

Aus dem
CharitéCentrum CC 15
Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
Direktor: Prof. Dr. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Der ischämische Schlaganfall in prospektiven Kohortenstudien

Risikofaktoren und Langzeitfolgen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Thomas Günter Gerhard Liman, MSc
geboren in Hannover

Eingereicht: April 2017

Dekan: Prof. Dr. med. Axel Pries

1. Gutachter/in: Prof. Dr. Manfred Kaps, Giessen

2. Gutachter/in: Prof. Dr. Hagen Huttner, Erlangen

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Epidemiologie des Schlaganfalls.....	1
1.2	Der ischämische Schlaganfall: Risikofaktoren und Prävention	2
1.3	Kardiovaskuläres Risiko nach Schlaganfall und Langzeifolgen.....	3
1.4	Fragestellung der Habilitationsschrift.....	5
2	EIGENE ARBEITEN	6
2.1	Veränderungen der kognitiven Funktion und Prädiktoren für kognitive Einschränkungen nach Schlaganfall (Originalarbeit 1).....	6
2.2	Einfluss von kognitiven Einschränkungen auf das Langzeit - Outcome nach Schlaganfall (Originalarbeit 2)	16
2.3	Prädiktion von vaskulärem Risiko nach Schlaganfall – „The Prospective Cohort Study with Incident Stroke Berlin“ (Originalarbeit 3).....	26
2.4	Knöchel-Arm-Index als Surrogatparameter für pAVK und Einfluss auf das Schlaganfallrezidivrisiko (Originalarbeit 4).....	33
2.5	Einfluss von Lipoprotein (a) auf das vaskuläre Risiko nach erstem ischämischen Schlaganfall (Originalarbeit 5)	41
2.6	Zeittrends der Schlaganfallinzidenz von ätiologischen Subtypen über 16 Jahre (Originalarbeit 6).....	50
3	DISKUSSION	58
3.1	Übersicht.....	58
3.2	Studien zum Verlauf und Langzeitfolgen von kognitiven Einschränkungen nach Schlaganfall.....	59
3.3	Studien zu Prädiktoren für Prognose und das vaskuläre Risiko nach Schlaganfall.....	61
3.4	Studie zu Zeittrends von Inzidenzen ätiologischer Subtypen des ischämischen Schlaganfall.....	63
4	ZUSAMMENFASSUNG	65
5	LISTE DER IN DIESER HABILITATIONSSCHRIFT EINBEZOGENEN PUBLIKATIONEN	67
6	LITERATURAGABEN	68
	DANKSAGUNG	76
	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	77

Abkürzungsverzeichnis

95 % CI	95 % Konfidenzintervall
ABI	Ankle-brachial-index
ESPro	Erlanger Schlaganfall Projekt
hs-CRP	High sensitivity c-reactive proteine
HR	Hazard Ratio
IQR	Interquartilrange
IMT	Intima-Media-Dicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MMST	Mini-Mental-Status Test
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SLSR	South London Stroke Registry
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
VCAM	Vascular cell adhesion molecule

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist gemäß der World Health Organisation definiert als „ein sich rasch entwickelndes Zeichen einer fokalen oder globalen Störung der zerebralen Funktion mit sich anschließenden Symptomen, die 24 Stunden oder länger andauern oder sogar zum Tode führen und für die es keine andere, offensichtlichere Ursache als eine vaskuläre gibt“ (Hantano et al., 1976).

Der Schlaganfall kann nach pathologischen Subtypen in einen ischämischen Schlaganfall, der auf der Grundlage eines Gefäßverschlusses entsteht und in einen hämorrhagischen Schlaganfall, der auf eine akute, intrazerebrale Blutung zurückzuführen ist, unterschieden werden.

In Deutschland ereignen sich basierend auf den verfügbaren epidemiologischen Daten ca. 260 000 Schlaganfälle pro Jahr, wobei der ischämische Schlaganfall mit ca. 85% am häufigsten ist. Drei Viertel hiervon sind erstmalige Ereignisse, 25 % sind Schlaganfallrezidive (Heuschmann et al., 2010). Aktuell stellt der Schlaganfall eine der häufigsten Todesursachen und die Hauptursache für eine bleibende Behinderung in Deutschland dar, wobei die Schlaganfallinzidenz und die Mortalitätsrate in Deutschland und anderen westlichen Industrieländern über die letzten zwei Dekaden eher abgenommen haben (Kominsky-Rabas et al., 2016, Busch et al., 2013).

Weltweit ist der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache und anders als in den westlichen Industrieländern wurde über die letzten 20 Jahre eine deutliche Zunahme der Inzidenz und Mortalität in den Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen verzeichnet. Nach wie vor erleiden weltweit mehr als 10 Millionen Menschen pro Jahr einen Schlaganfall (Donnan et al., 2008; Feigin et al., 2015)

Darüberhinaus zeigte die „Global Burden of Disease Study“ als eine der größten Longitudinalstudien mit Daten aus fast 200 Ländern, dass in den Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen 90 % der durch Schlaganfälle bedingten gesundheitlichen Folgeschäden (ausgedrückt in behinderungsfreien Lebensjahren, DALYs, disability-adjusted life years) auf potentiell beeinflussbare Risikofaktoren wie Tabakkonsum, arteriellen Bluthochdruck oder körperliche Inaktivität zurückzuführen sind (Feigin et al., 2014).

Weiterhin konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass fast 30 % der durch Schlaganfälle bedingten Folgeschäden mit einer erhöhten Umweltbelastung durch Luftverschmutzung assoziiert sind (Feigin et al., 2016).

Zusätzlich muss davon ausgegangen werden, dass aufgrund der demographischen Entwicklung mit einer deutlichen Alterung der Gesellschaft in den kommenden Jahrzehnten mit einer weiteren Zunahme der Schlaganfallinzidenz zu rechnen ist (Heuschmann et al., 2010).

1.2 Der ischämische Schlaganfall: Risikofaktoren und Prävention

Klassische Risikofaktoren sowohl für den ischämischen Schlaganfall als auch für andere vaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) sind potentiell beeinflussbare, modifizierbare Risikofaktoren wie arterieller Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Tabakkonsum, Übergewicht und körperliche Inaktivität. Dazu kommen Risikofaktoren, die nur eingeschränkt modifizierbar und zum Teil multifaktoriell bedingt sind wie zum Beispiel Alter, Diabetes mellitus, Gerinnungsstörungen oder Migräne mit Aura.

Die Fallkontrollstudie INTERSTROKE konnte bei 27 000 Patienten aus 32 Ländern weltweit den Zusammenhang zwischen modifizierbaren Risikofaktoren und erstmaligem Schlaganfall untersuchen (O'Donnell et al., 2016). Hier fand sich unabhängig von Alter und Geschlecht, dass 10 potenziell modifizierbare Risikofaktoren wie z.B. Bluthochdruck, körperliche Inaktivität, Alkoholkonsum zusammengenommen 90 % des populationsbezogenen, attributablen Schlaganfallrisikos ausmachen.

Weiterhin konnte eine skandinavische Registerstudie mit ca. 3000 Patienten zeigen, dass das Risiko eines rekurrenten Schlaganfalls ebenfalls mit der Anzahl der Risikofaktoren assoziiert ist und ansteigt. (Moerch-Rasmussen et al., 2016; Diener et al., 2016). Darüber hinaus fanden die Autoren, dass das Vorliegen einer kardialen Emboliequelle wie z.B. das Vorhofflimmern sowie auch das Vorhandensein von Mikro- oder Makroangiopathie insbesondere mit wiederholten Schlaganfallereignissen assoziiert waren.

Zusammenfassend verdeutlichen diese Studien die enorme Bedeutung einer konsequenten Behandlung von potentiell modifizierbaren Risikofaktoren nicht nur in der Primärprophylaxe, sondern auch in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls. Ziel von Therapieansätzen sollte es folglich sein, das Risiko sowohl eines ersten als auch eines rekurrenten Schlaganfalls zu senken. Diese Ansätze umfassen in erster Linie die Behandlung von vaskulären Risikofaktoren mit Hilfe von Medikamenten. Hier sind vorrangig der arterielle Bluthochdruck sowie der Diabetes mellitus zu nennen. Weiterhin kommen die medikamentöse Primär- und Sekundärprophylaxe von atherothrombotischen Ereignissen (Rothwell et al.; 2011) und bei Vorhofflimmern (Kirchhof et al., 2016) hinzu sowie gefäßchirurgische und

interventionelle Eingriffe zur Behandlung höhergradiger Stenosen der hirnversorgenden Gefäße insbesondere der Arteria carotis interna (Abbott et al.; 2015). Weitere Ansätze zielen auf eine Umstellung des Lebensstils ab. So können regelmäßige körperliche Aktivitäten das Schlaganfallrisiko um 20–30 % senken. Es wird angenommen, dass dieses über eine Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils geschieht wie z.B. durch Senkung des Blutdruckes und Verbesserung des Lipidstoffwechsels durch Sport (Gerischer et al.; 2015). Auch konnte in einer randomisierten Studie mit über 7000 Probanden gezeigt werden, dass eine mediterrane Diät mit einem hohen Anteil an Obst, Gemüse und Fisch mit einem geringeren Schlaganfallrisiko einhergeht (Estruch et al.; 2013).

Natürlich setzt jede Präventionmaßnahme mit dem Ziel eine Modifikation der Risikofaktoren in einer Bevölkerung zu erreichen voraus, dass auch ein Bewusstsein für die Relevanz der Risikofaktoren in Bezug auf z.B. das Schlaganfallrisiko in der Bevölkerung besteht (Donnan et al. 2008).

1.3 Kardiovaskuläres Risiko nach ischämischem Schlaganfall und Langzeifolgen

Das Risiko ein Schlaganfallrezidiv nach einem ersten Schlaganfallereignis zu erleiden, ist deutlich erhöht. So fanden sich in einem systematischen Review mit Metaanalyse Rezidivraten von fast 40 % über eine Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren (Mohan et al.; 2011) bei allerdings deutlicher Heterogenität und Varianz des kumulativen Rezidivrisikos zwischen den Studien. Heuschmann und Kollegen konnten im populationsbasierten Londoner Schlaganfallregister (South London Stroke Registry, SLSR) zeigen, dass die Schlaganfallrezidivrate nach zwei Jahren ca. 10 % und nach 8 Jahren ungefähr 20 % beträgt (Mohan et al.; 2009).

Auch das Risiko ein vaskuläres Ereignis wie z.B. einen Myokardinfarkt nach einem Schlaganfall zu erleiden ist deutlich erhöht. So lag das 5-Jahres-Risiko einen Herzinfarkt zu bekommen oder an einer vaskulären Ursache zu versterben in der Northern Manhattan Schlaganfallstudie bei 17,4 % nach einem ersten Schlaganfall (Dhamoon et al.; 2007). In einer Metaanalyse mit fast 47 300 Schlaganfallpatienten ohne kardiale Vorerkrankung fand sich ein Herzinfarkttrisiko von drei % innerhalb eines Jahres nach Schlaganfall. Im Gegensatz zur Vielzahl von Studien, die das Schlaganfallrisiko nach Herzinfarkt untersucht haben, liegen hier allerdings weniger Daten aus prospektiven Untersuchungen vor. Darüberhinaus sind existierende Prädiktionsmodelle von Prognose und Rezidiven mit Hilfe von einfachen klinischen Punktscores – anders als beim Myokardinfarkt - beim ischämischen Schlaganfall aktuell eher unzureichend, was sicherlich auch mit der heterogenen Ätiologie des Schlaganfalls zu erklären ist.

Darüberhinaus sind Folgeschäden wie Depression oder dementielle Entwicklung nach Schlaganfall häufige Komplikationen mit massiven Auswirkungen auf Lebensqualität und Alltagsfunktion der Patienten. So liegt das Demenzrisiko nach einer aktuellen Metaanalyse bei ca. 10 % bei Patienten nach erstem Schlaganfall und bei > 30 % bei wiederholten Schlaganfällen (Pendlebury et al.; 2009). Prädiktoren für die Entwicklung einer Demenz nach Schlaganfall sind neben den klassischen vaskulären Risikofaktoren wie Diabetes oder Bluthochdruck hier u.a. weibliches Geschlecht, niedriger Bildungsstand und Beteiligung des medialen Temporallappens.

Die Poststroke Depression (PSD) ist ebenfalls eine häufige, aber unterdiagnostizierte Folgeerkrankung und betrifft ca. ein Drittel aller Schlaganfallpatienten. Trotz der hohen Prävalenz der PSD besteht oft eine Unsicherheit was auslösende Risikofaktoren und optimale Therapiestrategien angeht (Towfighi et al.; 2016). Hier sind insbesondere drei Faktoren zu nennen, die mit dem Auftreten einer PSD assoziiert sind: die körperliche Beeinträchtigung, die Schlaganfallschwere sowie eine kognitive Beeinträchtigung nach Schlaganfall (Hackett et al.; 2005). Die PSD ist ausserdem ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität und Morbidität nach Schlaganfall (Towfighi et al.; 2017).

1.4 Fragestellung der Habilitationsschrift

Im Rahmen dieser Habilitationsschrift werden folgende Zielsetzungen und Fragestellungen bearbeitet:

- Untersuchung der Veränderungen von kognitiven Funktionen nach Schlaganfall und Darstellung von Prädiktoren für kognitive Verbesserung und Verschlechterung (Originalarbeit 1)
- Untersuchung des Einflusses von frühen kognitiven Störung auf den Behinderungsgrad und andere Gesundheitsfolgen bis zu 5 Jahren nach Schlaganfall (Originalarbeit 2)
- Darstellung des Studiendesign der prospektiven Berliner Schlaganfallkohorte zur Entwicklung eines Prädiktionsmodells für das vaskuläre Langzeitrisiko und erste Ergebnisse (Originalarbeit 3)
- Durchführung einer Metaanalyse und Untersuchung des Einflusses eines erniedrigten Knöchel-Arm-Indexes auf das Schlaganfallrezdivisiko (Originalarbeit 4)
- Untersuchung des Einflusses von Lipoprotein (a) auf das vaskuläre Risiko nach erstem ischämischen Schlaganfall (Originalarbeit 5)
- Darstellung von Zeittrends der Schlaganfallinzidenz von ätiologischen Subtypen über 16 Jahre (Originalarbeit 6)

2 Eigene Arbeiten

2.1 Veränderungen der kognitiven Funktion und Prädiktoren für kognitive Einschränkungen nach Schlaganfall (Originalarbeit 1)

Liman TG, Heuschmann PU, Endres M, Floel A, Schwab S, Kolominsky-Rabas PL. Changes in cognitive function over 3 years after first-ever stroke and predictors of cognitive impairment and long-term cognitive stability: the Erlangen Stroke Project. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31(4):291-9

<http://dx.doi.org/10.1159%2F000327358>

Kognitive Einschränkungen sind häufige Langzeitfolgen nach einem Schlaganfall, die oftmals nicht oder nur unzureichend erkannt und diagnostiziert werden. Der natürliche Verlauf der kognitiven Funktion nach erstem Schlaganfall über einen längeren Zeitraum sowie Faktoren für eine Erholung nach zunächst postischämischen, kognitiven Defiziten ist kaum untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurden Schlaganfallpatienten aus dem Erlanger Schlaganfall Projekt (ESPro) - einem populationbasierten Schlaganfallregister - auf Veränderung des kognitiven Status über einen Zeitraum von drei Jahren nach erstem Schlaganfall untersucht. Hierzu wurde jährlich die globale kognitive Funktion mit Hilfe des Mini Mental Status Test (MMST) untersucht und sowohl nach unabhängigen Faktoren für kognitive Defizite (definiert als MMST < 24) als auch für kognitive Stabilität nach Schlaganfall geschaut.

Zwischen Februar 1998 und Januar 2006 wurden 630 Patienten mit erstem Schlaganfall in die Studie eingeschlossen. Die Prävalenz von kognitiven Defiziten lag bei ca. 12 – 15 % im Verlauf von ein bis drei Jahren nach erstem Schlaganfallereignis. Schlaganfallschwere und Diabetes mellitus waren in multivariablen Analysen die Hauptprädiktoren für kognitive Einschränkung definiert als MMST < 24 nach drei Monaten. Die Prävalenz der Erholung von diesen kognitiven Einschränkungen drei Monate nach Schlaganfall lag bei 31 % über einen Zeitraum von drei Jahren und war invers mit Alter und Schlaganfallschwere assoziiert.

Wir konnten hiermit zeigen, dass in unserer Schlaganfallkohorte insbesondere höheres Alter und Schlaganfallschwere die kognitive Stabilität nach Schlaganfall gefährden.

2.2 Einfluss von kognitiven Einschränkungen auf das Langzeit - Outcome nach Schlaganfall (Originalarbeit 2)

Liman TG, Heuschmann PU, Endres M, Floel A, Schwab S, Kolominsky-Rabas PL. Impact of low mini-mental status on health outcome up to 5 years after stroke: the Erlangen Stroke Project. J Neurol. 2012 Jun;259(6):1125-30

<https://doi.org/10.1007/s00415-011-6312-6>

Kognitive Defizite sind häufige Komplikationen nach Schlaganfall und haben einen deutlichen Einfluss auf das Überleben und die Lebensqualität, wobei es kaum Langzeitdaten aus prospektiven, populationsbasierten Studien gibt.

In dieser Studie wurde untersucht, ob kognitive Einschränkungen nach Schlaganfall einen unabhängigen Einfluss auf verschiedene Aspekte der Gesundheit und Lebensqualität über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren nach erstem Schlaganfall haben.

Hierzu wurden Daten von 705 Patienten aus dem Erlanger Schlaganfall Projekt (eine laufende, populationsbasierte Schlaganfallstudie) analysiert und geschaut, ob kognitive Einschränkungen (definiert als ≤ 24 im Mini- Mental- Status Test , MMST) nach drei Monaten nach erstem Schlaganfall mit folgenden Gesundheits-Outcomes nach 12, 36 und 60 Monaten assoziiert sind:

- Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) gemessen mit Hilfe des Frenchay Activities Index
- Abhängigkeiten des täglichen Lebens (ADL) gemessen mit Hilfe des Barthel Index
- Depressive Symptome gemessen mit Hilfe der Zung Self Rating Depression Scale
- Institutionalisierung

Zusammengefasst konnten wir in einer multivariaten, logistischen Regressionsanalyse zeigen, dass Institutionalisierung und ein niedriger Grad von ADL und IADL mit kognitiven Defiziten über 5 Jahre nach Schlaganfall assoziiert sind.

Weiterhin konnten wir nachweisen, dass kognitive Defizite, höheres Alter und schwerere Schlaganfallsymptome gemessen drei Monate nach Schlaganfall einen

unabhängigen Einfluss auf einen niedrigen Gesundheitsstatus definiert als 0 - 15 Punkte im Frenchay Activities Index (IADL) bis 5 Jahren nach Schlaganfall haben. Diese Arbeit konnte weitere Evidenz erbringen, dass ein kognitives Screening nach Schlaganfall wichtig sein kann, um Patienten mit hohem Risiko für einen schlechten Langzeitverlauf zu identifizieren.

2.3 Prädiktion von vaskulärem Risiko nach Schlaganfall – „The Prospective Cohort Study with Incident Stroke Berlin“ (Originalarbeit 3)

Liman TG*, Zietemann V*, Wiedmann S, Jungehulsing GJ, Endres M, Wollenweber FA, Wellwood I; Dichgans M, Heuschmann PU. Prediction of vascular risk after stroke – protocol and pilot data of the Prospective Cohort with Incident Stroke (PROSCIS). Int J Stroke. 2013 Aug;8 (6):484-90

<https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00871.x>

In dieser Arbeit werden erste Ergebnisse sowie das Studiendesign der Schlaganfallstudie “The Prospective Cohort with Incident Stroke Berlin (PROSCIS-B)” vorgestellt.

Bei der prospektiven Schlaganfallkohorte PROSCIS-B handelt es sich um eine epidemiologische Beobachtungsstudie in der bei Patienten nach einem erstmaligen Schlaganfall das Langzeitrisiko vaskulärer Erkrankungen sowie der natürliche Verlauf schlaganfallassoziierter Komorbiditäten bis zu drei Jahre nach Erstereignis beobachtet sowie unabhängige Prädiktoren für deren Auftreten identifiziert werden sollen.

Hintergrund der Studie ist, dass das Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nach einem ersten Schlaganfall substantiell erhöht ist, aber nur wenige und für den klinischen Alltag unzureichende, prognostische Modelle für die individuelle Vorhersage des Rezidivrisikos zur Verfügung stehen.

Primäres Ziel dieser Studie ist es nun ein Prädiktionsmodell für einen kombinierten vaskulären Endpunkt aus Schlaganfallrezidiv, Myokardinfarkt und vaskulärem Tod bis drei Jahren nach erstem Schlaganfall zu entwickeln. Hierfür soll zunächst ein Basisscore mit den Hauptrisikofaktoren wie z.B. Vorhofflimmern und Bluthochdruck mit Hilfe der klinischen Daten erstellt werden.

Weiterhin sollen in einem erweiterten Risikoscore zusätzliche Faktoren wie blutbasierte Biomarker (z.B. Inflammationsmarker wie C-reaktives Protein, Endothelschädigungsmarker wie Vascular Cell Adhesion Molecule) und Ergebnisse der zerebralen Bildgebung ergänzt werden, die als „neuere“ Risikofaktoren gelten und helfen sollen, eine genauere und bessere Vorhersage des individuellen Risikos zu erzielen.

In einem weiteren Schritt soll die klinische Brauchbarkeit des entwickelten Risikoscores mit verschiedenen Methoden wie z.B. Reklassifizierungstabellen

überprüft werden.

Abschliessend soll der erweiterte Risikoscore in einer unabhängigen Schlaganfallkohorte validiert werden. Hierzu wurde im Zentrum für Demenz- und Schlaganfallforschung München eine Schlaganfallvalidierungskohorte mit gleichem Studiendesign (PROSCIS-M) aufgebaut.

2.4 Knöchel-Arm-Index als Surrogatparameter für periphere arterielle Verschlusskrankheit und Einfluss auf das Schlaganfallrezidivrisiko (Originalarbeit 4)

Hong JB*, Leonards CO*, Endres M, Siegerink B, **Liman TG.**

Ankle-Brachial Index and Recurrent Stroke Risk: Meta-Analysis.

Stroke. 2016 Feb;47(2):317-22

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011321>

Der Knöchel-Arm-Index (Ankle-brachial-index; ABI) ist ein einfach zu bestimmender und günstiger Surrogatmarker für Atherosklerose und wird zum Screening und zur Prognoseabschätzung bei peripherer arterielle Verschlusskrankheit eingesetzt. Der ABI ist definiert als der Quotient aus dem am Knöchel und dem am Arm gemessenen, systolischen Blutdruck. In mehreren Observationsstudien konnte gezeigt werden, dass ein niedriger ABI mit einem Quotient ≤ 0.9 sowohl mit dem kardiovaskulären Langzeitrisiko als auch mit einer höheren Rate an Schlaganfällen assoziiert ist. Weniger Daten liegen allerdings für die Risikoabschätzung eines Rezidivrisikos nach erstem Schlaganfall vor.

Ziel dieses systematischen Reviews mit Metaanalyse war es, den ABI als unabhängigen Prädiktor für kardiovaskuläres Risiko und Schlaganfallrezidivrisiko mit Hilfe der vorliegenden Literatur zu untersuchen.

Diese Studie wurde durchgeführt nach Kriterien der MOOSE (Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology) und PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) Empfehlungen.

Dazu wurden die Datenbanken Embase, MEDLINE und Pubmed nach prospektiven Kohortenstudien mit mindestens 12 Monate- Follow-UP durchsucht, die konsekutive Patienten mit Schlaganfall und/ oder transientser ischämischer Attacke eingeschlossen und eine ABI Messung bei der Baseline- Untersuchung durchgeführt haben.

Insgesamt wurden 11 Studien mit insgesamt 5374 Patienten aus 1596 Treffern der Datenbanksuche identifiziert, die die Einschlusskriterien erfüllten.

In der Metaanalyse mit den gepoolten, adjustierten Hazard Ratios (HR) fanden wir, dass ein niedriger ABI mit einem Quotienten ≤ 0.9 sowohl mit einem erhöhten Risiko für ein Schlaganfallrezidiv mit einer gepoolten HR 1,70 mit 95 % Konfidenzintervall (CI 95%) von 1,10 – 2,64 als auch mit einem erhöhten Risiko für einen kombinierten Endpunkt aus vaskulären Event oder vaskulärem Tod (HR 2,2; 95 % CI 1,67 - 2,97) assoziiert ist.

Zusammengefasst konnten wir in unserer Metaanalyse also zeigen, dass ein deutlicher und unabhängiger Zusammenhang zwischen einem niedrigem ABI und einem erhöhten Risiko für ein Schlaganfallrezidiv oder einem anderen vaskulären Ereignis bei Schlaganfallpatienten besteht, wie es auch schon in systematischen Reviews zur allgemeinen Bevölkerung und anderen vaskulären Patientenkollektiven beschrieben ist.

2.5 Einfluss von Lipoprotein (a) auf das vaskuläre Risiko nach erstem ischämischen Schlaganfall (Originalarbeit 5)

Lange K*, Nave AH*, **Liman TG**, Grittner U, Endres M, Ebinger M.

Lipoprotein(a) Levels and Recurrent Vascular Events After First Ischemic Stroke. Stroke. 2017;48:36-42

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

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von Lipoprotein (a) [Lp(a)] auf das vaskuläre Risiko bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall zu untersuchen.

Lp(a) ist ein low-density lipoprotein (LDL) ähnliches Lipoprotein, dessen pathogene Mechanismen neben pro-atherogenen und pro-inflammatorischen Eigenschaften derzeit noch nicht abschliessend geklärt sind.

Zahlreiche epidemiologische Studien konnten jedoch belegen, dass erhöhte Lp(a) Werte im Blut mit einem erhöhten Risiko von vaskulären Ereignissen in der Allgemeinbevölkerung assoziiert sind. Dieses erhöhte Risiko konnte konsistent und unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren auch für den ischämischen Schlaganfall nachgewiesen werden.

Da es allerdings keine Daten zum vaskulären Rezidivrisiko für erhöhte Lp(a)- Werte in Schlaganfallkohorten vorlagen, führten wir eine retrospektive Analyse aus Daten der prospektiven, laufenden Schlaganfallstudie „Cream&Sugar“ durch. Hierzu untersuchten wir bei 250 Patienten mit erstem ischämischen Schlaganfall, ob Schlaganfallpatienten mit einem erhöhten Lp(a) von > 30 mg/dl ein höheres Risiko haben, ein vaskuläres Rezidivereignis zu erleiden.

Wir benutzen in unseren Analysen ein Cox-Regressionsmodell und einen kombinierten klinischen Endpunkt aus ischämischem Schlaganfallrezidiv, transientscher ischämischer Attacke, Myokardinfarkt, nicht-elektiver coronarer Revaskularisierung oder kardiovaskulärem Tod innerhalb eines Jahres nach Schlaganfall.

Wir fanden bei Patienten mit erhöhten Lp(a) Werten eine vaskuläre Rezidivrate innerhalb eines Jahres von 16 % im Vergleich zu 7 % bei Patienten mit Lp(a) Werten < 30 mg/dl. Im adjustierten Cox-Regressionsmodell blieb dieser Effekt bestehen mit einer Hazard Ratio von 2,6 bei einem Konfidenzintervall von 1,2 bis 5,7.

Zusammenfassend konnten wir hier also zum ersten Mal nachweisen, dass auch in Schlaganfallkohorten ein erhöhter Lp(a)- Wert ein unabhängiger Risikofaktor für ein

erhöhtes vaskuläres Rezidivrisiko darstellt.

Da es sich in dieser Studie um eine kleine Kohorte mit Patienten mit hauptsächlich leichteren Schlaganfällen (NIHSS von 2 im Median bei Aufnahme) handelt, werden größerer Studien benötigt, um hieraus eine klinische Konsequenz wie z.B. Lp(a)-Bestimmung bei jedem Schlaganfall sowie gegebenenfalls ein therapeutisches Vorgehen bei erhöhten Werten abzuleiten.

2.6 Zeittrends der Schlaganfallinzidenz von ätiologischen Subtypen über 16 Jahre (Originararbeit 6)

Kolominsky-Rabas PL, Wiedmann S, Weingärtner M, Liman TG, Endres M, Schwab S, Buchfelder M, Heuschmann PU.

Time trends in incidence of pathological and etiological stroke subtypes during 16 years: the Erlangen Stroke Project.

Neuroepidemiology. 2015;44(1):24-9.

<https://doi.org/10.1159/000371353>

Das Erlanger Schlaganfall Projekt (ESPro) ist ein populationsbasiertes Schlaganfallregister und kann daher Zahlen zur Inzidenz, Mortalität und zum Versorgungsbedarf in einer definierten Studienpopulation repräsentativ für Deutschland liefern. Die Studienbevölkerung umfasst 105 164 Einwohner der Stadt Erlangen in Bayern. Alle Patienten mit erstem Schlaganfall wurden bis mindestens 10 Jahre nach Erstereignis nachverfolgt.

In dieser Studie untersuchten wir die Zeittrends von Subtypen des Schlaganfalls über 16 Jahre nach Erstereignis. Langzeitdaten aus populationsbasierten Studien zum Verlauf der Schlaganfallinzidenz und den zugrundeliegenden Pathomechanismen des Schlaganfalls sind äußerst wertvoll für gesundheitspolitische Entscheidungen, insbesondere um Hinweise zur Effektivität von Präventionsstrategien in der Bevölkerung zu bekommen.

Die ätiologische Einteilung des ischämischen Hirninfarktes erfolgte nach der Mechanismus- basierten Klassifikation der „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)“ Kriterien, die Hirninfarkte nach kardioembolischer, makroangiopathischer, mikroangiopathischer, kryptogener und anderer (wie z.B. Dissektion) Genese unterteilt. Pathologische Subtypen waren ischämischer Hirninfarkt, primäre intrakranielle Blutung und Subarachnoidalblutung.

Krude Inzidenzraten wurden berechnet für Altersgruppen, Geschlecht, pathologische und ätiologische Subtypen. Um Vergleiche anstellen zu können, wurden die Inzidenzrate über den Beobachtungszeitraum von 16 Jahren jeweils alle zwei Jahre mit der Ersterfassung (1995 - 1996) verglichen und „Incidence Rate Ratios (IRR)“ berechnet.

Zusammengefasst konnten wir zeigen, dass die Gesamtinzidenz des Schlaganfalls und insbesondere des ischämischen Hirninfarktes über den Beobachtungszeitraum von

16 Jahren signifikant abgenommen hat. In Bezug auf ätiologische Subtypen des ischämischen Hirninfarktes fanden sich in unseren Untersuchungen deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede. So kam es bei Männern zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz von makroangiopathischen Infarkten, die möglicherweise auf eine Abnahme der Arteriosklerose der grossen Gefäße zurückzuführen ist. Bei Frauen hingegen zeigte sich eine Zunahme der Inzidenzrate von mikroangiopathischen Infarkten, die pathophysiologisch durch Verschlüsse der kleinen, intrazerebralen Arterien entstehen. Hier stellt der arterielle Hypertonus neben dem Diabetes mellitus einen Hauptrisikofaktor dar. Diese Ergebnisse könnten auf einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Entwicklung von vaskulären Risikofaktoren über den besagten Beobachtungszeitraum in unserer Studienpopulation hinweisen.

3 Diskussion

3.1 Übersicht

Der Schlaganfall stellt ein weltweit grosses Problem der Gesundheitsversorgung dar mit nach wie vor hohen Mortalitäts- und Morbiditätsraten (Diener et al., 2016). Trotz sinkender Inzidenz - und Sterblichkeitsraten des Schlaganfalls in den westlichen Industrieländern ist in den Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen ein deutlicher Anstieg der Schlaganfallinzidenz und Mortalität zu verzeichnen (Feigin et al., 2016). Neben erhöhter Schlaganfallrate und -sterblichkeit läßt sich ein Hauptteil der durch Schlaganfälle bedingten gesundheitlichen Folgeschäden durch potentiell beeinflussbare Risikofaktoren wie Tabakkonsum, Bluthochdruck oder sportliche Inaktivität erklären (Feigin et al., 2014). Darüberhinaus spielt - neben gesundheitspolitischen Massnahmen mit dem Ziel einer Reduktion von potentiell beeinflussbaren Risikofaktoren in der Primärprävention - die Erforschung von „neueren“, nicht-klassischen Risikofaktoren und Prädiktoren für Prognose, Behinderung und vaskulärem Risiko nach stattgehabtem Schlaganfall eine wichtige Rolle in der Schlaganfallepidemiologie. Weiterhin sind die Folgeerkrankungen und Langzeitfolgen des Schlaganfalls, die maßgeblich die Lebensqualität beeinflussen wie z.B. kognitiver Abbau nach Schlaganfall oder die „Post Stroke Depression“ in den Fokus der epidemiologischen Forschung gerückt (Gorelick et al., 2011, Towfighi et al., 2017).

Alle dieser Habilitationsschrift zugrundeliegenden Studien und Analysen aus prospektiven Schlaganfallkohorten und –registern sollen dazu beitragen, das Wissen über den Verlauf und über Prädiktoren von Langzeitschäden nach Schlaganfall zu vertiefen und weitere Ergebnisse und Daten zu „neueren“, nicht- klassischen Risikofaktoren für das vaskuläre Risiko sowie Rezidivrisiko nach Schlaganfall zu erbringen.

Neben Untersuchung zu Langzeitveränderungen der kognitiven Funktion und ihren Prädiktoren (Liman et al.; 2011) nach Schlaganfall, führten wir Analysen durch, die den Einfluss von kognitiven Einschränkungen nach Schlaganfall auf den Gesundheitsstatus und die Lebensqualität bis 5 Jahre nach Schlaganfall untersuchten (Liman et al.; 2012). Weitere Untersuchungen analysierten den Einfluss von einem erniedrigten Knöchel-Arm-Index (Hong et al., 2016) sowie erhöhten Lipoprotein (a) Werten (Lange et al., 2017) auf das vaskuläre Langzeitrisiko und das Schlaganfallrezidivrisiko nach erstem Schlaganfall. Weiterhin entwickelten wir eine Kohortenstudie, die als primäres Ziel die Entwicklung eines Prädiktionsmodelles für

vaskuläres Langzeitrisiko nach Schlaganfall hat und stellten erste Ergebnisse vor (Liman et al., 2013). Zusätzlich untersuchten wir die Veränderungen und Zeittrends von ätiologischen Subtypen des Schlaganfalls über 16 Jahre nach Erstereignis (Kolominsky-Rabas et al., 2016).

3.2 Studien zum Verlauf und Langzeitfolgen von kognitiven Einschränkungen nach Schlaganfall

Kognitive Störungen und die Entwicklung einer „Post Stroke Demenz“ sind deutlich erhöht nach Schlaganfall und mit Tod und Behinderung assoziiert (Oksala et al., 2009). Daten aus bisherigen Studien zu kognitiven Defiziten nach Schlaganfall weisen eine deutliche Heterogenität auf mit Unterschieden der Prävalenzraten zwischen 6 % und 60 % (Tatemichi et al., 1994, Pendlebury et al., 2009). Dies ist sicherlich zu einem großen Teil den unterschiedlichen Messinstrumenten und Patientenkollektiven geschuldet (Rasquin et al., 2005). Eine Metaanalyse geht nach Adjustierung für Case-Mix und Methodik von einer Prävalenz von ca. 10 % einer neu aufgetretenen „Post-Stroke Demenz“ nach erstem und einer deutlich erhöhten Rate bis über 30 % aller Patienten nach multiplen Hirninfarkten aus (Pendlebury et al., 2009). In unseren Analysen von Langzeitdaten des Erlanger Schlaganfallregisters (ESPro) fanden wir Häufigkeiten von kognitiven Defiziten (MMSE < 24) von bis zu 15 % bis drei Jahre nach Schlaganfall (Liman et al., 2011). Im Vergleich zu anderen populationsbasierten Schlaganfallstudien wie z.B. dem South London Schlaganfallregister (SLSR) mit einer Häufigkeit von MMSE < 24 von über 30 % sind diese Prävalenzraten eher gering. Ursachen hierfür sind am ehesten die heterogenen Bevölkerungen von Erlangen (Mittelfranken) und Südlondon mit deutlichen Unterschieden in Ethnizität, Schulbildung und sozioökonomischer Status, der nachgewiesenermaßen einen gravierenden Einfluss auf das Auftreten und das Ausmass von kognitiven Defiziten hat (Patel et al., 2002; Cox et al. 2006). Unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von kognitiven Defiziten definiert als MMSE < 24 nach Schlaganfall waren in unseren Analysen höheres Alter, Schlaganfallschwere und Diabetes mellitus (Liman et al., 2011). Dieses deckt sich weitgehend mit anderen Studien, die eine Assoziation von Schlaganfallschwere, Alter und Diabetes Mellitus mit einer Post-Stroke Demenz beschrieben haben (Tatemichi et al, 1993, Leys et al. 2005).

Während Prädiktoren für eine kognitive Verschlechterung nach Schlaganfall gut untersucht sind, gibt es fast keine Daten zu Faktoren, die mit einer kognitiven Erholung nach Schlaganfall assoziiert sind. Wir konnten zum ersten Mal zeigen, dass kognitive Erholung über drei Jahre nach Schlaganfall bei ca. einem Drittel der Patienten auftritt, bei denen anfänglich kognitive Defizite mit MMSE < 24 bis drei

Monate nach Schlaganfall bestanden hatten. Wichtige Einflussfaktoren waren jüngeres Alter und ein leichter Behinderungsgrad durch den Schlaganfall (Liman et al., 2011). In diversen Studien mit kleineren Schlaganfallkohorten und mehrfachen neuropsychologischen Testungen sind Häufigkeiten der kognitiven Verbesserung nach Schlaganfall beschrieben worden, die sich mit unseren Ergebnissen decken. So berichtete eine Studie über Erholungsraten von fast 40 % nach initialen leichten kognitiven Defiziten über zwei Jahre nach Schlaganfall (del Ser et al., 2005). Desmond et al. beschreiben eine kognitive Langzeiterholung bei über 12 % in einer Kohorte mit 151 Schlaganfallpatienten für die kognitiven Domänen Gedächtnis, Orientierung und Aufmerksamkeit, aber kaum Verbesserungen in Sprache und Abstraktion (Desmond et al., 1996)

Kognitive Defizite haben nachweislich einen deutlichen Einfluss auf die Lebensqualität nach Schlaganfall (Oksala et al., 2009). Godefroy et al. konnten zeigen, dass ein Bildungs-adjustierter Mini Mental Status Test von ≤ 24 ($MMSE \leq 24_{adj}$) eine exzellente Diskriminierung zwischen kognitiv eingeschränkten und kognitiv gesunden Patienten nach Schlaganfall darstellt (Godefroy et al, 2010). In weiteren Analysen des ESPro Schlaganfallregisters fanden wir, dass ein $MMSE \leq 24_{adj}$ noch bis 5 Jahre nach Schlaganfall bei ca. 15 % alle Patienten vorhanden ist (Liman et al., 2012). Weiterhin konnten wir zeigen, dass ein $MMSE \leq 24_{adj}$ mit einem niedrigeren Gesundheits-Outcome über 5 Jahre nach Schlaganfall assoziiert ist mit Hilfe von folgenden Messinstrumenten und Skalen: 1) Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL, Frenchay Activities Index, 2) Abhängigkeiten des täglichen Lebens (ADL, Barthel Index), 3) depressive Symptome (Zung Self Rating Depression Scale) und 4) Institutionalisierung. Assoziationen zwischen kognitiven Defiziten und schlechtem Outcome, niedriger Lebensqualität, höherer Mortalität und Institutionalisierung sind bereits mehrfach beschrieben nach Schlaganfall (Appelros et al., 2007; Dhamoon et al., 2010; Oksala et al., 2009). Wir konnten hier jedoch zum erstem Mal aufzeigen, dass ein $MMSE \leq 24_{adj}$ gemessen bis 3 Monate nach erstem Schlaganfall unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Gesundheits-Outcome über 5 Jahre nach Schlaganfall darstellt, gemessen als Frenchay Activities Index ($FAI < 15$), der ein valides und reliables Messinstrument für Schlaganfall-spezifische Lebensqualität und funktionelles Outcome darstellt (Schuling et al, 1993; Buck et al, 2000). Dieser prognostische Wert von kognitiven Defiziten nach Schlaganfall wird von einer weiteren Studie unterstützt, die mit Hilfe einer detaillierten neuropsychologischen Testung eine Kohorte von 490 Schlaganfallpatienten über 5 Jahre untersucht hat (Narasimhalu et al; 2011). Die Autoren fanden, dass kognitive Defizite nach drei Monate nach Schlaganfall, die noch nicht die Kriterien einer Demenz erfüllten,

Schwere der Behinderung, das vaskuläre Risiko und Überleben vorhersagen können. Ein klinisch brauchbares Prädiktionsmodell für das Auftreten einer Post-Stroke Demenz gibt aktuell zwar noch nicht, aber eine multizentrische Studie hierfür ist in der Rekrutierungsphase (Wollenweber et al., 2014).

3.3 Studien zu Prädiktoren für Prognose und das vaskuläre Risiko nach Schlaganfall

Das Langzeitrisiko für vaskuläre Ereignisse wie Schlaganfallrezidive oder Myokardinfarkte ist nach einem ersten Schlaganfall substantiell erhöht mit z.B. einem kumulative Schlaganfallrezidivrisiko von bis zu 25 % nach 10 Jahren (Mohan et al., 2009). Aktuell gibt es allerdings nur wenige und für den klinischen Alltag unzureichende Prädiktionsmodelle zur individuellen Vorhersage des vaskulären Langzeitrisikos nach Schlaganfall mit AUC Werten unter 0,7 wie z.B. prognostische Punktescores wie das Stroke Prognostic Instrument II (SPI-II) oder der Essener Stroke Risk Score (ESRS) (Kernan et al., 2000; Weimar et al., 2010). Die „Prospective Cohort with Incident Stroke Study (PROSCIS)“ hat zum primären Ziel ein Prädiktionsmodell für das Langzeitrisiko nach Schlaganfall im Sinne eines einfachen Risikopunktescores zu entwickeln (Liman et al. 2013). Einige etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren sind in existierenden Prädiktionsmodellen unterrepräsentiert. Vorhofflimmern als ein unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfallrezidive zu allen Zeitpunkten nach Schlaganfall ist z.B. in mehr als der Hälfte aller existierender Prädiktionsmodelle nicht enthalten (Mohan et al., 2009; Winjoud et al., 2010). Weiterhin wurden die ätiologischen Schlaganfallsubtypen in etablierten Risikoscores nicht berücksichtigt, obwohl die spezifischen Subtypen wie lakunär oder kardioembolisch deutliche Unterschiede in der Häufigkeit von Schlaganfallrezidiven aufweisen (Kolominsky-Rabas et al., 2001). Hier ist also Potential für eine Verbesserung von zukünftigen Prädiktionsmodellen des vaskulären Langzeitrisikos nach Schlaganfall anzunehmen. Um dieses zu erreichen wurde im Studiendesign der PROSCIS Studie besonders Wert auf eine genaue Basisdatenerhebung der etablierten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankung wie z.B. pAVK, Vorhofflimmern mit zusätzlichen Untersuchungsmethoden wie Intima-Media-Dicke und Knöchel-Arm-Index sowie detaillierter EKG und Echokardiographie Untersuchungen gelegt. Weiterhin wurden potentiell prädiktive Biomarkern für u.a. Inflammation (z.B. hs-CRP) und Endothelschäden (z.B. VCAM) bestimmt und sollen in die Modelle einfließen. Ausserdem wurde eine Validierungskohorte am Institut für Demenz und Schlaganfallforschung München mit identischem Studiendesign und Rekrutierungsziel von n = 850 aufgebaut (Liman et al., 2013).

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist als wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor in einigen existierenden Prädiktionsmodellen mit einfachen, klinisch einsetzbaren Punktescores wie z.B. dem ESRS enthalten (Weimar et al.; 2009). Ein niedriger Knöchel-Arm-Index (Ankle-brachial-index; ABI mit ≤ 0.9 als cut-off) ist ein schnell zu messender, kostengünstiger, nicht-invasiv durchzuführender Indikator für eine pAVK und die Last einer generalisierten Atherosklerose (Dachun et al., 2010). Mehrere Studien konnten zeigen, dass in Schlaganfallkohorten eine sehr hohe Prävalenz von multiterritorialen vaskulären Erkrankungen im Sinne einer generalisierten Arteriosklerose vorhanden ist und diese einen massiven Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko haben insbesondere auf die „vaskuläre“ Mortalität (Banerjee et al., 2010). Es ist jedoch unklar, inwieweit ein niedriger ABI ≤ 0.9 ein nützlicher Marker zur Bestimmung des Schlaganfallrezidivrisikos ist. Einige Studien konnten zeigen, dass ein niedriger ABI mit wiederholten Schlaganfällen assoziiert ist (Busch et al., 2009; Sen et al., 2009), andere fanden kein erhöhtes Rezidivrisiko; (Tziomalos et al., 2014; Milionis et al., 2013). In einem systematischen Review mit Metaanalyse und strikten Einschluss- und Ausschlusskriterien (u.a. keine selektierten Kohorten wie z.B. nur Patienten mit Vorhofflimmern, Nachuntersuchung mindestens 12 Monate nach Schlaganfall) konnten wir zeigen, dass ein niedriger ABI sowohl ein unabhängiger Prädiktor für ein Schlaganfallrezidiv ist mit einer Hazard Ratio von 1,7 (95 % CI 1,1 – 2,6), als auch für das vaskuläre Risiko (vaskuläres Ereignis oder vaskulärer Tod) mit einer Hazard Ratio von 2,2 (95 % CI 1,6 – 2,6). Wir identifizierten hierfür 11 Studien mit insgesamt 5374 Patienten, die wir dann einer Metaregression zur Errechnung von gepoolten adjustierten Hazard Ratios zuführen konnten (Hong et al., 2016). Ähnliche Ergebnisse konnte eine Metaanalyse aufzeigen, die 4 relevante Studien gepoolt hat, um den Einfluss von einem ABI auf das Schlaganfallrisiko nach erstem Schlaganfall zu untersuchen. Hier fand sich, dass Patienten mit einem ABI < 0.9 ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko von 2,3 (95 % CI 2,0 – 2,7) haben (Sander et al., 2012). Zusammenfassend ist ein niedriger ABI mit einem deutlich erhöhten vaskulären Langzeitrisiko assoziiert und könnte genutzt werden, um Schlaganfallpatienten mit hohem vaskulären Risiko zu identifizieren und möglicherweise effektiveren Sekundärpräventionstrategien zuzuführen.

Wichtigste Massnahme in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall ist die Kontrolle etablierter modifizierbarer Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und Dyslipidämie. Die Rolle von Lipoprotein (a) in der Pathophysiologie von Herz-Kreislauf-erkrankungen wurde bisher intensiv erforscht und Studien konnten Lp(a) als einen ursächlichen Risikofaktor für eine KHK identifizieren, der sogar bei Implementierung in prognostische Modelle zu

einer Verbesserung der vaskulärer Risikoprädiktion führt kann (Kamstrup et al., 2009; Kamstrup et al., 2013). Die Emerging Risk Factors Collaboration konnte in einer Metaanalyse aus 36 prospektiven Studien und insgesamt 126 634 Teilnehmern aufzeigen, dass - obwohl nur schwach mit konventionellen Risikofaktoren korreliert – erhöhte Lp(a) Werte mit einem erhöhten Risiko für erste Herzinfarkte, vaskulärem Herztod, und ischämischem Schlaganfall einhergehen (Erqou et al., 2009). Nave et al. konnten in einer kürzlich erschienenen Metaanalyse zu Lp(a) und Schlaganfallrisiko 20 Studien mit insgesamt 90 904 Teilnehmern und insgesamt 5029 Schlaganfallereignissen identifizieren und fanden eine gepoolte OR von 1,4 (95 % CI 1,3 – 1,6) für Fallkontrollstudien und ein RR von 1,3 (95 % CI 1,1 – 1,6) für prospektive Kohortenstudien für hohe versus niedrige Lp(a)-Werte. Ein weiteres interessantes Ergebnis war, dass insbesondere bei den juvenilen Schlaganfällen unter 55 Jahren, dieses Risiko im Vergleich zu den älteren deutlich erhöht ist (Nave et al., 2015). Im Gegensatz hierzu gibt es allerdings kaum Studien, die den Einfluss von Lp(a) auf das vaskuläre Risiko und das Schlaganfallrezidivrisiko nach einem ersten ischämischen Schlaganfall untersucht haben. Wir fanden nun in einer Subgruppenanalyse der Berliner Cream&Sugar Studie, dass in einer Schlaganfallkohorte von 250 Patienten diejenigen mit erhöhtem Lp(a) Wert häufiger ein kombiniertes vaskuläres Ereignis nach einem Jahr (bestehend aus ischämischen Schlaganfall, TIA, Myokardinfarkt, nicht-elektiver koronarer Revaskularisation oder kardiovaskulärem Tod) hatten als solche mit normalen Werten (16 % vs 7 %). Dieses erhöhte Risiko eines vaskulären Rezidivs war nach Adjustierung für mögliche Konfounder mit einer HR von 2,6 (95 % CI 1,2 – 5,6, p=0.02) noch signifikant (Lange et al., 2017). Da es sich allerdings um eine sehr kleine Kohorte mit niedriger Schlaganfallsschwere (NIHSS Median 2, IQR 1-4) handelt, ist weitere Evidenz von größeren Studien notwendig, um Lp(a) als unabhängigen Risikofaktor für ein Schlaganfallrezidiv zu etablieren.

3.4 Studie zu Zeitrends von Inzidenzen ätiologischer Subtypen des ischämischen Schlaganfalls

Aufgrund der alternden Gesellschaft ist zu erwarten, dass bei gleichbleibenden oder nur leicht sinkenden alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten die absolute Anzahl von Schlaganfallpatienten in den nächsten Dekaden deutlich steigen wird (Heuschmann et al., 2010). Nach Hochrechnungen der WHO ist zu vermuten, dass die Häufigkeit erstmaliger Schlaganfälle von 1,1 Millionen im Jahre 2000 auf 1,5 Millionen bis zum Jahre 2025 ansteigt (Truelsen et al., 2006). Eine schwedische Projektionsstudie konnte aufzeigen, dass die Schlaganfallhäufigkeit deutlich gesenkt werden kann, wenn effektive Präventionsmassnahmen sowohl der Primär- als auch der Sekundärprävention in der Bevölkerung angewendet werden (Hallström et al.

2008). Dem Monitoring von Zeittrends der Inzidenzen kommt daher eine große gesundheitspolitische Bedeutung zu. Insbesondere das Beobachten der Trends der Inzidenzen von ätiologischen Subtypen des ischämischen Schlaganfalls ist hier von gesundheitspolitischem Interesse, da Rückschlüsse auf Veränderungen der zugrundeliegenden Pathomechanismen und Risikofaktoren in der Bevölkerung gezogen werden können wie z.B. Vorhofflimmern und Arteriosklerose. Darüberhinaus liefern diese Daten Informationen über die Effektivität von gegebenenfalls durchgeführten Präventionsmassnahmen (Yin et al., 2014). Insgesamt zeigen populationsbasierte Studien eine Abnahme der altersadjustierten Schlaganfallinzidenzrate über die letzten vier Dekaden in den westlichen Industrieländern (Feigin et al., 2009, Heuschmann et al., 2008). Weltweit ist allerdings eine deutliche Zunahme von Schlaganfallinzidenz und Mortalität in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen zu verzeichnen (Feigin et al., 2015). Zu den Zeittrends der Inzidenzen von ätiologischen Subtypen (z.B. nach der TOAST Klassifikation) des ischämischen Schlaganfalls liegen derzeit kaum aktuellere Studien vor. In unseren Analysen der ESPro Daten von 3243 registrierten Patienten mit erstem Schlaganfall fanden wir analog zu anderen populationsbasierten Studien aus den westlichen Industrieländern eine Abnahme der altersadjustierten Schlaganfallgesamtinzidenz von 1995 bis 2010 insbesondere bei Männern. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass es zu einer Reduktion der Inzidenzrate von makroangiopathischen Schlaganfällen bei Männern und zu einem Anstieg von mikroangiopathischen Schlaganfällen bei Frauen im o.g. Beobachtungszeitraum kam (Kolominsky-Rabas et al., 2015). Verbesserte Primärprävention wie z.B. vermehrte medikamentöse Therapie mit Statinen in der Allgemeinbevölkerung sowie ein insgesamt gesünderer Lebensstil bei Männern mit geringerem Anteil von Rauchern in unserer Population könnten für diese Reduktion von makroangiopathischen Schlaganfällen über die letzten zwei Dekaden eine Rolle spielen (Prugger et al., 2012; de Looze et al., 2013). Die höhere Inzidenzrate von mikroangiopathischen Schlaganfällen bei Frauen könnte durch einen Anstieg der Häufigkeiten von Risikofaktoren dieses Subtypes wie z.B. Diabetes mellitus und Bluthochdruck erklärt werden. Letzterer ist relevant häufiger in einer älteren Bevölkerung zu finden. Die Lebenserwartung ist in unserer Population über den beobachteten Zeitraum deutlich gestiegen bei einer insgesamt gleichbleibenden Prävalenzrate in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland (Diederichs et al., 2014). Eine wichtig zu erwähnende Limitation, die man bei der Beurteilung der Ergebnisse zu den ätiologischen Subtypen sicherlich berücksichtigen muss ist, dass die Verfügbarkeit und Genauigkeit neurologischer Diagnostik wie z.B. zerebrale Bildgebung und der extra- sowie intrakraniellen Gefäßdarstellung in den letzten zwei Dekaden deutlich gestiegen ist. Dieses wirkt sich natürlich auf die von uns verwendete, Mechanismus-

basierte Klassifikation des ätiologischen Subtypes nach den TOAST Kriterien aus.

4 Zusammenfassung

Der Schlaganfall stellt nach wie vor ein gravierendes Problem in der weltweiten Gesundheitsversorgung dar mit hoher Mortalitäts- und Morbiditätsrate.

Alle dieser Habilitationsschrift zugrundeliegenden prospektiven Schlaganfallstudien sollen dazu beitragen, das Wissen über den Verlauf und Prädiktoren von Langzeitschäden nach Schlaganfall zu vertiefen und weitere Prädiktoren zu identifizieren, die für das vaskuläre Risiko sowie Rezidivrisiko nach Schlaganfall prognostisch relevant sind.

Mit Hilfe des Erlanger Schlaganfallregisters (ESPro), einer populationsbasierten, prospektiven Studie mit ersten Schlaganfällen, untersuchten wir den natürlichen Verlauf der kognitiven Funktion nach Schlaganfall. Wir konnten zeigen, dass ca. 15% ein kognitives Defizit bis zu drei Jahre nach Schlaganfall aufweisen, sich aber auch ein Drittel der Patienten mit anfänglich kognitiven Defiziten wieder erholen und diese kognitive Verbesserung mit jüngerem Alter und einem leichteren Behinderungsgrad nach Schlaganfall assoziiert ist.

Weiterhin fanden wir, dass kognitive Defizite nach Schlaganfall einen deutlichen Einfluss auf Lebensqualität, Depression, Alltagskompetenz und Behinderung bis 5 Jahre nach Schlaganfall haben und kognitive Defizite bis drei Monate nach Ereignis unabhängig eine reduzierte Lebensqualität gemessen mit dem Frenchay Activity Index über einen langen Zeitraum bis 5 Jahre nach Schlaganfall vorhersagen können.

Da das Langzeitrisiko eines Rezidivs nach Schlaganfall stark erhöht ist, es aber derzeit an für den klinischen Alltag geeigneten prognostischen Modellen mangelt, entwickelten wir das Studiendesign der „Prospective Cohort with Incident Stroke Study (PROSCIS)“. PROSCIS hat zum primären Ziel, ein Prädiktionsmodell für das Langzeitrisiko nach Schlaganfall im Sinne eines einfachen Risikopunktescores zu entwickeln. Hierzu wurde eine detaillierte Erfassung und Dokumentation der individuellen vaskulären Risikofaktoren implementiert sowie zusätzliche Untersuchungen wie z.B. Messung des Knöchel-Arm-Indexes und der Intima-Media-Dicke durchgeführt.

Die pAVK ist als wichtiger vaskulärer Risikofaktor in vielen existierenden Prognosemodellen für kardiovaskuläre Erkrankungen enthalten und ein guter Indikator für die Last einer generalisierten Arteriosklerose. Wir fanden in einem systematischen Review mit Metaanalyse von 11 ausgewählten prospektiven Schlaganfallkohorten, dass der Knöchel-Arm-Index als Surrogatmarker für eine

pAVK ein guter, unabhängiger Langzeitprädiktor sowohl für das vaskuläre Risiko und für den vaskulären Tod als auch für ein Schlaganfallrezidiv darstellt.

Im Rahmen der prospektiven Schlaganfallstudie „Cream and Sugar“ untersuchten wir den Einfluss von Lipoprotein (a) auf das kardiovaskuläre Risiko. Die Rolle von Lp(a) in der Pathophysiologie vor und nach Schlaganfall ist nicht klar. Wir fanden nun in einer Subgruppenanalyse, dass in einer Schlaganfallkohorte von 250 Patienten diejenigen mit erhöhten Lp(a) Werten häufiger ein vaskuläres Ereignis nach einem Jahr (bestehend aus ischämischen Schlaganfall, TIA, Myokardinfarkt, nicht-elektiver koronarer Revaskularisation oder kardiovaskulärem Tod) hatten. Dieses erhöhte Risiko für ein vaskuläres Rezidiv war nach Adjustierung für mögliche Konfounder noch deutlich signifikant.

Weiterhin untersuchten wir mit Hilfe des Erlanger Schlaganfallregister (ESPro) die Veränderungen der Inzidenzen von ätiologischen und pathologischen Subtypen des Schlaganfalls über die letzten zwei Dekaden. Zeittrends zu Inzidenzen von ätiologischen Subtypen können zum Monitoring der Wirksamkeit von Primär- und Sekundärpräventionsmaßnahmen genommen werden. Wir konnten anhand von Inzidenzraten zu den ätiologischen Subtypen über 16 Jahre mit Hilfe der ESPro Daten zeigen, dass bei 3243 Patienten mit erstem Schlaganfall die altersadjustierten Schlaganfallgesamtinzidenz insbesondere bei den Männern abgenommen hat. Zusätzlich fanden wir, dass es u.a. zu einer Reduktion der Inzidenzrate von makroangiopathischen Schlaganfällen bei Männern im o.g. Beobachtungszeitraum kam. Wir schlussfolgerten, dass dieses auf eine Veränderung des Lebensstils und auf eine verbesserte Primär- bzw. Sekundärprävention z.B. durch weniger Rauchen in der Gesellschaft sowie vermehrter Einsatz von medikamentösen Therapie wie z.B. Statinen zurückzuführen sein könnte.

Schwerpunkte zukünftiger klinisch- epidemiologischer Studien werden sicherlich die weitere Erforschung von neueren, prognostisch relevanten Risikofaktoren zur Verbesserung der Risikoprädiktion sowie die Erforschung des natürlichen Verlaufs und der Prädiktoren für das Auftreten von Schlaganfall assoziierten Folgeerkrankungen sein, die deutlich die Lebensqualität nach Schlaganfall beeinflussen wie z.B. die Post Stroke Depression oder die Demenz nach Schlaganfall.

5 Liste der in dieser Habilitationsschrift einbezogenen Publikationen

1. **Liman TG**, Heuschmann PU, Endres M, Floel A, Schwab S, Kolominsky-Rabas PL. Changes in cognitive function over 3 years after first-ever stroke and predictors of cognitive impairment and long-term cognitive stability: the Erlangen Stroke Project. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(4):291-9
2. **Liman TG**, Heuschmann PU, Endres M, Floel A, Schwab S, Kolominsky-Rabas PL. Impact of low mini-mental status on health outcome up to 5 years after stroke: the Erlangen Stroke Project. *J Neurol*. 2012 Jun; 259(6):1125-30
3. **Liman TG**, Zietemann V, Wiedmann S, Jungehulsing GJ, Endres M, Wollenweber FA, Wellwood I; Dichgans M, Heuschmann PU. Prediction of vascular risk after stroke – protocol and pilot data of the Prospective Cohort with Incident Stroke (PROSCIS). *Int J Stroke*. 2013 Aug;8 (6):484-90
4. Hong JB, Leonards CO, Endres M, Siegerink B, **Liman TG**. Ankle-Brachial Index and Recurrent Stroke Risk: Meta-Analysis. *Stroke*. 2016 Feb;47(2):317-22
5. Lange K, Nave AH, **Liman TG**, Grittner U, Endres M, Ebinger M. Lipoprotein(a) Levels and Recurrent Vascular Events After First Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017;48:36-42
6. Kolominsky-Rabas PL, Wiedmann S, Weingärtner M, **Liman TG**, Endres M, Schwab S, Buchfelder M, Heuschmann PU. Time trends in incidence of pathological and etiological stroke subtypes during 16 years: the Erlangen Stroke Project. *Neuroepidemiology*. 2015;44(1):24-9.

6 Literaturangaben

- Abbott, Anne L., Kosmas I. Paraskevas, Stavros K. Kakkos, Jonathan Golledge, Hans-Henning Eckstein, Larry J. Diaz-Sandoval, Longxing Cao, et al. 2015. "Systematic Review of Guidelines for the Management of Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 46 (11): 3288–3301.
- Appelros, Peter. 2007. "Characteristics of the Frenchay Activities Index One Year after a Stroke: A Population-Based Study." *Disability and Rehabilitation* 29 (10): 785–90.
- Banerjee, A., F. G. Fowkes, and P. M. Rothwell. 2010. "Associations between Peripheral Artery Disease and Ischemic Stroke." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*. Stroke. 2010;41:2102-2107
- Buck, D., A. Jacoby, A. Massey, and G. Ford. 2000. "Evaluation of Measures Used to Assess Quality of Life after Stroke." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 31 (8): 2004–10.
- Busch, Markus A., Katrin Lutz, Jens-Eric Röhl, Bruno Neuner, and Florian Masuhr. 2009. "Low Ankle-Brachial Index Predicts Cardiovascular Risk after Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 40 (12): 3700–3705.
- Busch, M. A., A. Schienkiewitz, E. Nowossadeck, and A. Gößwald. 2013. "[Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]." *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6): 656–60.
- Cox, Anna M., Christopher McKeivitt, Anthony G. Rudd, and Charles D. A. Wolfe. 2006. "Socioeconomic Status and Stroke." *Lancet Neurology* 5 (2): 181–88.
- Desmond, D. W., J. T. Moroney, M. Sano, and Y. Stern. 1996. "Recovery of Cognitive Function after Stroke." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 27 (10): 1798–1803.
- Dhamoon, Mandip S., Wanling Tai, Bernadette Boden-Albala, Tanja Rundek, Myunghee C. Paik, Ralph L. Sacco, and Mitchell S. V. Elkind. 2007. "Risk of Myocardial Infarction or Vascular Death After First Ischemic Stroke." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 38 (6). American Heart Association, Inc.: 1752–58.
- Dhamoon, M. S., Y. P. Moon, M. C. Paik, B. Boden-Albala, T. Rundek, R. L. Sacco, and M. S. V. Elkind. 2010. "Quality of Life Declines after First Ischemic Stroke. The Northern Manhattan Study." *Neurology* 75 (4): 328–34.
- Diederichs, Claudia, and Hannelore Neuhauser. 2014. "Regional Variations in

- Hypertension Prevalence and Management in Germany: Results from the German Health Interview and Examination Survey (DEGS1).” *Journal of Hypertension* 32 (7): 1405–13.
- Diener, H. C., M. Dichgans, B. Frank, C. Gerloff, M. Grond, C. Kleinschnitz, J. Röther, G. Thomalla, and C. Weimar. 2016. “Neues beim Schlaganfall.” *Aktuelle Neurologie* 43 (10): 624–43.
- Donnan, Geoffrey A., Marc Fisher, Malcolm Macleod, and Stephen M. Davis. 2008. “Stroke.” *The Lancet* 371 (9624): 1612–23.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sebat Erqou, Stephen Kaptoge, Philip L. Perry, Emanuele Di Angelantonio, Alexander Thompson, Ian R. White, et al. 2009. “Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality.” *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 302 (4): 412–23.
- Feigin, Valery L., Mohammad H. Forouzanfar, Rita Krishnamurthi, George A. Mensah, Myles Connor, Derrick A. Bennett, Andrew E. Moran, et al. 2014. “Global and Regional Burden of Stroke during 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010.” *The Lancet* 383 (9913): 245–54.
- Feigin, Valery L., Rita V. Krishnamurthi, Priya Parmar, Bo Norrving, George A. Mensah, Derrick A. Bennett, Suzanne Barker-Collo, et al. 2015. “Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study.” *Neuroepidemiology* 45 (3): 161–76.
- Feigin, Valery L., Carlene M. M. Lawes, Derrick A. Bennett, Suzanne L. Barker-Collo, and Varsha Parag. 2009. “Worldwide Stroke Incidence and Early Case Fatality Reported in 56 Population-Based Studies: A Systematic Review.” *Lancet Neurology* 8 (4): 355–69.
- Feigin, Valery L., Gregory A. Roth, Mohsen Naghavi, Priya Parmar, Rita Krishnamurthi, Sumeet Chugh, George A. Mensah, et al. 2016. “Global Burden of Stroke and Risk Factors in 188 Countries, during 1990–2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.” *Lancet Neurology* 15 (9). Elsevier: 913–24.
- Gerischer, L. M., A. Flöel, and M. Endres. 2015. “Schlaganfall--Lifestyle Und Umwelt.” *Der Nervenarzt* 86 (8). Springer: 947–53.
- Godefroy, Olivier, Andreas Fickl, Martine Roussel, Caroline Auribault, Jean Marc Bugnicourt, Chantal Lamy, Sandrine Canaple, and Gil Petitnicolas. 2011. “Is the Montreal Cognitive Assessment Superior to the Mini-Mental State Examination to Detect Poststroke Cognitive Impairment? A Study with Neuropsychological

- Evaluation.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 42 (6): 1712–16.
- Gorelick, Philip B., Angelo Scuteri, Sandra E. Black, Charles DeCarli, Steven M. Greenberg, Costantino Iadecola, Lenore J. Launer, et al. 2011. “Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 42 (9). American Heart Association, Inc.: 2672–2713.
- Gunnoo, Trishna, Nazeeha Hasan, Muhammad Saleem Khan, Julia Slark, Paul Bentley, and Pankaj Sharma. 2016. “Quantifying the Risk of Heart Disease Following Acute Ischaemic Stroke: A Meta-Analysis of over 50,000 Participants.” *BMJ Open*. 2016 Jan 20;6(1).
- Hackett, M. L., and C. S. Anderson. 2005. “Predictors of Depression after Stroke: A Systematic Review of Observational Studies.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 36 (10): 2296–2301.
- Hallström, Björn, Ann-Cathrin Jönsson, Christina Nerbrand, Bo Norrving, and Arne Lindgren. 2008. “Stroke Incidence and Survival in the Beginning of the 21st Century in Southern Sweden: Comparisons with the Late 20th Century and Projections into the Future.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 39 (1): 10–15.
- Hatano, S. 1976. “Experience from a Multicentre Stroke Register: A Preliminary Report.” *Bulletin of the World Health Organization* 54 (5): 541–53.
- Heuschmann, Peter U., Andy P. Grieve, Andre Michael Toschke, Anthony G. Rudd, and Charles D. A. Wolfe. 2008. “Ethnic Group Disparities in 10-Year Trends in Stroke Incidence and Vascular Risk Factors.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 39 (8). American Heart Association, Inc.: 2204–10.
- Heuschmann, P. U., O. Busse, M. Wagner, M. Endres, A. Villringer, J. Röther, P. L. Kolominsky-Rabas, K. Berger. 2010. “Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland.” *Aktuelle Neurologie* 37 (07): 333–40.
- Hong, Ja Bin, Christopher O. Leonards, Matthias Endres, Bob Siegerink, and Thomas G. Liman. 2016. “Ankle-Brachial Index and Recurrent Stroke Risk: Meta-Analysis.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 47 (2): 317–22.
- Kamstrup, Pia R., Anne Tybjærg-Hansen, and Børge G. Nordestgaard. 2013. “Extreme Lipoprotein(a) Levels and Improved Cardiovascular Risk Prediction.” *Journal of the American College of Cardiology* 61 (11): 1146–56.
- Kamstrup, Pia R., Anne Tybjaerg-Hansen, Rolf Steffensen, and Børge G. Nordestgaard. 2009. “Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction.” *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 301 (22): 2331–

- Kernan, Walter N., Catherine M. Viscoli, Lawrence M. Brass, Robert W. Makuch, Philip M. Sarrel, Robin S. Roberts, Michael Gent, et al. 2000. "The Stroke Prognosis Instrument II (SPI-II)." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 31 (2). American Heart Association, Inc.: 456–62.
- Kirchhof, P., S. Benussi, and D. Kotecha. 2016. "2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS." *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962.
- Kolominsky-Rabas, Peter L., Silke Wiedmann, Michael Weingärtner, Thomas G. Liman, Matthias Endres, Stefan Schwab, Michael Buchfelder, and Peter U. Heuschmann. 2015. "Time Trends in Incidence of Pathological and Etiological Stroke Subtypes during 16 Years: The Erlangen Stroke Project." *Neuroepidemiology* 44 (1): 24–29.
- Kolominsky-Rabas, P. L., M. Weber, O. Gefeller, B. Neundoerfer, and P. U. Heuschmann. 2001. "Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes according to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 32 (12): 2735–40.
- Lange, Kristin S., Alexander H. Nave, Thomas G. Liman, Ulrike Grittner, Matthias Endres, and Martin Ebinger. 2017. "Lipoprotein(a) Levels and Recurrent Vascular Events After First Ischemic Stroke." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 48 (1): 36–42.
- Leys, Didier, Hilde Hénon, Marie-Anne Mackowiak-Cordoliani, and Florence Pasquier. 2005. "Poststroke Dementia." *Lancet Neurology* 4 (11): 752–59.
- Liman, T. G., P. U. Heuschmann, M. Endres, A. Flöel, S. Schwab, and P. L. Kolominsky-Rabas. 2011. "Changes in Cognitive Function over 3 Years after First-Ever Stroke and Predictors of Cognitive Impairment and Long-Term Cognitive Stability: The Erlangen Stroke Project." *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 31 (4): 291–99.
- Liman, T. G., P. U. Heuschmann, M. Endres, A. Flöel, S. Schwab, and P. L. Kolominsky-Rabas. 2012. "Impact of Low Mini-Mental Status on Health Outcome up to 5 Years after Stroke: The Erlangen Stroke Project." *Journal of Neurology* 259 (6): 1125–30.
- Looze, M. de, T. ter Bogt, and A. Hublet. 2013. "Trends in Educational Differences in Adolescent Daily Smoking across Europe, 2002–10." *Eur J Public Health*. 2013 Oct;23(5):846-52.
- Milionis, H., A. Vemmou, G. Ntaios, K. Makaritsis, E. Koroboki, V. Papavasileiou, P. Savvari, K. Spengos, M. Elisaf, and K. Vemmos. 2013. "Ankle-Brachial Index Long-Term Outcome after First-Ever Ischaemic Stroke." *European Journal of Neurology*:

- The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies 20 (11): 1471–78.
- Moersch-Rasmussen, A., A. Nacu, U. Waje-Andreassen, L. Thomassen, and H. Naess. 2016. “Recurrent Ischemic Stroke Is Associated with the Burden of Risk Factors.” *Acta Neurologica Scandinavica* 133 (4): 289–94.
- Mohan, Keerthi M., Charles D. A. Wolfe, Anthony G. Rudd, Peter U. Heuschmann, Peter L. Kolominsky-Rabas, and Andrew P. Grieve. 2011. “Risk and Cumulative Risk of Stroke Recurrence.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 42 (5). American Heart Association, Inc.: 1489–94.
- Mohan, K. M., S. L. Crichton, A. P. Grieve, A. G. Rudd, C. D. A. Wolfe, and P. U. Heuschmann. 2009. “Frequency and Predictors for the Risk of Stroke Recurrence up to 10 Years after Stroke: The South London Stroke Register.” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 80 (9): 1012–18.
- Narasimhalu, Kaavya, Sandy Ang, Deidre Anne De Silva, Meng-Cheong Wong, Hui-Meng Chang, Kee-Seng Chia, Alexander P. Auchus, and Christopher P. Chen. 2011. “The Prognostic Effects of Poststroke Cognitive Impairment No Dementia and Domain-Specific Cognitive Impairments in Nondisabled Ischemic Stroke Patients.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 42 (4): 883–88.
- Nave, Alexander H., Kristin S. Lange, Christopher O. Leonards, Bob Siegerink, Wolfram Doehner, Ulf Landmesser, Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Matthias Endres, and Martin Ebinger. 2015. “Lipoprotein (a) as a Risk Factor for Ischemic Stroke: A Meta-Analysis.” *Atherosclerosis* 242 (2): 496–503.
- O’Donnell, Martin J., Siu Lim Chin, Sumathy Rangarajan, Denis Xavier, Lisheng Liu, Hongye Zhang, Purnima Rao-Melacini, et al. 2016. “Global and Regional Effects of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Acute Stroke in 32 Countries (INTERSTROKE): A Case-Control Study.” *The Lancet* 388 (10046): 761–75.
- Oksala, N. K. J., H. Jokinen, S. Melkas, A. Oksala, T. Pohjasvaara, M. Hietanen, R. Vataja, M. Kaste, P. J. Karhunen, and T. Erkinjuntti. 2009. “Cognitive Impairment Predicts Poststroke Death in Long-Term Follow-Up.” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 80 (11): 1230–35.
- Patel, Mehool D., Catherine Coshall, Anthony G. Rudd, and Charles D. A. Wolfe. 2002. “Cognitive Impairment after Stroke: Clinical Determinants and Its Associations with Long-Term Stroke Outcomes.” *Journal of the American Geriatrics Society* 50 (4): 700–706.
- Pendlebury, Sarah T., and Peter M. Rothwell. 2009. “Prevalence, Incidence, and Factors

- Associated with Pre-Stroke and Post-Stroke Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Lancet Neurology* 8 (11): 1006–18.
- Prugger, Christof, Jan Heidrich, Jürgen Wellmann, Ralf Dittrich, Stefan-Martin Brand, Ralph Telgmann, Günter Breithardt, et al. 2012. “Trends in Cardiovascular Risk Factors among Patients with Coronary Heart Disease: Results from the EUROASPIRE I, II, and III Surveys in the Münster Region.” *Deutsches Arzteblatt International* 109 (17): 303–10.
- Rasquin, S. M. C., J. Lodder, and F. R. J. Verhey. 2005. “The Effect of Different Diagnostic Criteria on the Prevalence and Incidence of Post-Stroke Dementia.” *Neuroepidemiology* 24 (4): 189–95.
- Rothwell, Peter M., Ale Algra, and Pierre Amarenco. 2011. “Medical Treatment in Acute and Long-Term Secondary Prevention after Transient Ischaemic Attack and Ischaemic Stroke.” *The Lancet* 377 (9778): 1681–92.
- Sander, D., H. Poppert, K. Sander, and T. Etgen. 2012. “The Role of Intima-Media-Thickness, Ankle-Brachial-Index and Inflammatory Biochemical Parameters for Stroke Risk Prediction: A Systematic Review.” *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 19 (4): 544–e36.
- Schuling, J., R. de Haan, M. Limburg, and K. H. Groenier. 1993. “The Frenchay Activities Index. Assessment of Functional Status in Stroke Patients.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 24 (8): 1173–77.
- Sen, Souvik, Donald R. Lynch Jr, Effie Kaltsas, Jennifer Simmons, Walter A. Tan, Jongyeol Kim, James Beck, and Wayne Rosamond. 2009. “Association of Asymptomatic Peripheral Arterial Disease with Vascular Events in Patients with Stroke or Transient Ischemic Attack.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 40 (11): 3472–77.
- Ser, Teodoro del, Raquel Barba, Maria M. Morin, Julio Domingo, Carlos Cemillan, Margarita Pondal, and Jose Vivancos. 2005. “Evolution of Cognitive Impairment after Stroke and Risk Factors for Delayed Progression.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 36 (12): 2670–75.
- Tatemichi, T. K., D. W. Desmond, M. Paik, M. Figueroa, T. I. Gropen, Y. Stern, M. Sano, R. Remien, J. B. Williams, and J. P. Mohr. 1993. “Clinical Determinants of Dementia Related to Stroke.” *Annals of Neurology* 33 (6): 568–75.
- Tatemichi, T. K., D. W. Desmond, Y. Stern, M. Paik, M. Sano, and E. Bagiella. 1994. “Cognitive Impairment after Stroke: Frequency, Patterns, and Relationship to Functional Abilities.” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 57 (2):

202–7.

- Towfighi, Amytis, Bruce Ovbiagele, Nada El Husseini, Maree L. Hackett, Ricardo E. Jorge, Brett M. Kissela, Pamela H. Mitchell, et al. 2017. “Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 48 (2): e30–43.
- Truelsen, T., B. Piechowski-Jóźwiak, R. Bonita, C. Mathers, J. Bogousslavsky, and G. Boysen. 2006. “Stroke Incidence and Prevalence in Europe: A Review of Available Data.” *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 13 (6). Blackwell Publishing Ltd: 581–98.
- Tziomalos, Konstantinos, Vasilios Giampatzis, Stella Bouziana, Athinodoros Pavlidis, Marianna Spanou, Maria Papadopoulou, Giannis Kagelidis, Chrysoula Boutari, Christos Savopoulos, and Apostolos Hatzitolios. 2014. “Predictive Value of the Ankle Brachial Index in Patients with Acute Ischemic Stroke.” *VASA. Zeitschrift Fur Gefasskrankheiten* 43 (1): 55–61.
- Weimar, Christian, Jens Benemann, Dominik Michalski, Martin Müller, Konrad Luckner, Zaza Katsarava, Ralph Weber, Hans-Christoph Diener, and German Stroke Study Collaboration. 2010. “Prediction of Recurrent Stroke and Vascular Death in Patients with Transient Ischemic Attack or Nondisabling Stroke: A Prospective Comparison of Validated Prognostic Scores.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 41 (3): 487–93.
- Weimar, Christian, Hans-Christoph Diener, Mark J. Alberts, P. Gabriel Steg, Deepak L. Bhatt, Peter W. F. Wilson, Jean-Louis Mas, Joachim Röther, and REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. 2009. “The Essen Stroke Risk Score Predicts Recurrent Cardiovascular Events: A Validation within the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 40 (2): 350–54.
- Wijnhoud, Annemarie D., Lisette Maasland, Hester F. Lingsma, Ewout W. Steyerberg, Peter J. Koudstaal, and Diederik W. J. Dippel. 2010. “Prediction of Major Vascular Events in Patients with Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke: A Comparison of 7 Models.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 41 (10): 2178–85.
- Wollenweber, Frank A., Vera Zietemann, Axel Rominger, Christian Opherk, Anna Bayer-Karpinska, Andreas Gschwendtner, Lisa Coloma Andrews, Katharina Bürger, Marco Duering, and Martin Dichgans. 2014. “The Determinants of Dementia After Stroke (DEDEMAS) Study: Protocol and Pilot Data.” *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society* 9 (3): 387–92.

Yiin, Gabriel S. C., Dominic P. J. Howard, Nicola L. M. Paul, Linxin Li, Ramon Luengo-Fernandez, Linda M. Bull, Sarah J. V. Welch, et al. 2014. "Age-Specific Incidence, Outcome, Cost, and Projected Future Burden of Atrial Fibrillation-Related Embolic Vascular Events: A Population-Based Study." *Circulation* 130 (15): 1236–44.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir bei der Habilitationsschrift geholfen haben und mich bei all meinen Tätigkeiten in Forschung, Lehre und Krankenversorgung unterstützt haben.

In besonderer Weise danke ich Herrn Professor Dr. Endres, dem Direktor der Klinik für Neurologie der Charité, für seine tatkräftige Unterstützung meines wissenschaftlichen und klinischen Werdeganges.

Weiterhin danke ich Herrn Professor Dr. Peter Heuschmann, Direktor des Institutes für Klinische Epidemiologie und Biometrie Würzburg, für die wissenschaftliche Ausbildung und Unterstützung.

Ich bedanke mich des Weiteren bei Professor Dr. Thomas Keil und Dr. Ian Wellwood für die Unterstützung und Förderung als wissenschaftliche Mentoren im Rahmen des Clinical Scientist Programms.

Auch in besonderer Weise danke ich Herrn PD Dr. Siebert aus dem Institut für Neuroradiologie der Charité für die spannende und ertragreiche interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gehört meiner großen und kleinen Familie für Ihre Unterstützung und Liebe.

Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

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

.....

Datum

.....

Thomas Liman