und deskriptive Statistik

3.2.1.1 Basisdaten des gesamten Studienkollektivs

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Studiendaten der gesamten Studienpopulation (N = 299).

Bei 123 Patienten waren die Infarkte rechtshemisphärisch, bei 156 Patienten linkshemisphärisch, bei 20 Patienten bihemisphärisch lokalisiert.

Tabelle 1: Deskriptive Statistiken der Gesamtpopulation (N = 299) unter Berücksichtigung des ersten Troponinwertes.

	N (%)	Mittelwert	SD	Median	Q1 - Q3
hs-cTnT-1 (ng/l)	---	38,6	50,3	23,0	17 - 35
Alter (in Jahren)	---	78,7	10,2	80,0	72 - 86
Geschlecht (weiblich)	147 (49)	---	---	---	---
NIHSS	---	7,1	6,3	5,0	2 - 10
Läsionsvolumen (mm³)	---	19840,7	41435,9	3081,6	713 - 19200
GFR	---	61,6	16,6	60,1	49,1 - 72,9
VHF	146 (49)	---	---	---	---
Vorbekannte KHK	63 (21)	---	---	---	---
Dauer (in h) von Ereignis bis hs-cTnT-1-Messung	---	14,8	15,5	10,0	2 - 23
Dauer (in h) von Ereignis bis MRT	---	24,7	26,6	16,0	10 - 32
Dauer (in h) von hs-cTnT-1-Messung bis MRT	---	9,7	24,3	2,0	0 - 17

Anmerkung. N = Anzahl der Patienten; SD = Standardabweichung; Q1 - Q3 = erstes bis drittes Quartil; hs-cTnT = high-sensitive cardiac troponin T/ hochsensitives kardiales Troponin T; hs-cTnT-1 = hochsensitiver kardialer Troponin T-Wert der ersten Messung; NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; VHF = Vorhofflimmern; KHK = vorbekannte koronare Herzkrankheit (KHK); h = Stunden (hours); Ereignis = Schlaganfallereignis; MRT = Magnetresonanztomographie.

3.2.1.2 Basisdaten eines Teilkollektivs

Eine zusammenfassende Darstellung der Charakteristika der Population, bei der zwei Troponinmesswerte vorlagen ($n = 228$) findet sich in *Tabelle 2*. Von den 228 Patienten zeigten 151 Patienten einen Anstieg der Troponinwerte und 63 Patienten einen Abfall. 14 Patienten wiesen keine Änderung des Troponinwertes auf. Bei 94 Patienten waren die Infarkte rechtshemisphärisch, bei 118 Patienten linkshemisphärisch und bei 16 Patienten bihemisphärisch lokalisiert.

Tabelle 2: Deskriptive Statistiken einer Teilpopulation ($n = 228$) unter Berücksichtigung der (relativen) Troponinwertänderungen.

	n (%)	Mittelwert	SD	Median	Q1 - Q3
hs-cTnT-1 (ng/l)	---	40,5	46,1	23,0	17 - 38
hs-cTnT-2 (ng/l)	---	48,5	56,0	28,0	20 - 48
rel. hs-cTnT-Wertänderungen (%)	---	44,9	104,5	23,4	11,2 - 40,0
Alter (in Jahren)	---	79,0	10,0	81,0	73 - 86
Geschlecht (weiblich)	116 (51)	---	---	---	---
NIHSS	---	7,4	6,4	5,5	2 - 11
Läsionsvolumen (mm³)	---	21530,7	43162,4	3562,2	754 - 22703
GFR	---	61,0	16,8	60,6	46,8 - 71,6
VHF	125 (55)	---	---	---	---
Vorbekannte KHK	48 (21)	---	---	---	---
Dauer (in h) von Ereignis bis hs-cTnT-1-Messung	---	11,1	13,2	6,0	2 - 15
Dauer (in h) von Ereignis bis MRT	---	24,2	27,3	16,0	8 - 28
Dauer (in h) von hs-cTnT-1-Messung bis MRT	---	12,7	24,1	5,5	0 - 17
Dauer (in h) von hs-cTnT-1- bis hs-cTnT-2-Messung	---	21,8	16,3	19,0	13 - 23

Anmerkung. n = Anzahl der Patienten; SD = Standardabweichung; $Q1 - Q3$ = erstes bis drittes Quartil; hs-cTnT = *high-sensitive cardiac troponin T*/hochsensitives kardiales Troponin T; hs-cTnT-1 = hochsensitiver kardialer Troponin T-Wert der ersten Messung; hs-cTnT-2 = hochsensitiver kardialer Troponin T-Wert der zweiten Messung; rel. hs-cTnT-Wertänderungen (%) = relative hs-Troponin-T-Wertänderungen in Prozent; NIHSS = *National Institute of Health Stroke Scale*; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; VHF = Vorhofflimmern; KHK = vorbekannte koronare Herzkrankheit (KHK); h = Stunden (*hours*); Ereignis = Schlaganfallereignis; MRT = Magnetresonanztomographie.

3.2.2 Univariate Analysen

3.2.2.1 Analysen zu dem ersten Troponinmesswert

Die univariaten Analysen ergaben einen jeweils statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem ersten hs-cTnT-Messwert und folgenden Variablen: Alter, NIHSS und GFR sowie dem hs-cTnT-1-Wert und der Zeitspanne zwischen der ersten Troponinentnahme und dem MRT-Zeitpunkt (siehe Tabelle 3).

Es zeigten sich hochsignifikante Unterschiede des Troponinwertes zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne Vorhofflimmern. Die Ergebnisse des Mann-Whitney Tests sind in Tabelle 4-6 veranschaulicht.

Zusätzlich zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen dem NIHSS und dem Alter (Spearman-Korrelation $p = 0,001$, $\rho_s = 0,192$), sowie dem NIHSS und dem Infarkt volumen (Spearman-Korrelation $p = < 0,001$, $\rho_s = 0,535$).

Tabelle 3: Spearman-Korrelationen unter Berücksichtigung des ersten Troponinwertes (hs-cTnT-1 (ng/l)) der Gesamtpopulation ($N = 299$).

	ρ_s	p
Alter (in Jahren)	0,166	0,004**
NIHSS	0,177	0,044*
Läsionsvolumen (mm³)	0,057	0,326
GFR	-0,180	0,002**
Dauer (in h) von Ereignis bis hs-cTnT-1-Messung	-0,020	0,728
Dauer (in h) von Ereignis bis MRT	-0,095	0,103
Dauer (in h) von hs-cTnT-1-Messung bis MRT	-0,131	0,023*

Anmerkung. ρ_s (rho) = Spearman-Korrelationskoeffizient; p = p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit); * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$; hs-cTnT = high-sensitive cardiac troponin T/ hochsensitives kardiales Troponin T; hs-cTnT-1 = hochsensitiver kardialer Troponin T-Wert der ersten Messung; NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; h = Stunden (hours); MRT = Magnetresonanztomographie.

Tabelle 4: Vergleich mittlerer Ränge des ersten Troponinmesswertes zwischen Patienten mit und ohne Vorhofflimmern (strenge Manipulationskontrolle).

Abhängige Variable	VHF	Kein VHF	Mann-Whitney-Test			
	(n = 146)	(n = 153)				
	Mittlerer Rang	Mittlerer Rang	U	z	p	r
hs-cTnT-1 (ng/l)	168,45	132,40	8476,000	-3,608	< 0,001***	-0,2087

Anmerkung. n = Anzahl der Patienten; VHF = Vorhofflimmern; hs-cTnT-1 = hochsensitiver kardialer Troponin T-Wert der ersten Messung; U = U-Wert; z = z-Wert; p = p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit); ***p < 0,001; r = Effektstärke.

Tabelle 5: Vergleich mittlerer Ränge des ersten Troponinmesswertes zwischen Patienten mit und ohne vorbekannter KHK (strenge Manipulationskontrolle).

Abhängige Variable	KHK	Keine KHK	Mann-Whitney-Test			
	(n = 63)	(n = 236)				
	Mittlerer Rang	Mittlerer Rang	U	z	p	r
hs-cTnT-1 (ng/l)	148,00	150,53	7308,000	-0,207	0,836	-0,012

Anmerkung. n = Anzahl der Patienten; KHK = koronare Herzkrankheit; hs-cTnT-1 = hochsensitiver kardialer Troponin T-Wert der ersten Messung; U = U-Wert; z = z-Wert; p = p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit); r = Effektstärke.

Tabelle 6: Vergleich mittlerer Ränge des ersten Troponinmesswertes zwischen männlichen und weiblichen Patienten (strenge Manipulationskontrolle).

Abhängige Variable	männlich	weiblich	Mann-Whitney-Test			
	(n = 152)	(n = 147)				
	Mittlerer Rang	Mittlerer Rang	U	z	p	r
hs-cTnT-1 (ng/l)	141,36	158,94	9858,500	-1,759	0,079	-0,1017

Anmerkung. n = Anzahl der Patienten; hs-cTnT-1 = hochsensitiver kardialer Troponin T-Wert der ersten Messung; U = U-Wert; z = z-Wert; p = p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit); r = Effektstärke.

3.2.2.2 Analysen zu den relativen Troponinwertänderungen

Die relativen hs-cTnT-Wertänderungen hingen statistisch signifikant mit dem Läsionsvolumen und dem NIHSS zusammen (Tabelle 7).

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede der relativen Troponinwertänderungen zwischen den verschiedenen Gruppen der untersuchten, dichotomen klinischen Parameter (Tabelle 8-10).

Ebenso wie bei den hs-cTnT-1-Werten ließen sich auch hier signifikante Korrelationen zwischen dem NIHSS und dem Alter (Spearman-Korrelation $p = 0,003$, $\rho_s = 0,198$), sowie dem NIHSS und dem Infarktvolume (Spearman-Korrelation $p = < 0,001$, $\rho_s = 0,549$) feststellen.

Tabelle 7: Spearman-Korrelationen einer Teilpopulation ($n = 228$) unter Berücksichtigung der (relativen) Troponin-T-Wertänderungen (rel. hs-cTnT-Wertänderungen (%)).

	ρ_s	p
Alter (in Jahren)	-0,063	0,341
NIHSS	0,256	< 0,001***
Läsionsvolumen (mm³)	0,157	0,018*
GFR	-0,049	0,461
Dauer (in h) von Ereignis bis hs-cTnT-1-Messung	-0,004	0,956
Dauer (in h) von Ereignis bis MRT	-0,012	0,856
Dauer (in h) von hs-cTnT-1-Messung bis MRT	0,003	0,961
Dauer (in h) von hs-cTnT-1-Messung bis hs-cTnT-2-Messung	0,050	0,454

Anmerkung. ρ_s (rho) = Spearman-Korrelationskoeffizient; p = p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit); * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; hs-cTnT = *high-sensitive cardiac troponin T*/ hochsensitives kardiales Troponin T; rel. hs-cTnT-Wertänderungen (%) = relative hs-Troponin-T-Wertänderungen in Prozent; NIHSS = *National Institute of Health Stroke Scale*; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; h = Stunden (*hours*); Ereignis = Schlaganfallereignis; MRT = Magnetresonanztomographie.

Tabelle 8: *Vergleich mittlerer Ränge der relativen Troponinwertänderungen zwischen Patienten mit und ohne Vorhofflimmern (strenge Manipulationskontrolle).*

Abhängige Variable	VHF	Kein VHF	Mann-Whitney-Test			
	(n=125)	(n=103)	<i>U</i>	<i>z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
	Mittlerer Rang	Mittlerer Rang				
rel. hs-cTnT-Wertänderungen (%)	120,75	106,92	5656,500	-1,576	0,115	-0,1044

Anmerkung. *n* = Anzahl der Patienten; rel. hs-cTnT-Wertänderungen (%) = relative hochsensitive kardiale Troponin-T-Wertänderungen in Prozent; VHF= Vorhofflimmern; *U* = U-Wert; *z* = z-Wert; *p* = p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit); *r* = Effektstärke.

Tabelle 9: *Vergleich mittlerer Ränge der relativen Troponinwertänderungen zwischen Patienten mit und ohne vorbekannter KHK (strenge Manipulationskontrolle).*

Abhängige Variable	KHK	Keine KHK	Mann-Whitney-Test			
	(n=48)	(n=180)	<i>U</i>	<i>z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
	Mittlerer Rang	Mittlerer Rang				
rel. hs-cTnT-Wertänderungen (%)	119,19	113,25	4095,000	-0,554	0,579	-0,0367

Anmerkung. *n* = Anzahl der Patienten; rel. hs-cTnT-Wertänderungen (%) = relative hochsensitive kardiale Troponin T-Wertänderungen in Prozent; KHK=koronare Herzkrankheit; *U* = U-Wert; *z* = z-Wert; *p* = p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit); *r* = Effektstärke.

Tabelle 10: *Vergleich mittlerer Ränge der relativen Troponinwertänderungen zwischen männlichen und weiblichen Patienten (strenge Manipulationskontrolle).*

Abhängige Variable	männlich	weiblich	Mann-Whitney-Test			
	(n=112)	(n=116)	<i>U</i>	<i>z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
	Mittlerer Rang	Mittlerer Rang				
rel. hs-cTnT-Wertänderungen (%)	117,42	111,68	6169,000	-0,657	0,511	-0,0435

Anmerkung. *n* = Anzahl der Patienten; rel. hs-cTnT-Wertänderungen (%) = relative hochsensitive kardiale Troponin-T-Wertänderungen in Prozent; *U* = U-Wert; *z* = z-Wert; *p* = p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit); *r* = Effektstärke.

3.3 Ergebnisse des VLSM

3.3.1 Ergebnisse unter Berücksichtigung der absoluten Troponinwerte der ersten Messung

3.3.1.1 Summen- und Powermaps

In *Abbildung 2* werden die *Summenmaps* der Läsionen aller 299 Patienten sowie die dazugehörigen *Powermaps* dargestellt. Es lässt sich erkennen, dass die Inselregion durch die Läsionsareale beidseits vollständig abgedeckt ist (A) und die *Z-Werte* in der beidseitigen Insularregion hoch sind (B). Der Bereich der maximalen Läsionsüberlappungen war nahe des zentralen insulären Sulcus lokalisiert (MNI-Koordinaten: $x = 35, y = -1, z = 1$).

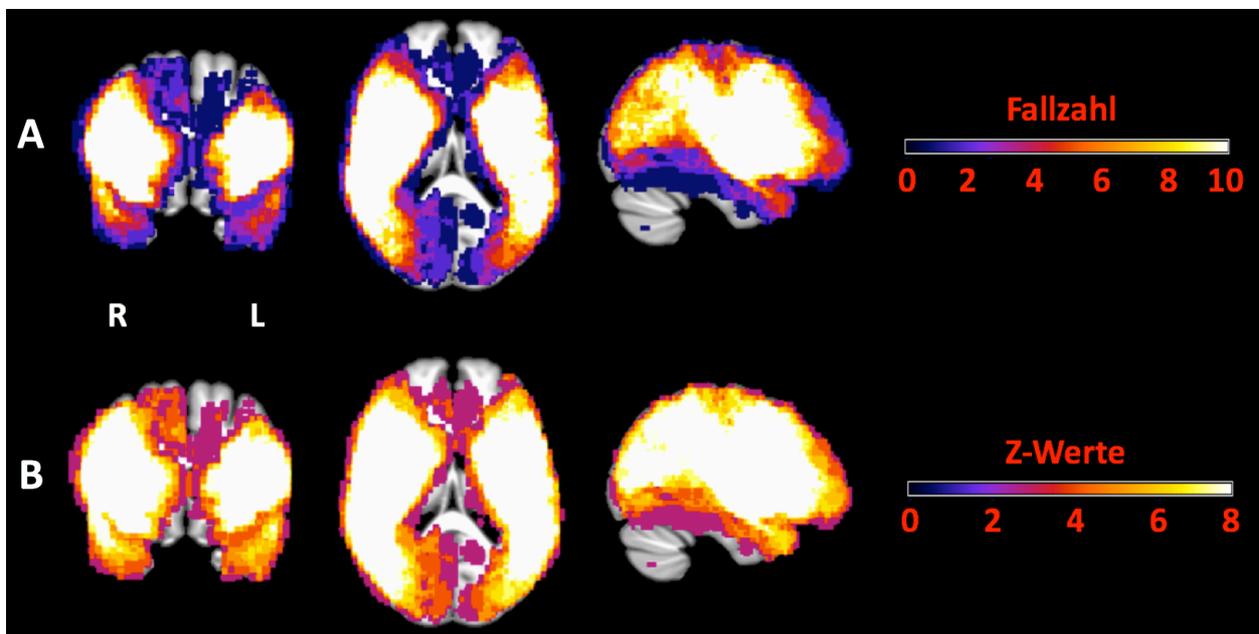


Abbildung 2 *Summen- und Powermaps der gesamten Studienpopulation*. *Summenmaps* (A) und *Powermaps* (B) aller 299 Patienten mit absoluten hs-cTnT-1-Werten; A) vollständige Abdeckung des insulären Kortex beidseits; B) hohe Z-Werte in großen Teilen des Mediaterritoriums beidseits, als Hinweis auf ausreichende Power im dargestellten Hirnareal; A. u. B.) MNI-Koordinaten: $x = 35, y = 13, z = 8$; Bilddarstellung gemäß radiologischer Konvention (R = rechts, L = links).

3.3.1.2 Brunner-Munzel Test

Mittels des Brunner-Munzel Tests ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Läsionslokalisationen und den hs-cTnT-1-Werten feststellen ($p < 0,01$; *False Discovery Rate*, korrigiert für multiple Vergleiche) (Abbildung 3).

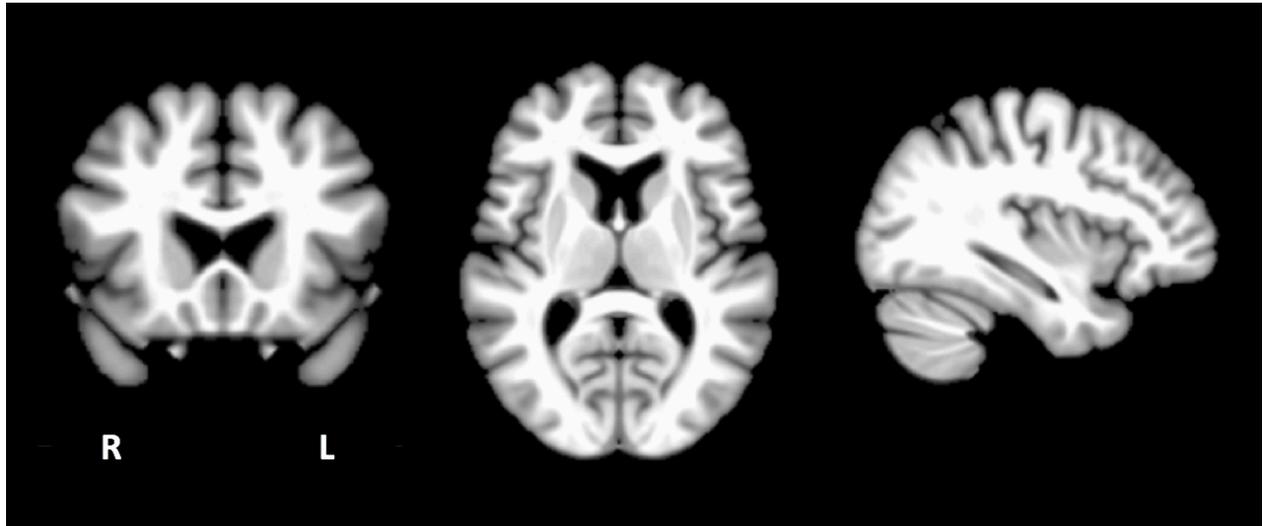


Abbildung 3 *Ergebnisse des Brunner-Munzel Tests unter Einbeziehung der absoluten Troponinwerte der ersten Messung*. Signifikanzniveau $p < 0,01$ (FDR, korrigiert für multiple Vergleiche); MNI- Koordinaten: $x = 36$, $y = 20$, $z = 8$; Bildarstellung gemäß radiologischer Konvention (R = rechts, L = links).

3.3.1.3 Einfluss der Nierenfunktion und kardialer Vorerkrankungen auf die voxel-basierte Läsionsanalyse

In den Subanalysen konnte nach Ausschluss der Patienten mit einem vorbekanntem Vorhofflimmern ($n = 146$), einer bekannten koronaren Herzkrankheit ($n = 63$) und unterschiedlichen Grenzwerten der GFR (<40 ($n = 32$), <50 ($n = 78$) und <60 ($n = 141$) ml/min) ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen Läsionslokalisationen und erhöhten hs-cTnT-1-Werten gezeigt werden.

3.3.2 Ergebnisse unter Berücksichtigung der relativen Troponinwertänderungen

3.3.2.1 Summen- und Powermaps

In *Abbildung 4* kommen die *Summenmaps (A)* und *Powermaps (B)* aller 228 Patienten zur Darstellung. Auch bei dieser Teilpopulation zeigte sich eine großflächige Abdeckung des Mediaterritoriums unter Einschluss der beidseitigen insulären Regionen. Die *Powermaps* umfassten ebenso große Teile des Mediaterritoriums und zeigten hohe Z-Werte im Bereich der insulären Kortices. Auch in diesem Teilkollektiv war die größte Anzahl der sich überlappenden Läsionen nahe des zentralen insulären Sulcus lokalisiert (MNI-Koordinaten: $x = 35, y = -1, z = 0$).

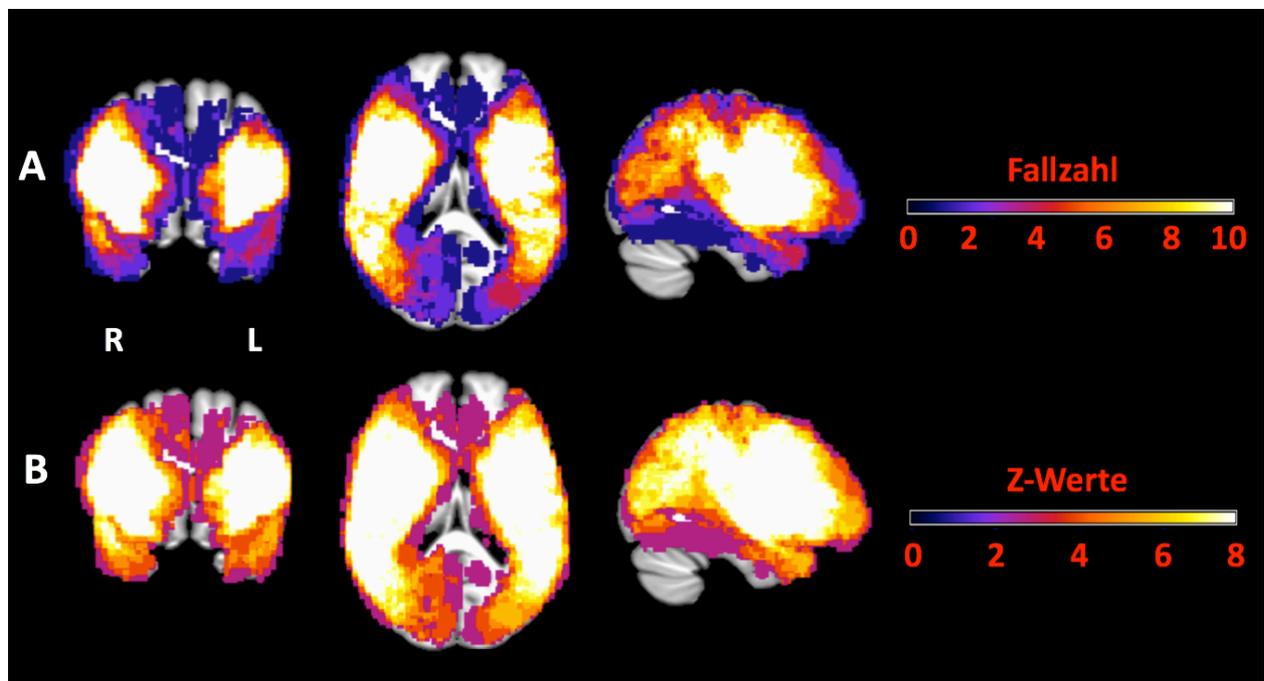


Abbildung 4 **Summen- und Powermaps der Teilpopulation.** *Summenmaps (A)* und *Powermaps (B)* der 228 Patienten, bei denen zwei Troponinwerte vorlagen; (A) Abdeckung des insulären Kortex beidseits; (B) hohe Z-Werte in großen Teilen des Mediaterritorium beidseits, als Hinweis auf ausreichende Power im dargestellten Hirnareal; A u. B) MNI-Koordinaten: $x = 35, y = 13, z = 8$; Bildarstellung gemäß radiologischer Konvention (R = rechts, L = links).

3.3.2.2 Brunner-Munzel Test

Die relativen hs-cTnT-Wertänderungen waren signifikant ($p < 0,01$; FDR korrigiert für multiple Vergleiche) mit Läsionen in der rechten anterioren Insel (insbesondere ihrem dorsalen Anteil) assoziiert. Darüber hinaus zeigten sich Assoziationen mit weiteren Läsionen im frontalen Operculum sowie zu einer geringeren Ausdehnung mit Läsionen im posterioren insulären Kortex (*Abbildung 5*).

Die Z-Werte der *Powermaps* aus *Abbildung 4B* waren in dem dargestellten Bereich höher als der mit dem Signifikanzniveau korrespondierende Z-Wert des Brunner-Munzel Tests ($z = 3,13$) (*Abbildung 5*), als Zeichen einer ausreichenden statistischen Power in der dargestellten Region.

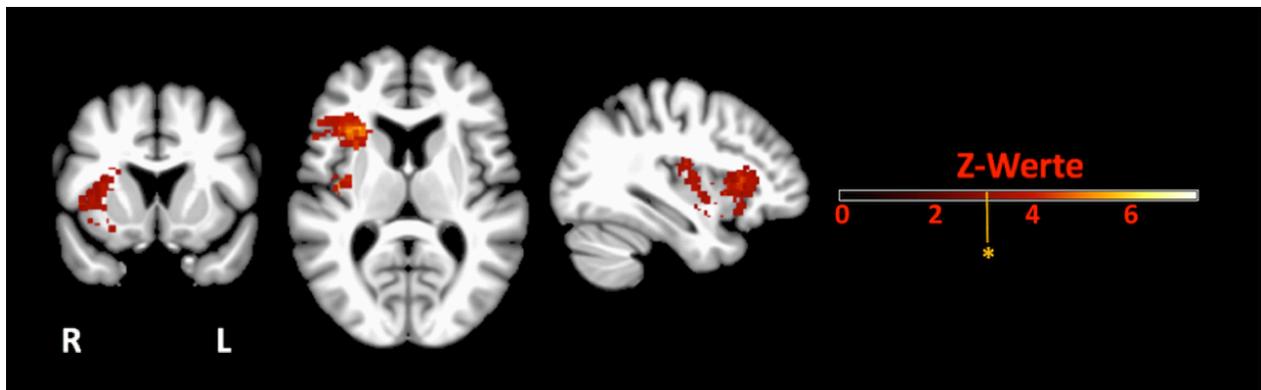


Abbildung 5 Ergebnisse des Brunner-Munzel Tests unter Einbeziehung der relativen Troponinwertänderungen. Signifikanzniveau $p < 0,01$, FDR korrigiert für multiple Vergleiche (das Sternchen gibt den korrespondierenden Z-Wert an ($z = 3,13$)); MNI-Koordinaten: $x = 35$, $y = 13$, $z = 8$; Bilddarstellung gemäß radiologischer Konvention (R = rechts, L = links).

3.3.2.3 Multiple Regression mit NiiStat

Im Rahmen einer Regressionsanalyse wurde der Einfluss der relativen Troponinwertänderungen auf die Läsionslokalisation unter Berücksichtigung des Alters, NIHSS, Läsionsvolumens und der Zeit zwischen den zwei Troponinmessungen untersucht ($p < 0,01$, FDR korrigiert für multiple Vergleiche (Abbildung 6A)). Diese Berechnung wurde jeweils unter Ausschluss eines der vier Faktoren wiederholt. Die in Abbildung 6A visualisierte Korrelation zwischen den relativen Troponinwertänderungen und dem rechten dorsalen anterioren insulären Kortex blieb hinsichtlich der Anzahl der signifikanten Voxel, der Z-Werte und der räumlichen Ausdehnung identisch. Die Berücksichtigung der Faktoren Alter, NIHSS, Läsionsvolumen und Zeit zwischen den zwei Troponinmessungen hatte demnach keinen statistisch feststellbaren Einfluss auf die untersuchte Korrelation.

Diese Analysen wurden mit einem konservativeren statistischen Ansatz wiederholt ($p < 0,05$, *family-wise error* korrigiert, 3000 Permutationen) (Abbildung 6B). Die Ergebnisse dieser Regressionsanalysen waren erneut unabhängig von den gewählten Störfaktoren und zeigten weiterhin eine Korrelation zwischen den Werten der relativen Troponinwertänderungen und dem dorsalen anterioren Anteil des rechten insulären Kortex.

Der Voxel mit der signifikantesten Korrelation zu den relativen Troponinwertänderungen war in dem am weitesten dorsal und anterioren Teil des rechten insulären Kortex lokalisiert (MNI-Koordinaten $x = 30$, $y = 25$, $z = 3$).

Bei den gewählten Signifikanzniveaus lagen die Z-Werte mit $z = 3,92$ (Abb. 6A) und $z = 5,86$ (Abb. 6B) ebenfalls unter den in Abbildung 4B dargestellten Z-Werten der entsprechenden Bereiche der *Powermaps*.

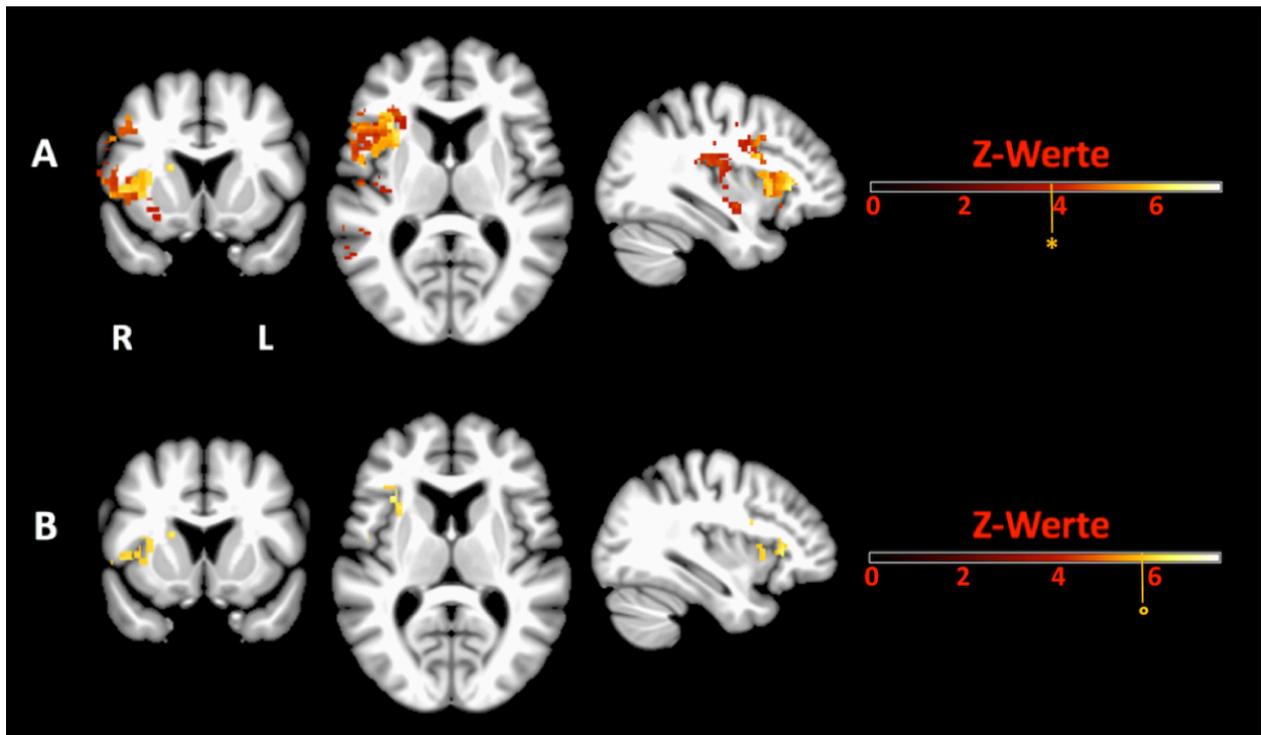


Abbildung 6 *Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen*. A) Multiple Regressionsanalyse mit den Kovariaten Alter, NIHSS, Läsionsvolumen und Zeit zwischen den Troponinentnahmen, Signifikanzniveau $p < 0,01$, FDR korrigiert für multiple Vergleiche (das Sternchen gibt den korrespondierenden Z-Wert an, $z = 3,92$); B) Multiple Regressionsanalyse mit den Kovariaten Alter, NIHSS, Läsionsvolumen und Zeit zwischen den Troponinentnahmen; Signifikanzniveau $p < 0,05$, FWE korrigiert für multiple Vergleiche, 3000 Permutationen (der Kreis zeigt den korrespondierenden Z-Wert an, $z = 5,86$); A u. B) MNI-Koordinaten: $x = 35$, $y = 13$, $z = 8$; Bilddarstellung gemäß radiologischer Konvention (R = rechts, L = links).

3.3.3 Zusammenfassung der Hauptbefunde

Im Rahmen des VLSM ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den absoluten hs-cTnT-Werten und einer Läsionslokalisation feststellen. Auch nach Ausschluss der Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, einer KHK oder einem VHF zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den absoluten Troponinwerten und bestimmten Infarktgebieten. Es fanden sich jedoch signifikante Korrelationen zwischen den relativen hs-cTnT-Wertänderungen und Läsionen im Bereich der rechtshemisphäriellen, dorsalen anterioren Insula. Dieses Ergebnis blieb auch bei konservativeren Signifikanzschwellen und nach Einbeziehung von konfundierenden Variablen bestehen (*Abbildung 7*).

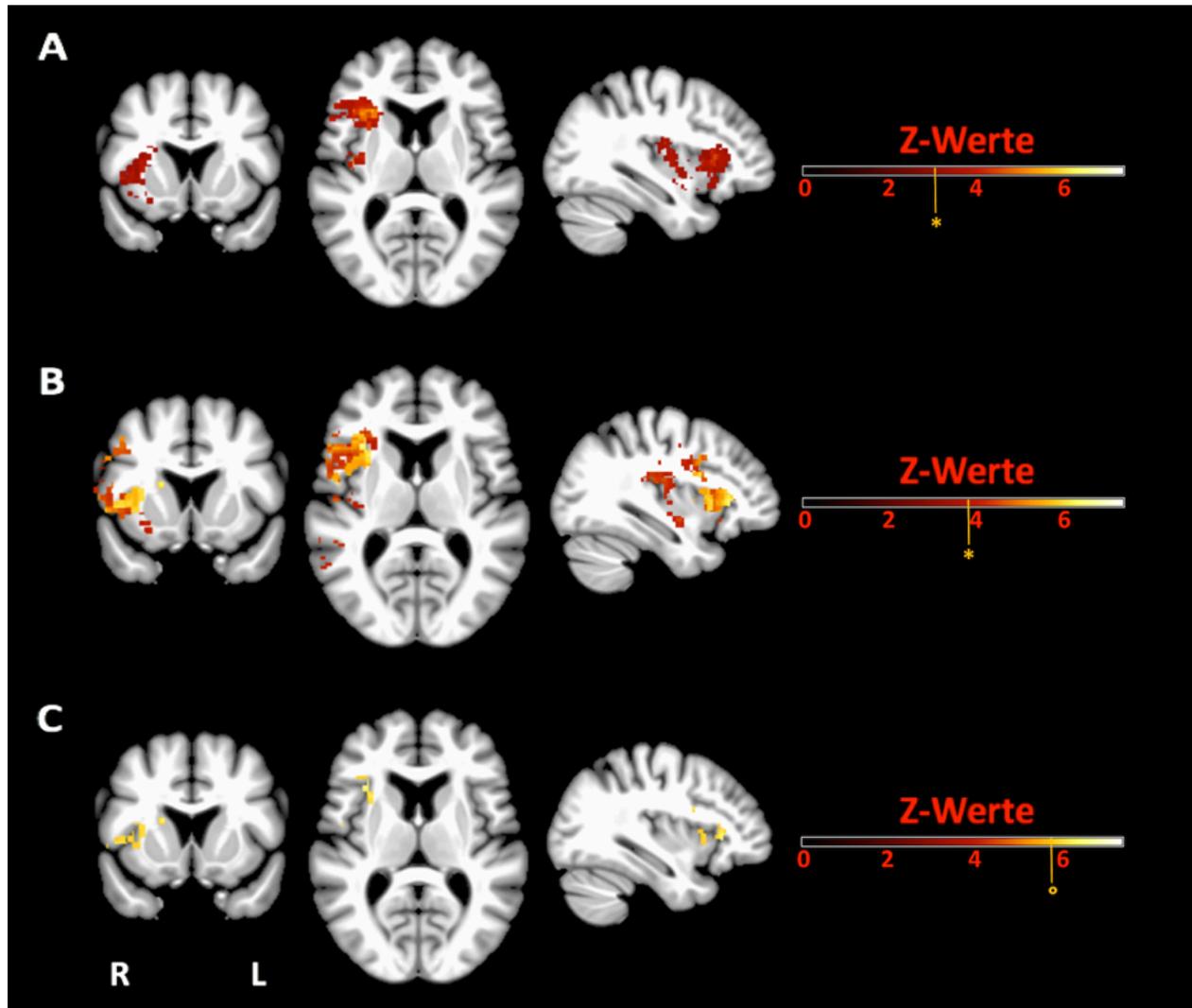


Abbildung 7 **Zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse des VLSM.** A) Ergebnisse des Brunner-Munzel Tests mit den Werten der relativen Troponinwertänderungen als kontinuierliche Variable; Signifikanzniveau $p < 0,01$, FDR korrigiert für multiple Vergleiche (das Sternchen gibt den korrespondierenden Z-Wert an ($z = 3,13$); B) Multiple Regressionsanalyse mit den Kovariaten Alter, NIHSS, Läsionsvolumen und Zeit zwischen den Troponinentnahmen, Signifikanzniveau $p < 0,01$, FDR korrigiert für multiple Vergleiche (das Sternchen gibt den korrespondierenden Z-Wert an, $z = 3,92$). B) Multiple Regressionsanalyse mit den Kovariaten Variablen Alter, NIHSS, Läsionsvolumen und Zeit zwischen den Troponinentnahmen; Signifikanzniveau $p < 0,05$, FWE korrigiert für multiple Vergleiche, 3000 Permutationen (der Kreis zeigt den korrespondierenden Z-Wert an, $z = 5,86$). A, B u. C) MNI-Koordinaten: $x = 35$, $y = 13$, $z = 8$; Bildarstellung gemäß radiologischer Konvention (R = rechts, L = links).

4 Diskussion

Erhöhte Troponinspiegel und insbesondere Änderungen des Troponinwertes sind Ausdruck einer akuten Myokardschädigung und bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall häufig zu beobachten. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Läsionslokalisationen in der vorderen Hirnstrombahn bei Patienten mit einem AIS, mit Höhe und Änderungen des kardialen Troponin-T-Spiegels im Serum assoziiert sind. Zur Untersuchung dieses Zusammenhangs wurde erstmals die Methodik des VLSM⁶⁸ angewandt. Die Ergebnisse der voxelbasierten Läsionsanalyse zeigten, dass Infarkte im Bereich der rechten Insula, insbesondere ihrem dorsalen anterioren Anteil, mit den relativen Troponinwertänderungen korrelieren. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Infarktlokalisierung und den absoluten Troponinwerten wurde nicht festgestellt.

4.1 Akute insuläre Infarkte und ihre kardialen Konsequenzen

Die Zusammenhänge zwischen insulären Infarkten und ihren autonomen und insbesondere kardialen Auswirkungen sind in ihrer Komplexität noch nicht genau verstanden (siehe Abschnitt 1.3.2).⁶⁵ Dem insulären Kortex wird jedoch eine bedeutsame Rolle in der Regulation des autonomen Nervensystems, insbesondere auch der Kontrolle kardialer Funktionen, zugeschrieben.^{19,51–53,65} Es wurde postuliert, dass der rechte insuläre Kortex primär für die Regulation sympathischer Funktionen verantwortlich sei und der linke insuläre Kortex vornehmlich parasymphatische (vagale) Einflüsse ausübe.^{19,51,52}

In vorangegangenen Studien konnten Assoziationen zwischen insulären Schlaganfällen und verschiedenen kardialen Konsequenzen festgestellt werden. Die resultierenden Befunde erscheinen zum Teil jedoch widersprüchlich zu der beschriebenen insulären Lateralisierung. So finden sich Anhalte dafür, dass Läsionen im Bereich des linken insulären Kortex eine Erhöhung des sympathischen Tonus bewirken.¹¹³ Patienten mit linksseitigen insulären Infarkte wiesen zudem ein erhöhtes Risiko für kardiale Komplikationen (Myokardinfarkt, Angina pectoris, Herztod, und Herzinsuffizienz)⁶² auf und zeigten einen Abfall der HRV¹¹³.

Andererseits wurden infolge eines rechtshemisphärischen insulären Schlaganfalls nicht nur die (erwarteten) parasymphatische Konsequenzen, wie z.B. Asystolien¹¹⁴ beobachtet, sondern es traten ebenso Tachykardien⁵⁸, erhöhte Katecholaminspiegel⁵⁶, eine verminderte Herzfrequenzvariabilität^{57,60}, EKG-Veränderungen⁵⁹ und eine erhöhte Mortalität^{59,63,64} auf. Des

Weiteren konnten Assoziationen zwischen einem neudiagnostizierten Vorhofflimmern und Infarkten in beiden insulären Kortizes beobachtet werden.⁷⁶

Eine mögliche Erklärung dafür, dass einige Befunde gegen eine klare Lateralisierung insulärer Funktionen sprechen, könnte die (in Studien oftmals nicht berücksichtigte) Händigkeit der Patienten sein.⁵² Das Risiko an einem plötzlichen Tod zu versterben war bei Links- und Beidhändern mit einer transienten ischämischen Attacke oder einem *minor stroke* und symptomatischer Karotisstenosen („*carotid disease*“) geringer als bei Rechtshändern.¹¹⁵ Des Weiteren konnte in einer Studie gezeigt werden, dass nach Barorezeptorstimulation bei Links- und Rechtshändern eine gegensätzliche insuläre Aktivierung in der funktionellen Magnetresonanztomographie vorliegt.¹¹⁶ Diese Erkenntnisse legen nahe, dass die neuronalen autonomen Netzwerke abhängig von der Händigkeit unterschiedlich organisiert sind.¹¹⁵

In der hier vorliegenden retrospektiven Analyse klinischer Daten, wurde die Händigkeit der Patienten nicht berücksichtigt, da diese Information bei der Mehrheit der Patienten nicht erhoben wurde. Es kann somit keine Aussage darüber getroffen werden, ob ein Einbezug der Händigkeit die untersuchte Korrelation bei einigen Patienten zugunsten der anderen Hemisphäre beeinflusst hätte.

4.2 Akute insuläre Infarkte und ihr Einfluss auf den Troponinspiegel

Die bisherigen Erkenntnisse über den Einfluss insulärer Läsionen auf den Troponinspiegel im Serum sind ebenfalls widersprüchlich. Zum einen wurden signifikante Korrelationen zwischen Troponinerhöhungen im Serum und insulären Infarkte der linken als auch der rechten Hemisphäre gefunden.^{11,14,17} In der läsionszentrierten Subtraktionsanalyse von Ay et al. (2006) waren erhöhte Troponinwerte mit Infarkten insbesondere im Bereich der rechten posterioren Insula assoziiert.¹⁶ Diesen Erkenntnissen entgegengesetzt sind jedoch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen insulären Läsionen und Troponinspiegeln entdeckten.^{47,66} In unserer Arbeit ließ sich ebenso kein signifikanter Zusammenhang zwischen den absoluten Troponinwerten und insulären Läsionen feststellen. Auch nach Ausschluss von Patientengruppen, die Eigenschaften aufwiesen (KHK, VHF, niedrigere GFR), die die Höhe des Troponinspiegels im Serum nachweislich¹¹ beeinflussen, blieb das Ergebnis unverändert negativ.

Bei der Berücksichtigung der Werte der relativen Troponinwertänderungen zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation zu Infarkten in der Region der rechten dorsalen anterioren Insula. Auch in einer Arbeit von Scheitz et al. (2014) traten dynamische Troponinwertänderungen (definiert als $\Delta \geq 50\%$) vermehrt bei Patienten mit rechtsseitigen insulären Infarkten auf.¹⁴ In dieser Studie wurde, ebenso wie in der vorliegenden Arbeit, auf die Daten der TRELAS-Datenbank⁷⁵ zurückgegriffen. Die hier berücksichtigten Patienten wurden somit auch in Scheitz et al. (2014) analysiert. Die bezüglich der Korrelation zwischen Troponinwertänderungen und rechtsinsulären Infarkten kongruenten Ergebnisse, untermauern die Bedeutung der Berücksichtigung von Troponinwertänderungen im Kontext eines akuten Schlaganfalls.

4.2.1 Die Rolle der methodischen Verfahren

Mit Ausnahme der Arbeit von Ay et al. (2006), wurden in den bisherigen Studien^{11,14,17,47,66} die anatomisch-funktionellen Subregionen der Insula außer Acht gelassen. Es wurde lediglich dahingehend differenziert, ob die Insula vom Schlaganfall betroffen war oder nicht. Dies wird der funktionellen Diversität der verschiedenen insulären Subregionen wahrscheinlich nicht gerecht. Zudem sollte bedacht werden, dass nur wenige Schlaganfälle ausschließlich den insulären Kortex betreffen¹¹⁷ und Infarkte, die den insulären Kortex betreffen größer sind als Infarkte ohne insuläre Beteiligung¹¹⁸. Es kann somit nicht vollkommen ausgeschlossen werden, dass sich der Einfluss anderer Hirnareale in den Ergebnissen der Studien widerspiegelt hat.

Es wurde bereits darauf eingegangen, dass die Patienten in all diesen Studien abhängig von der Höhe ihrer Troponinwerte verschiedenen Gruppen zugeteilt wurden (siehe Abschnitt 1.3.4), somit dichotom und nicht kontinuierlich analysiert wurden. Das von uns gewählte methodische Verfahren des VLSM ermöglicht hingegen eine voxelgenaue Analyse der Bilddateien und somit exakte anatomische Lokalisation der korrelierenden Hirnareale. Es ist nicht notwendig anhand der Troponinwerte eine Gruppierung der Patienten vorzunehmen.⁶⁸

4.3 Die insulären Subregionen und ihre Bedeutung im akuten ischämischen Schlaganfall

Aktuellere Studien^{20,21,55} betonen die funktionelle Heterogenität insulärer Regionen und deuten auf eine komplexe Rolle der Insula in der Regulation autonomer Funktionen hin. Es wurde bereits konstatiert, dass insuläre Aktivierungen und Schädigungen abhängig von der betroffenen Seite

verschiedene und teils widersprüchliche kardiale Konsequenzen nach sich ziehen. Die Annahme, dass die autonomen insulären Wirkmechanismen nicht nur von der betroffenen Hemisphäre, sondern auch von den verschiedenen insulären Subregionen abhängig sind, stellt einen weiteren Erklärungsansatz für die Inkonsistenz in der Datenlage dar. Insbesondere vor dem Hintergrund, da die meisten der vorangegangenen Studien eine Links-Rechts-Dichotomie vornahmen und insuläre Subregionen dabei nicht in Betracht gezogen wurden.^{11,17,47,56,58,60,62,63,66,119,120}

Der insuläre Kortex kann, basierend auf Unterschieden in seiner funktionellen Konnektivität, in drei Regionen unterteilt werden.⁵⁴ Zu diesen zählen die dorsale anteriore, ventrale anteriore bis mittlere und die posteriore Region.

In zwei Metaanalysen^{20,21} zu Studien, die mittels funktioneller Bildgebung Korrelationen zwischen unterschiedlichen autonomen Aktivitätsparametern und bestimmten Hirnregionen untersucht haben, wird postuliert, dass zusätzlich zu der rechts-links-Verteilung insulärer Funktionen auch die anterior-posterioren und ventral-dorsalen Untereinheiten der Insel verschiedene autonome Funktionen aufweisen.^{20,21}

Die parasympathische Regulation kardialer Funktionen ging primär von der dorsalen anterioren Insula aus, entweder mit einer rechtsseitigen Dominanz^{21,121} oder einer beidseitigen Betonung²⁰. Zudem scheint jedoch auch der posteriore Teil der rechten Insula an parasympathischen Regulationsmechanismen beteiligt zu sein.²¹ Die rechte ventrale anteriore Insel und der linke posteriore insuläre Kortex waren hingegen eher mit Parametern der sympathischen Efferenz assoziiert.²⁰

Unter Berücksichtigung dieser Befunde und der Erkenntnisse anderer Studien, die eine erhöhte sympathische Aktivität nach Infarkten im Bereich des rechten und/oder insulären Kortex im Allgemeinen nachweisen konnten,^{56,60,119} lassen sich die Ergebnisse dieser Arbeit im Sinne einer Dysregulation der parasympathischen Funktion der rechten dorsalen anterioren Insel interpretieren: Infarkte in dieser insulären Subregion würden demnach über eine Verminderung vagaler Efferenzen zu einer relativen Erhöhung sympathischer Einflüsse auf die kardialen Regulationsmechanismen führen.⁶⁵ Diese autonome Dysbalance kann über verschiedene Mechanismen eine myokardiale Schädigung nach einem AIS bewirken.^{8,52} Einen möglichen Mechanismus stellt die sympathisch vermittelte Erhöhung der katecholaminvermittelten Wirkung am Herzen dar.^{19,22,23} Diese führt u.a. über eine myokardiale Hyperkontraktilität zu myokardialen Kontraktionsbandnekrosen und letztlich zu Troponinerhöhungen im Serum.⁸

Wie bereits in der Einleitung erwähnt (siehe Abschnitt 1.1.1) ist die zerebrale Regulation kardioautonomer Funktionen keinesfalls auf den insulären Kortex beschränkt. Vielmehr existiert ein Netzwerk, in dem die Insula eingebettet ist und über Verbindungen zu anderen zerebralen Regionen verfügt, die ebenso an der Regulation des autonomen Nervensystems beteiligt sind. Zu diesen zählen unter anderem der anteriore cinguläre Kortex, die Amygdala und der Hypothalamus.^{18,19,55}

Dieses Netzwerk projiziert unter anderem zum Nucleus tractus solitarii und zu der rostralen ventrolateralen Medulla des Hirnstammes. Insbesondere Letztere ist über sympathische präganglionäre Neurone an der Erhöhung des kardialen sympathischen Tonus beteiligt.^{18,19,122,123} Demzufolge ist eine direkte Erhöhung sympathischer (neurokardiogener) Efferenzen infolge eines Schlaganfalls im Bereich der rechten dosalen anterioren Insel möglich. Es bedarf weiterer Studien, die die an der neurokardiogenen Regulation beteiligten Hirnregionen und insbesondere ihr Zusammenspiel im Kontext eines (rechtsinsulären) Schlaganfalls näher beleuchten.

4.4 Infarkte im rechten insulären Kortex und ihr Einfluss auf den Troponinspiegel - der anteriore und posteriore insuläre Kortex

In der Arbeit von Ay et al. (2006) waren erhöhte Troponin-T-Werte im Serum nach AIS mit Infarkten im inferioren Parietallappen und im posterioren insulären Kortex, nicht jedoch mit Infarkten der anterioren Insula, assoziiert.¹⁶

Vergleicht man die beiden Arbeiten miteinander, müssen eine Reihe von methodischen Unterschieden bedacht werden:

Zum einen war das Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit deutlich größer (299 bzw. 228 versus 100 Patienten). Des Weiteren wurde hier, wie bereits erwähnt, mit dem VLSM ein methodisches Verfahren gewählt, das Troponin als kontinuierliche Variable berücksichtigen konnte, während in der Arbeit von Ay et al. (2006) die Patienten in zwei Gruppen mit erhöhten ($cTnT \geq 0.1$ ng/ml) und erniedrigten Troponin-T-Werten ($cTnT < 0.01$ ng/ml) aufgeteilt wurden und somit intermediäre TnT-Werte nicht berücksichtigt werden konnten. Drittens wurden hier sowohl die absoluten Troponinwerte als auch die relativen TnT-Wertänderungen berücksichtigt. In der Studie von Ay et al. (2006) fanden lediglich die Absolutwerte Berücksichtigung. Dies ist von Bedeutung, da die wiederholte TnT-Messung die Abgrenzung akuter von chronischen Geschehnissen erlaubt und daher gegenüber einer singulären Messung bevorzugt wird.^{33,80}

Abgesehen von den erwähnten Unterschieden gibt es auch Ergebnisse die sich miteinander vereinbaren lassen. Sowohl bei Ay et al. (2006) als auch in dieser Arbeit korrelierten Teile der posterioren Insula mit den Troponinspiegeln im Serum. Wertet man sowohl die Troponinerhöhungen bei Ay et al. (2006) als auch die Troponinwertänderungen in dieser Arbeit als ein Resultat eines dominierenden sympathischen Einflusses, könnte postuliert werden, dass neben der rechten dorsalen anterioren Insula auch die rechte posteriore Insula eine parasympathische Aktivität besitzt. Diese Annahme wird durch die Beobachtung gestützt, dass die rechte posteriore Insula, als Ausdruck einer parasympathischen Dominanz, negative Assoziationen mit der Herzfrequenz zeigte.²¹

4.5 Troponinerhöhungen nach Schlaganfall - weitere Aspekte

4.5.1 Die Bedeutung multipler Analysen

In ergänzenden Analysen dieser Arbeit wurden neben denen bereits als Ausschlusskriterien definierten Faktoren STEMI, NSTEMI, floride Endo-, Myo- oder Perikarditis und neu diagnostizierte dilatative Kardiomyopathie, weitere Erkrankungen (Niereninsuffizienz, VHF, KHK) berücksichtigt, die in vergangenen Studien ebenfalls mit Troponinerhöhungen assoziiert waren.^{11,42}

Auch in dieser Arbeit korrelierte ein Vorhofflimmern und eine niedrige GFR signifikant mit der Höhe der Troponinwerte. Die Berücksichtigung dieser Vorerkrankungen in der Läsionsanalyse zeigte jedoch keinen Effekt auf das negative Ergebnis. Über das Vorliegen einer stummen KHK kann in diesem Kollektiv keine Aussage getroffen werden. Dies stellt einen möglichen, wohlmöglich jedoch vernachlässigbaren, Störfaktor dar. So zeigten, wie bereits erwähnt (siehe Abschnitt 1.2.5.1), Patienten mit einem AIS und einer Troponinerhöhung selten Anzeichen einer KHK.⁴⁸

4.5.2 Die Bedeutung der Regressionsanalysen

Infarkte mit insulärer Beteiligung sind nicht nur größer als Infarkte ohne insulären Einschluss, auch die größten Schlaganfälle und die, die durch einen MCA-Verschluss hervorgerufen wurden, betreffen häufig den insulären Kortex.¹¹⁸ Daher ist es nicht unwahrscheinlich, dass sich die Läsionen insbesondere im Bereich der Insula überlagern.¹¹⁸ Dies kam auch in dieser Arbeit zur Darstellung. Da die meisten Überlappungen der Läsionen und größte *Power* oft im Bereich der

Insula liegen, sollte dies bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt und Störvariablen, wie das Läsionsvolumen in die Analysen einbezogen werden.^{118,124}

Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass sich hinsichtlich der vorliegenden Studie eindeutige Argumente finden lassen, die dagegen sprechen, dass die Ergebnisse durch die Größe der Schlaganfälle oder die Anzahl der Läsionsüberlappungen bedingt sind. Zum einen wirkte sich das Läsionsvolumen in der Regressionsanalyse nicht auf die Korrelation zwischen Troponinwertänderungen und Läsionslokalisierung aus. Zudem konnten exakte, voneinander klar zu unterscheidende Koordinaten der maximalen Läsionsüberlappungen und des signifikantesten Bildpunktes ermittelt werden.

In dieser Arbeit korrelierten das Läsionsvolumen und der NIHSS signifikant mit den relativen Troponinwertänderungen. Das Alter wirkt sich ebenso wie die Schwere und das Volumen eines Infarktes auf die Höhe des Troponinspiegels aus.^{11,12}

In Anbetracht dieser Erkenntnisse, wurde der Einfluss dieser Parameter in Regressionsanalysen zusammen mit den Troponinwertänderungen auf die Infarktlokalisierung untersucht. Um auszuschließen, dass die Zeitpunkte der Troponinentnahmen die untersuchte Korrelation beeinflussten, wurde die Zeit zwischen den Troponinentnahmen als weitere Kovariate einbezogen. Die Regressionsanalysen zeigten, wie bereits erwähnt, auch unter Berücksichtigung von NIHSS, Läsionsvolumen, Alter und Zeit zwischen den Troponinentnahmen weiterhin einen hochsignifikanten Zusammenhang der Troponinwertänderungen auf die Läsionslokalisierung im Bereich der dorsalen anterioren Insel.

Neben dem Zusammenhang zwischen bestimmten Infarktlokalisationen und autonomen Dysbalancen, ist darüber hinaus denkbar, dass die autonomen Konsequenzen nach einem AIS durch andere, in dieser Arbeit nicht berücksichtigte, Faktoren beeinflusst werden. Zu diesen zählen z.B. psychosozialer Stress¹²⁵ oder bestimmte Persönlichkeitstypen mit einer Neigung zu einer erhöhten sympathischen Aktivität^{65,122}.

4.6 Limitationen der Studie

Die Definierung der Infarktgebiete erfolgte manuell und wurde visuell kontrolliert. Abhängig von der gewählten Kontrastierungsstufe differierten die infarzierten Bereiche in Größe und Intensität. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Grenzen der Infarktzone voneinander abweichen würden, wenn die MRT-Bilder von verschiedenen Personen unabhängig voneinander oder der gleichen Person zum wiederholten Male bearbeitet worden wären. Zudem geben die diffusionsgewichteten MRT-Aufnahmen keine Auskunft über den tatsächlichen Funktionszustand der Zellen. Es besteht daher die Möglichkeit, dass sowohl Zellen, die noch funktionsfähig waren fälschlicherweise markiert wurden oder aber, dass funktionslose Zellen von der Markierung ausgespart blieben. In der vorliegenden Arbeit gab es viele große und zum umgebenden Gewebe nicht klar abgrenzbare Infarkte. Die höchste Fehlerwahrscheinlichkeit betrifft daher die Zellen im Randbereich der Infarkte. Die Ergebnisse unserer Arbeit veranschaulichen jedoch, dass die überlappenden Infarktgebiete den insulären Kortex großflächig abdecken. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die beschriebenen Fehlerquellen unsere Ergebnisse wesentlich beeinflussten.

Auch beim Prozess der Normalisierung und der Ausrichtung der Aufnahmen in einem standardisierten stereotaktischen Raum kann es zu Anpassungsfehlern kommen.⁹⁵ Das hier verwendete *cost function masking* diente der Reduzierung eines Normalisierungsfehlers.⁹⁵ Weitere Signalinhomogenitäten, die nicht dem akuten Infarktbereich zuzuschreiben waren, wurden nicht markiert. Daher ist nicht auszuschließen, dass z.B. chronische Infarkte¹⁰² den Normalisierungserfolg beeinflusst haben. Auf der einen Seite sollte zukünftig in Erwägung gezogen werden das Verfahren des *cost function masking* auch für alle in der DWI sichtbaren Läsionen anzuwenden. Auf der anderen Seite, wurden die normalisierten Bilder visuell kontrolliert. Deutliche Normalisierungsfehler wären somit entdeckt worden.⁹⁰ Um die Fehler der manuellen Infarktmarkierung und Normalisierung insgesamt gering zu halten, wurden die methodischen Prozesse von derselben Person bearbeitet und stets von dieser und einer weiteren kontrolliert.

Die Troponinmessungen fanden nicht bei allen Patienten im gleichen Zeitabstand zum Schlaganfallereignis statt. Es entzieht sich auch unserer Kenntnis von welchen individuellen Basistroponinwerten die jeweiligen Änderungen ausgingen. Zeitgleiche Troponinmessungen⁶⁷ und die Kenntnis der Basistroponinwerte wären hilfreich, um die Bedeutung der erhöhten Troponinwerte und jeweiligen Änderungen besser in den klinischen Gesamtkontext der Patienten

einordnen zu können. Auch ist über die zeitliche Dynamik der Troponinwerte beim Schlaganfall im Vergleich zu der beim Myokardinfarkt noch wenig bekannt.

Unsere Ergebnisse ergänzen das bisherige Verständnis der autonomen insulären Regulationsmechanismen. Diese Mechanismen, insbesondere unter Berücksichtigung der verschiedenen insulären Subregionen sind bisweilen noch unzureichend erforscht. Um ein besseres Verständnis für das autonome insuläre Netzwerk zu bekommen und die Rolle der dorsalen anterioren Insula in diesem gänzlich zu erfassen, bedarf es weiterer (prospektiver) Studien.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen eines akuten ischämischen Schlaganfalls werden häufig Troponinerhöhungen beobachtet. Die Mechanismen, die diesen Troponinerhöhungen nach einem AIS zugrunde liegen, sind noch nicht hinreichend verstanden. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel einen möglichen Zusammenhang von Schlaganfalllokalisationen und erhöhten Troponinspiegeln nachzuweisen.

In diese retrospektive Studie wurden 299 Patienten mit akuten ischämischen Schlaganfällen im vorderen Stromgebiet und (erhöhten) Troponinspiegeln eingeschlossen. Anhand von diffusionsgewichteten cMRT-Sequenzen wurden die akuten ischämischen Infarkte manuell markiert. Die erstellten Läsionsmaps wurden mitsamt der Originalaufnahmen um einen gemeinsamen Nullpunkt ausgerichtet, normalisiert und schließlich voxel-basiert ausgewertet. Die vorliegende Arbeit ist unseres Wissens nach die erste Studie, die mittels der Methodik des VLSM einen Zusammenhang zwischen einer Infarktlokalisation und erhöhten Troponinwerten bzw. ihren relativen Änderungen untersucht hat. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen den absoluten Troponinwerten und Infarktlokalisationen bei Patienten mit einem AIS festgestellt werden. Es wurde jedoch zum ersten Mal gezeigt, dass vorwiegend Infarkte im Bereich der rechten dorsalen anterioren Insel mit relativen Troponinwertänderungen und somit indirekt mit akuten myokardialen Schädigungen korrelieren. Dem zugrunde liegt mutmaßlich eine Abnahme der parasympathischen Aktivität und konsekutive Zunahme sympathischer Efferenzen, die in einer diffusen Myokardschädigung resultieren.

Diese Studie liefert neue Einblicke in die autonomen Konsequenzen akuter ischämischer Schlaganfälle im Bereich des insulären Kortex und lässt Rückschlüsse über die autonomen Einflüsse der verschiedenen Subregionen der Insula zu. Es bedarf weiterer Studien, die die unterschiedlichen Anteile der Insula hinsichtlich ihrer Einflüsse auf autonome und insbesondere kardiale Funktionsstörungen nach einem AIS untersuchen und somit unsere Erkenntnisse prüfen.

In Anbetracht des beobachteten Zusammenhangs zwischen dynamischen Troponinwertänderungen und früher Mortalität nach einem Schlaganfall sowie rechtsinsulären Schlaganfällen und einem ungünstigen Outcome,^{14,59} könnten die vorliegenden Ergebnisse in der klinischen Praxis der Identifikation von Patienten dienen, die einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind kardiale Komplikationen im Kontext eines Schlaganfalls zu erleiden. Es wäre somit in Erwägung zu ziehen, ob Infarkte im Bereich der rechten dorsalen anterioren Insel eine Implikation für das Ergreifen gezielter diagnostischer (z.B. eine intensivere kardiale Überwachung) oder therapeutischer Maßnahmen (z.B. die Gabe von Betablockern zur Hemmung der sympathischen

Aktivität oder die Gabe von Cholinesterase-Inhibitoren zur Steigerung der parasympathischen Aktivität) darstellen.^{22,23,65,126}

9 Literaturverzeichnis

1. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A. Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):656-660.
2. Statistisches Bundesamt. *Gesundheit - Todesursachen in Deutschland*. Wiesbaden; 2014.
3. World Health Organization. *The Top 10 Causes of Death Fact Sheet No. 310.*; 2014.
4. Murray CJL, Barber RM, Foreman KJ, Ozgoren AA, Abd-Allah F, Abera SF, Aboyans V, Abraham JP, Abubakar I, Abu-Raddad LJ, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, Ackerman IN, Ademi Z, Adou AK, Adsuar JC, Afshin A, Agardh EE, Alam SS, Alasfoor D, Albittar MI, Alegretti MA, Alemu ZA, Alfonso-Cristancho R, Alhabib S, Ali R, Alla F, Allebeck P, Almazroa MA, Alsharif U, Alvarez E, Alvis-Guzman N, Amare AT, Ameh EA, Amini H, Ammar W, Anderson HR, Anderson BO, Antonio CAT, Anwari P, Arnlöv J, Arsenijevic VSA, Artaman A, Asghar RJ, Assadi R, Atkins LS, Avila MA, Awuah B, Bachman VF, Badawi A, Bahit MC, Balakrishnan K, Banerjee A, Barker-Collo SL, Barquera S, Barregard L, Barrero LH, Basu A, Basu S, Basulaiman MO, Beardsley J, Bedi N, Beghi E, Bekele T, Bell ML, Benjet C, Bennett DA, Bensenor IM, Benzian H, Bernabé E, Bertozzi-Villa A, Beyene TJ, Bhala N, Bhalla A, Bhutta ZA, Bienhoff K, Bikbov B, Biryukov S, Blore JD, Blosser CD, Blyth FM, Bohensky MA, Bolliger IW, Başara BB, Bornstein NM, Bose D, Boufous S, Bourne RRA, Boyers LN, Brainin M, Brayne CE, Brazinova A, Breitborde NJK, Brenner H, Briggs AD, Brooks PM, Brown JC, Brugha TS, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *The Lancet*. 2015;386(10009):2145-2191.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després J-P, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation*. 2016;133(4):e38-e360.
6. Prosser J, MacGregor L, Lees KR, Diener H-C, Hacke W, Davis S. Predictors of Early Cardiac Morbidity and Mortality After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2007;38(8):2295-2302.

7. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *The Lancet Neurology*. 2010;9(1):105-118.
8. Scheitz JF, Nolte CH, Laufs U, Endres M. Application and Interpretation of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015;46(4):1132-1140.
9. Kallmunzer B, Breuer L, Kahl N, Bobinger T, Raaz-Schrauder D, Huttner HB, Schwab S, Kohrmann M. Serious Cardiac Arrhythmias After Stroke: Incidence, Time Course, and Predictors--A Systematic, Prospective Analysis. *Stroke*. 2012;43(11):2892-2897.
10. Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, Nagasawa H, Ohtani N, Kuwashiro T, Naritomi H, Minematsu K. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Annals of Neurology*. 2008;64(5):547-554.
11. Scheitz JF, Endres M, Mochmann H-C, Audebert HJ, Nolte CH. Frequency, determinants and outcome of elevated troponin in acute ischemic stroke patients. *International Journal of Cardiology*. 2012;157(2):239-242.
12. Jensen JK, Ueland T, Aukrust P, Antonsen L, Kristensen SR, Januzzi JL, Ravkilde J. Highly Sensitive Troponin T in Patients with Acute Ischemic Stroke. *European Neurology*. 2012;68(5):287-293.
13. Král M, Šaňák D, Veverka T, Hutýra M, Vindiš D, Kunčarová A, Bártková A, Dorňák T, Švábová M, Kubíčková V, Zapletalová J, Herzig R, Školoudík D. Troponin T in Acute Ischemic Stroke. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(1):117-121.
14. Scheitz JF, Mochmann H-C, Erdur H, Tütüncü S, Haeusler KG, Grittner U, Laufs U, Endres M, Nolte CH. 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. *International Journal of Cardiology*. 2014;177(3):886-893.
15. Faiz KW, Thommessen B, Einvik G, Brekke PH, Omland T, Rønning OM. Determinants of high sensitivity cardiac troponin T elevation in acute ischemic stroke. *BMC Neurology*. 2014;14(1):96.
16. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Melinosky C, Arsava EM, Ayata C, Zhu M, Schwamm LH, Sorensen AG. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology*. 2006;66(9):1325-1329.
17. Song H-S, Back J-H, Jin D-K, Chung P-W, Moon H-S, Suh B-C, Kim Y-B, Kim BM, Woo HY, Lee YT, Park K-Y. Cardiac Troponin T Elevation After Stroke: Relationships Between Elevated Serum Troponin T, Stroke Location, and Prognosis. *Journal of Clinical Neurology*. 2008;4(2):75.

18. Palma J-A, Benarroch EE. Neural control of the heart: Recent concepts and clinical correlations. *Neurology*. 2014;83(3):261-271.
19. Nagai M, Hoshida S, Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2010;4(4):174-182.
20. Beissner F, Meissner K, Bar K-J, Napadow V. The Autonomic Brain: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis for Central Processing of Autonomic Function. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(25):10503-10511. doi:10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013.
21. Ruiz Vargas E, Sörös P, Shoemaker JK, Hachinski V. Human cerebral circuitry related to cardiac control: A neuroimaging meta-analysis. *Annals of Neurology*. 2016;79(5):709-716.
22. Samuels MA. The Brain-Heart Connection. *Circulation*. 2007;116(1):77-84.
23. Ozdemir O, Hachinski V. Brain lateralization and sudden death: Its role in the neurogenic heart syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*. 2008;268(1-2):6-11.
24. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(3):959-969.
25. Takeda S, Yamashita A, Maeda K, Maéda Y. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca²⁺-saturated form. *Nature*. 2003;424(6944):35-41.
26. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van Der Wall EE, Bassand J-P, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J-L, Pais P, Mendis S, Zhu J-R, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki L-M, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Sechtem U, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction: Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal*. 2007;28(20):2525-2538.

27. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-2035.
28. de Lemos JA. Increasingly Sensitive Assays for Cardiac Troponins. *JAMA*. 2013;309(21):2262.
29. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, Zellweger C, Moehring B, Stallone F, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Mosimann T, Reiter M, Meller B, Freese M, Stelzig C, Klimmeck I, Voegelé J, Hartmann B, Rentsch K, Osswald S, Mueller C. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2014;35(34):2303-2311.
30. Korff S. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart*. 2006;92(7):987-993.
31. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical Validation of a High-Sensitivity Cardiac Troponin T Assay. *Clinical Chemistry*. 2010;56(2):254-261.
32. Wu AHB, Jaffe AS. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. *American Heart Journal*. 2008;155(2):208-214.
33. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, Fesmire FM, Geraci SA, Gersh BJ, Larsen GC, Kaul S, McKay CR, Philippides GJ, Weintraub WS, Harrington RA, Bhatt DL, Anderson JL, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Fisher JD, Garcia MJ, Gardner TJ, Gentile F, Gilson MF, Hernandez AF, Hlatky MA, Jacobs AK, Kaul S, Linderbaum JA, Moliterno DJ, Mukherjee D, Rosenson RS, Stein JH, Weitz HH, Wesley DJ. ACCF 2012 Expert Consensus Document on Practical Clinical Considerations in the Interpretation of Troponin Elevations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(23):2427-2463.
34. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of Troponin T Detected With a Highly Sensitive Assay and Cardiac Structure and Mortality Risk in the General Population. *JAMA*. 2010;304(22):2503.
35. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, Hoogeveen RC, Liu X, Astor BC, Mosley TH, Folsom AR, Heiss G, Coresh J, Ballantyne CM. Cardiac Troponin T Measured by a Highly Sensitive Assay Predicts Coronary Heart Disease, Heart Failure, and Mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2011;123(13):1367-1376.

36. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN. Prognostic Value of Very Low Plasma Concentrations of Troponin T in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2007;116(11):1242-1249.
37. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A Sensitive Cardiac Troponin T Assay in Stable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(26):2538-2547.
38. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *European Heart Journal*. 2011;32(4):404-411.
39. Mahajan VS, Jarolim P. How to Interpret Elevated Cardiac Troponin Levels. *Circulation*. 2011;124(21):2350-2354.
40. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.
41. James P. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *BMJ*. 2000;320(7248):1502-1504.
42. Jensen JK, Kristensen SR, Bak S, Atar D, Høilund-Carlsen PF, Mickley H. Frequency and Significance of Troponin T Elevation in Acute Ischemic Stroke. *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(1):108-112.
43. Kerr G, Ray G, Wu O, Stott DJ, Langhorne P. Elevated Troponin after Stroke: A Systematic Review. *Cerebrovascular Diseases*. 2009;28(3):220-226.
44. Faiz KW, Thommessen B, Einvik G, Omland T, Rønning OM. Prognostic Value of High-sensitivity Cardiac Troponin T in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(2):241-248.
45. Peddada K, Cruz-Flores S, Goldstein LB, Feen E, Kennedy KF, Heuring T, Stolker JM. Ischemic Stroke with Troponin Elevation: Patient Characteristics, Resource Utilization, and In-Hospital Outcomes. *Cerebrovascular Diseases*. 2016;42(3-4):213-223.
46. Etgen T, Baum H, Sander K, Sander D. Cardiac Troponins and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Acute Ischemic Stroke Do Not Relate to Clinical Prognosis. *Stroke*. 2005;36(2):270-275.

47. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ. Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;23(4):260-266.
48. Mochmann H-C, Scheitz JF, Petzold GC, Haeusler KG, Audebert HJ, Laufs U, Schneider C, Landmesser U, Werner N, Endres M, Witzembichler B, Nolte CH. Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients With Elevated Cardiac Troponin. *CLINICAL PERSPECTIVE*. *Circulation*. 2016;133(13):1264-1271.
49. Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews*. 1996;22(3):229-244.
50. Türe U, Yaşargil MG, Al-Mefty O, Yaşargil DCH. Arteries of the insula. *Journal of Neurosurgery*. 2000;92(4):676-687.
51. Oppenheimer S. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: *Clinical Autonomic Research*. 2006;16(1):6-11.
52. Sörös P, Hachinski V. Cardiovascular and neurological causes of sudden death after ischaemic stroke. *The Lancet Neurology*. 2012;11(2):179-188.
53. Oppenheimer S, Cechetto D. The Insular Cortex and the Regulation of Cardiac Function. *Comprehensive Physiology*. 2016;6(2):1081-1133.
54. Deen B, Pitskel NB, Pelphrey KA. Three Systems of Insular Functional Connectivity Identified with Cluster Analysis. *Cerebral Cortex*. 2011;21(7):1498-1506.
55. (Bud) Craig AD. How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10(1):59-70.
56. Meyer S, Strittmatter M, Fischer C, Georg T, Schmitz B. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. *Neuroreport*. 2004;15(2):357-361.
57. Walter U, Kolbaske S, Patejdl R, Steinhagen V, Abu-Mugheisib M, Grossmann A, Zingler C, Benecke R. Insular stroke is associated with acute sympathetic hyperactivation and immunodepression. *European Journal of Neurology*. 2013;20(1):153-159.
58. Christensen H. Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(2):269-271.
59. Abboud H, Berroir S, Labreuche J, Orjuela K, Amarenco P. Insular involvement in brain infarction increases risk for cardiac arrhythmia and death. *Annals of Neurology*. 2006;59(4):691-699.

60. Tokgozoglu SL, Batur MK, Topcuoglu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. Effects of Stroke Localization on Cardiac Autonomic Balance and Sudden Death. *Stroke*. 1999;30(7):1307-1311.
61. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Etgen T, Conrad B. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. *Neurology*. 2001;57(5):833-838.
62. Laowattana S, Zeger SL, Lima JAC, Goodman SN, Wittstein IS, Oppenheimer SM. Left insular stroke is associated with adverse cardiac outcome. *Neurology*. 2006;66(4):477-483.
63. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Prognostic Implications of Right-Sided Insular Damage, Cardiac Autonomic Derangement, and Arrhythmias After Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2005;36(8):1710-1715.
64. Hanne L, Brunecker P, Grittner U, Endres M, Villringer K, Fiebich JB, Ebinger M. Right insular infarction and mortality after ischaemic stroke. *European Journal of Neurology*. September 2016.
65. De Raedt S, De Vos A, De Keyser J. Autonomic dysfunction in acute ischemic stroke: An underexplored therapeutic area? *Journal of the Neurological Sciences*. 2015;348(1-2):24-34.
66. Christensen H, Johannesen HH, Christensen AF, Bendtzen K, Boysen G. Serum Cardiac Troponin I in Acute Stroke Is Related to Serum Cortisol and TNF- α . *Cerebrovascular Diseases*. 2004;18(3):194-199.
67. Rorden C, Karnath H, Bonilha L. Improving Lesion-Symptom Mapping. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2007;19(7):1081-1088.
68. Bates E, Wilson SM, Saygin AP, Dick F, Sereno MI, Knight RT, Dronkers NF. Voxel-based lesion–symptom mapping. *Nature Neuroscience*. 2003;6(5):448-450.
69. Henseler I, Regenbrecht F, Obrig H. Lesion correlates of patholingistic profiles in chronic aphasia: comparisons of syndrome-, modality- and symptom-level assessment. *Brain*. 2014;137(3):918-930.
70. Karnath H-O, Rennig J, Johannsen L, Rorden C. The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: a longitudinal study. *Brain*. 2011;134(3):903-912.
71. Preusser S, Thiel SD, Rook C, Roggenhofer E, Kosatschek A, Draganski B, Blankenburg F, Driver J, Villringer A, Pleger B. The perception of touch and the ventral somatosensory pathway. *Brain*. 2015;138(3):540-548.

72. Winder K, Seifert F, Ohnemus T, Sauer E-M, Kloska S, Dörfler A, Hilz MJ, Schwab S, Köhrmann M. Neuroanatomic correlates of poststroke hyperglycemia. *Annals of Neurology*. 2015;77(2):262-268.
73. Seifert F, Kallmünzer B, Gutjahr I, Breuer L, Winder K, Kaschka I, Kloska S, Doerfler A, Hilz M-J, Schwab S, Köhrmann M. Neuroanatomical correlates of severe cardiac arrhythmias in acute ischemic stroke. *Journal of Neurology*. 2015;262(5):1182-1190.
74. Rorden C, Fridriksson J, Karnath H-O. An evaluation of traditional and novel tools for lesion behavior mapping. *NeuroImage*. 2009;44(4):1355-1362.
75. Scheitz JF, Mochmann H-C, Nolte CH, Haeusler KG, Audebert HJ, Heuschmann PU, Laufs U, Witzenbichler B, Schultheiss H-P, Endres M. Troponin elevation in acute ischemic stroke (TRELAS) - protocol of a prospective observational trial. *BMC Neurology*. 2011;11(1):98.
76. Scheitz JF, Erdur H, Haeusler KG, Audebert HJ, Roser M, Laufs U, Endres M, Nolte CH. Insular Cortex Lesions, Cardiac Troponin, and Detection of Previously Unknown Atrial Fibrillation in Acute Ischemic Stroke: Insights From the Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke Study. *Stroke*. 2015;46(5):1196-1201.
77. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-870.
78. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Archives of Neurology*. 1989;46(6):660-662.
79. Levey AS. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(9):604.
80. White HD, Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS. Clinical implications of the Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Heart*. 2014;100(5):424-432.
81. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, Schramm P, Jüttler E, Oehler J, Hartmann M, Hähnel S, Knauth M, Hacke W, Sartor K. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33(9):2206-2210.
82. Merino JG, Warach S. Imaging of acute stroke. *Nature Reviews Neurology*. 2010;6(10):560-571.
83. Beauchamp NJ, Barker PB, Wang PY, VanZijl PCM. Imaging of Acute Cerebral Ischemia. *Radiology*. 1999;212(2):307-324.

84. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain. *Radiology*. 2000;217(2):331-345.
85. Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology*. 2000;12(4):191-200.
86. Rorden C. Chris Rorden's Neuropsychology Lab. <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/crn/>. Published 2016. Accessed July 27, 2016.
87. Rorden C. MRIcro web pages. <http://people.cas.sc.edu/rorden/mricro/index.html>. Published 2016. Accessed July 27, 2016.
88. Data Format Working Group (DFWG). 1.2 Introduction to NIFTI-1. In: *THE NIFTI-1 DATA FORMAT*. Data Format Working Group (DFWG); 2004:4.
89. Data Format Working Group (DFWG). NIFTI-1 Data Format — Neuroimaging Informatics Technology Initiative. <https://nifti.nih.gov/nifti-1>. Published 2007.
90. Rorden C, Bonilha L, Fridriksson J, Bender B, Karnath H-O. Age-specific CT and MRI templates for spatial normalization. *NeuroImage*. 2012;61(4):957-965.
91. Rorden C. Clinical Toolbox for SPM. <https://www.nitrc.org/projects/clinicaltbx/>. Published 2014. Accessed July 27, 2016.
92. Ashburner J, Barnes G, Chen C-C, Daunizeau J, Flandin G, Friston K, Kiebel S, Kilner J, Litvak V, Moran R, Maria WP, Klaas R, Gitelman SD, Henson R, Hutton C, Glauche V, Mattout J, Phillips C. *SPM8 Manual*. London: FIL Methods group; 2013.
93. Ashburner J. VBM Tutorial - Getting Started. In: *VBM Tutorial*. ; 2010.
94. Rorden C, Bonilha L, Fridriksson J, Bender B, Karnath H-O. *Normalization for Clinical Data*. 8/8/2014. Columbia, SC; 2014.
95. Brett M, Leff AP, Rorden C, Ashburner J. Spatial Normalization of Brain Images with Focal Lesions Using Cost Function Masking. *NeuroImage*. 2001;14(2):486-500.
96. Evans AC, Collins DL, Mills SR, Brown ED, Kelly RL, Peters TM. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In: *1993 IEEE Conference Record Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*. IEEE; 1993:1813-1817.
97. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *NeuroImage*. 2005;26(3):839-851.
98. Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. A Probabilistic Atlas of the Human Brain: Theory and Rationale for Its Development. *NeuroImage*. 1995;2(2):89-101.
99. Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, Woods R, Paus T, Simpson G, Pike B, Holmes C, Collins L, Thompson P, MacDonald D, Iacoboni M, Schormann T, Amunts K, Palomero-Gallagher N, Geyer S, Parsons L, Narr K, Kabani N, Goualher GL, Boomsma D, Cannon T, Kawashima R, Mazoyer B. A probabilistic atlas and reference

- system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2001;356(1412):1293-1322.
100. Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, Woods R, Paus T, Simpson G, Pike B, Holmes C, Collins L, Thompson P, MacDonald D, Iacoboni M, Schormann T, Amunts K, Palomero-Gallagher N, Geyer S, Parsons L, Narr K, Kabani N, Le Goualher G, Feidler J, Smith K, Boomsma D, Hulshoff Pol H, Cannon T, Kawashima R, Mazoyer B. A four-dimensional probabilistic atlas of the human brain. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2001;8(5):401-430.
 101. Crinion J, Ashburner J, Leff A, Brett M, Price C, Friston K. Spatial normalization of lesioned brains: Performance evaluation and impact on fMRI analyses. *NeuroImage*. 2007;37(3):866-875.
 102. Andersen SM, Rapcsak SZ, Beeson PM. Cost function masking during normalization of brains with focal lesions: Still a necessity? *NeuroImage*. 2010;53(1):78-84.
 103. Rorden C. Non-parametric mapping. <http://www.cabiatl.com/mricro/npm/>. Published 2016. Accessed July 27, 2016.
 104. Medina J, Kimberg DY, Chatterjee A, Coslett HB. Inappropriate usage of the Brunner–Munzel test in recent voxel-based lesion-symptom mapping studies. *Neuropsychologia*. 2010;48(1):341-343.
 105. Rudrauf D, Mehta S, Bruss J, Tranel D, Damasio H, Grabowski TJ. Thresholding lesion overlap difference maps: Application to category-related naming and recognition deficits. *NeuroImage*. 2008;41(3):970-984.
 106. Kimberg DY, Coslett HB, Schwartz MF. Power in Voxel-based Lesion-Symptom Mapping. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2007;19(7):1067-1080.
 107. Gläscher J, Tranel D, Paul LK, Rudrauf D, Rorden C, Hornaday A, Grabowski T, Damasio H, Adolphs R. Lesion Mapping of Cognitive Abilities Linked to Intelligence. *Neuron*. 2009;61(5):681-691.
 108. Rorden C. JISCMail - MRICRO Archivees - Re: power maps. <https://www.jiscmail.ac.uk/cgi-bin/webadmin?A2=MRICRO;5dd93efc.0805>. Published 2008. Accessed April 29, 2017.
 109. Bianca de Haan. JISCMail - MRICRO Archives - Re:power map, NPM. <https://www.jiscmail.ac.uk/cgi-bin/webadmin?A2=MRICRO;d9b53783.1407>. Published 2014. Accessed April 29, 2017.

110. Karnath H-O. The Anatomy of Spatial Neglect based on Voxelwise Statistical Analysis: A Study of 140 Patients. *Cerebral Cortex*. 2004;14(10):1164-1172.
111. Rorden C. NiiStat. <https://www.nitrc.org/projects/niistat/>. Published 2014. Accessed July 27, 2016.
112. Rorden C. MRIcron Index. <http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/index.html>. Published 2015. Accessed July 27, 2016.
113. Oppenheimer SM, Kedem G, Martin WM. Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans. *Clinical Autonomic Research*. 1996;6(3):131-140.
114. Rey V, Cereda C, Michel P. Recurrent asystolia in right middle cerebral artery infarct with predominant insular involvement. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;79(6):618-618.
115. Algra A, Gates PC, Fox AJ, Hachinski V, Barnett HJM. Side of Brain Infarction and Long-Term Risk of Sudden Death in Patients With Symptomatic Carotid Disease. *Stroke*. 2003;34(12):2871-2875.
116. King AB, Menon RS, Hachinski V, Cechetto DF. Human forebrain activation by visceral stimuli. *The Journal of Comparative Neurology*. 1999;413(4):572-582.
117. Cereda C, Ghika J, Maeder P, Bogousslavsky J. Strokes restricted to the insular cortex. *Neurology*. 2002;59(12):1950-1955.
118. Kodumuri N, Sebastian R, Davis C, Posner J, Kim EH, Tippett DC, Wright A, Hillis AE. The association of insular stroke with lesion volume. *NeuroImage: Clinical*. 2016;11:41-45.
119. Sander D, Klingelhöfer J. Changes of circadian blood pressure patterns and cardiovascular parameters indicate lateralization of sympathetic activation following hemispheric brain infarction. *Journal of Neurology*. 1995;242(5):313-318.
120. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Cardiac Autonomic Derangement and Arrhythmias in Right-Sided Stroke With Insular Involvement. *Stroke*. 2004;35(9):2094-2098.
121. Matsunaga M, Isowa T, Kimura K, Miyakoshi M, Kanayama N, Murakami H, Fukuyama S, Shinoda J, Yamada J, Konagaya T, Kaneko H, Ohira H. Associations among positive mood, brain, and cardiovascular activities in an affectively positive situation. *Brain Research*. 2009;1263:93-103.
122. Kamada T, Miyake S, Kumashiro M, Monou H, Inoue K. Power spectral analysis of heart rate variability in Type As and Type Bs during mental workload. *Psychosomatic Medicine*. 1992;54(4):462-470.

123. Sousa-Pinto B, Ferreira-Pinto MJ, Santos M, Leite-Moreira AF. Central nervous system circuits modified in heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Heart Failure Reviews*. 2014;19(6):759-779.
124. Wu O, Cloonan L, Mocking SJT, Bouts MJRJ, Copen WA, Cougo-Pinto PT, Fitzpatrick K, Kanakis A, Schaefer PW, Rosand J, Furie KL, Rost NS. Role of Acute Lesion Topography in Initial Ischemic Stroke Severity and Long-Term Functional Outcomes. *Stroke*. 2015;46(9):2438-2444.
125. Henderson KM, Clark CJ, Lewis TT, Aggarwal NT, Beck T, Guo H, Lunos S, Brearley A, Mendes de Leon CF, Evans DA, Everson-Rose SA. Psychosocial Distress and Stroke Risk in Older Adults. *Stroke*. 2013;44(2):367-372.
126. Cheshire WP, Saper CB. The insular cortex and cardiac response to stroke. *Neurology*. 2006;66(9):1296-1297.

6 Abkürzungsverzeichnis

AIS	akuter ischämischer Schlaganfall/ akute ischämische Schlaganfälle
ADC	Apparenter Diffusionskoeffizient
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cMRT	zerebrale Magnetresonanztomographie
CSB	Centrum für klinische Schlaganfallforschung Berlin
cT	cardiac troponin/ kardiales Troponin
cTnT	cardiac Troponin T/ kardiales Troponin T
cTnT-1	absolute Troponin-T-Werte der ersten Messung
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
DWI	diffusion weighted imaging
EKG	Elektrokardiogramm
FDR	False Discovery Rate
FWE	family-wise error
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HRV	Herzfrequenzvariabilität
hs	high sensitivity/ high-sensitive/ hochsensitiv
hs-cTnT	high-sensitive cardiac Troponin T/ hochsensitives kardiales Troponin T
KHK	koronare Herzkrankheit
MCA	Arteria cerebri media
MNI	Montreal Neurological Institute
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NifTi	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NPM	non-parametric mapping
NSTE-ACS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction/ Nicht-ST-Hebungsinfarkt
rel. Δ -hs-cTnT	relative(s) hochsensitive(s) Deltatroponin T/ Troponin-T-Wertänderung
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction/ ST-Hebungsinfarkt
TE	Echo time/ Echozeit
TIA	transiente ischämische Attacke
TR	Repetition time/ Repetitionszeit
VHF	Vorhofflimmern
VLSM	Voxel-based lesion-symptom mapping
WHO	World Health Organization

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neurogene Herzschädigung.....	8
Abbildung 2: Summen- und Powermaps der gesamten Studienpopulation.....	33
Abbildung 3: Ergebnisse des Brunner-Munzel Tests unter Einbeziehung der absoluten Troponinwerte der ersten Messung.....	34
Abbildung 4: Summen- und Powermaps der Teilpopulation.	35
Abbildung 5: Ergebnisse des Brunner-Munzel Tests unter Einbeziehung der relativen Troponinwertänderungen.....	36
Abbildung 6: Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen.	38
Abbildung 8: Zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse des VLSM.	40

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistiken der Gesamtpopulation (N = 299) unter Berücksichtigung des ersten Troponinwertes.....	27
Tabelle 2: Deskriptive Statistiken einer Teilpopulation (n = 228) unter Berücksichtigung der (relativen) Troponinwertänderungen.....	28
Tabelle 3: Spearman-Korrelationen unter Berücksichtigung des ersten Troponinwertes (hs-cTnT-1 (ng/l)) der Gesamtpopulation (N = 299).....	29
Tabelle 4: Vergleich mittlerer Ränge des ersten Troponinmesswertes zwischen Patienten mit und ohne Vorhofflimmern (strenge Manipulationskontrolle).....	30
Tabelle 5: Vergleich mittlerer Ränge des ersten Troponinmesswertes zwischen Patienten mit und ohne vorbekannter KHK (strenge Manipulationskontrolle).....	30
Tabelle 6: Vergleich mittlerer Ränge des ersten Troponinmesswertes zwischen männlichen und weiblichen Patienten (strenge Manipulationskontrolle).....	30
Tabelle 7: Spearman-Korrelationen einer Teilpopulation (n = 228) unter Berücksichtigung der (relativen) Troponin-T-Wertänderungen (rel. hs-cTnT-Wertänderungen (%)).....	31
Tabelle 8: Vergleich mittlerer Ränge der relativen Troponinwertänderungen zwischen Patienten mit und ohne Vorhofflimmern (strenge Manipulationskontrolle).....	32
Tabelle 9: Vergleich mittlerer Ränge der relativen Troponinwertänderungen zwischen Patienten mit und ohne vorbekannter KHK (strenge Manipulationskontrolle).....	32
Tabelle 10: Vergleich mittlerer Ränge der relativen Troponinwertänderungen zwischen männlichen und weiblichen Patienten (strenge Manipulationskontrolle).....	32

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kathrin Werner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Voxel-basierte MRT-Analyse des Zusammenhangs von Schlaganfalllokalisationen und einer Herzschädigung (gemessen anhand der Troponin-T-Serum-Konzentration)“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Kathrin Werner hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Krause, T., Werner, K., Fiebach, J. B., Villringer, K., Piper, S. K., Haeusler, K. G., Endres, M., Scheitz, J. F. and Nolte, C. H., Stroke in right dorsal anterior insular cortex Is related to myocardial injury. *Annals of Neurology*. 2017. (Impact Factor 9,638 in 2015)

Beitrag im Einzelnen: Konzeption und Design der Studie, Analyse und Auswertung klinischer Daten, cMRT-Bildanalyse und -auswertung, kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Unterschrift der Doktorandin

11 Lebenslauf

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

12 Publikationsliste

Krause, T., Werner, K., Fiebach, J. B., Villringer, K., Piper, S. K., Haeusler, K. G., Endres, M., Scheitz, J. F. and Nolte, C. H., Stroke in right dorsal anterior insular cortex Is related to myocardial injury. *Annals of Neurology*. 2017. (Impact Factor 9,638 in 2015)

13 Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Dr. Krause für die hervorragende Betreuung dieser Dissertation, die lehrreiche und interessante wissenschaftliche Zusammenarbeit und die stets bereitwillige und geduldige Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit danken. Des Weiteren gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Nolte. Die ehrliche Kommunikation, die enthusiastische wissenschaftliche Begleitung und die Schaffung optimaler Rahmenbedingungen verhalfen zu einem konstruktiven und zielgerichteten Gelingen dieser Arbeit.

Der gesamten Arbeitsgruppe für klinische Schlaganfallforschung des Campus Benjamin Franklin der Charité möchte ich für die tolle Arbeitsatmosphäre und einmalige Forschungserfahrung danken.

Ohne die Unterstützung und Zuversicht meiner Eltern wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ihnen bin ich zu tiefstem Dank verpflichtet.