

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

DISSERTATION

Der rechtsseitige Inselinfarkt: ein unabhängiger Prädiktor für
Mortalität bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Hanne

aus Hamburg

Datum der Promotion: 22.09.2017

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung (Deutsch)	1
Abstract (Englisch)	3
Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	4
Auszug aus der <i>Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)</i>	6
Ausgewählte Publikation	7
Abstract (Abstract)	7
Einleitung (Introduction)	7
Materialien und Methoden (Materials and Methods)	8
Ergebnisse (Results)	8
Diskussion (Discussion)	10
Danksagung (Acknowledgements)	11
Offenlegung der Interessenkonflikte (Disclosure of Conflicts of Interest)	11
Referenzen (References)	12
Zusatzmaterial (Supporting Information)	13
Lebenslauf	15
Publikationsliste	16
Danksagung	17

Zusammenfassung

Einleitung: Die frühe Erkennung von Schlaganfallpatienten mit hohem Mortalitätsrisiko ist im klinischen Alltag erstrebenswert. Eine Infarzierung der Insel wurde als prognostisch wichtiger Faktor vorgeschlagen und kann bereits früh in der Bildgebung festgestellt werden. Große Läsionsvolumina sind von prognostischer Bedeutung und treten häufig zusammen mit Inselinfarkten auf. Ob ein Zusammenhang zwischen Inselinfarkten und Mortalität unabhängig vom Läsionsvolumen besteht, bleibt umstritten.

Methoden: In dieser Studie wurden Bildgebungsdaten und klinische Daten von Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die zwischen dem 1. September 2008 und dem 11. November 2012 am Charité Campus Benjamin Franklin aufgenommen worden waren, aus der 1000Plus Datenbank extrahiert. Bei allen eingeschlossenen Patienten waren eine diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bei Aufnahme und ein telefonisches „Follow-up“ erfolgt. Patienten mit Inselinfarkten wurden mit Hilfe der im Hause entwickelten Software „Stroke Lesion Atlas“ in einem Voxel-basierten Ansatz identifiziert. Von den nach Abschluss des „Follow-ups“ verstorbenen und überlebenden Patienten wurde jeweils eine Läsionskarte zum visuellen Vergleich generiert. In univariaten Analysen wurden Patienten mit und ohne Inselinfarkt verglichen und Parameter identifiziert, die signifikant mit Mortalität assoziiert waren. Letztere wurden gemeinsam in eine multivariate Cox Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable Mortalität eingegeben. Eine Unterscheidung zwischen rechts- und linksseitigen Infarkten der Insel wurde vorgenommen.

Resultate: Die Einschlusskriterien wurden von 736 Patienten aus der Datenbank erfüllt. Ein Inselinfarkt lag bei 168 dieser Patienten vor. In der visuellen Analyse präsentierte sich die größte Infarktüberlappung bei verstorbenen Patienten im Bereich der rechten Insel. In den univariaten Analysen zeigten Patienten mit Inselinfarkt höhere „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) Punktzahlen (5 vs. 2; $p < .001$) und größere Läsionsvolumina (5.9 mL vs. 0.5 mL; $p < .001$). Im Median fand das „Follow-up“ nach 107 Tagen statt. Das kumulative Überleben 90 Tage nach Schlaganfall war bei Patienten mit Inselinfarkt signifikant niedriger als bei Patienten ohne Inselinfarkt (90% vs. 99%; $p < .001$). Alter, NIHSS Punktzahl bei Aufnahme, Läsionsvolumen, Inselinfarkt und Vorhofflimmern oder ein Schlaganfall in der Vorgeschichte waren in den univariaten Analysen signifikant mit Mortalität assoziiert und wurden in die Cox Regressionsanalyse eingepflegt. In dieser zeigten sich neben höheren NIHSS Punktzahlen und

höherem Alter rechtsseitige Inselinfarkte unabhängig mit Schlaganfallmortalität assoziiert (HR: 2.60; p=.010).

Fazit: In unserer Studienkohorte waren rechtsseitige Inselinfarkte mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko nach Schlaganfall assoziiert. Weitere Studien zum zugrundeliegenden Pathomechanismus werden benötigt, bevor eine Aussage zu den Konsequenzen für den klinischen Alltag gemacht werden kann.

Abstract

Introduction: Early identification of stroke patients at risk of fatal outcome is desirable. Insular infarction has been suggested as an outcome predictor and can be determined on admission imaging. High lesion volume is an established predictor of outcome and often coincides with insular infarction. Whether or not an association between insular infarction and mortality in ischaemic stroke exists independent of lesion volume remains controversial.

Methods: We extracted clinical and imaging data of stroke patients admitted to the Charité Campus Benjamin Franklin between 1st September 2008 and 11th November 2012 from the 1000Plus database. All included patients had undergone diffusion-weighted imaging on day of admission and a telephone follow-up. In a voxel-based approach, we identified patients with insular infarction using the in-house developed software Stroke Lesion Atlas. Lesion maps distinguishing patients who survived from patients who died within the follow-up were generated for visual comparison. We performed univariate analyses to compare patients with and without insular infarction and to identify parameters significantly associated with mortality. The latter were entered in a multivariate Cox regression analysis using mortality as the dependent variable. We differentiated between left and right insular infarction.

Results: The inclusion criteria were met by 736 patients from the database. Insular infarction was present in 168 patients. In the visual analysis, maximum lesion overlap in deceased patients was visible in the right insula. In univariate analyses, patients with insular infarction had higher National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores (5 vs 2; $p < .001$), and higher lesion volumes (5.9 mL vs. 0.5 mL; $p < .001$). Median follow-up was 107 days. Cumulative survival on day 90 was significantly lower in patients with insular infarction than in patients without (90% vs. 99%; $p < .001$). Age, NIHSS score at admission, lesion volume, insular involvement, history of atrial fibrillation, and previous stroke were significantly associated with mortality in the univariate analyses and were entered in a Cox regression analysis. Next to higher NIHSS scores at admission and older age, right insular infarction was independently associated with stroke mortality (HR: 2.60; $p = .010$).

Conclusion: In our study population, presence of right insular infarction was associated with a more than doubled risk of death after ischaemic stroke. Further research on pathomechanisms is needed before clinical implications such as prolonged monitoring can be assessed.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laura Hanne, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der rechtsseitige Inselinfarkt: ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall“ 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.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

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

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation : Hanne L, Brunecker P, Grittner U, Endres M, Villringer K, Fiebach JB, Ebinger M. Right insular infarction and mortality after ischaemic stroke. Eur J Neurol 2016;doi: 10.1111/ene.13131.

Beitrag im Einzelnen:

Die Promovendin hat die Arbeitshypothese eigenständig unter dem von PD Dr. Martin Ebinger und Prof. Dr. Matthias Endres vorgegebenen Themenbereich „Schlaganfalllokalisation und

Outcome“ erarbeitet. Hierzu erfolgte eine ausführliche durch die Promovendin durchgeführte Literaturrecherche. Das geplante methodische Vorgehen wurde von der Promovendin eigenständig entwickelt und in einem „Proposal“ zusammengefasst. Die Promovendin war mit der Aufbereitung des von Prof. Dr. Jochen Fiebach und Dr. Kersten Villringer zur Verfügung gestellten Rohdatensatzes betraut. Alle statistischen Analysen wurden von der Promovendin selbst nach initialer Beratung durch Dr. Ulrike Grittner durchgeführt. Der Promovendin unterlag in Absprache mit PD Dr. Martin Ebinger die Interpretation der statistischen Ergebnisse. Sämtliche Grafiken und Abbildungen in der Originalpublikation wurden von der Promovendin selbst erstellt. Teil der Arbeit war die Ersterprobung des „Stroke Lesion Atlas“, einer im Hause entwickelten Software zur Generierung von Läsionskarten für Bildgebungsstudien. In enger Zusammenarbeit mit dem Entwickler Dr. Peter Brunecker testete die Promovendin an dem von ihr bearbeiteten Datensatz die Software und half bei der Weiterentwicklung und Problemlösung. Das Manuskript wurde in Gänze von der Promovendin eigenständig unter der Supervision durch PD Dr. Martin Ebinger verfasst. Die Promovendin übernahm die Einreichung des Manuskripts und fungierte als korrespondierender Autor. Sie führte die Überarbeitung des Manuskripts anhand der Anmerkungen der Gutachter durch und verfasste die Stellungnahme für die Gutachter. Die finale Überarbeitung des Manuskripts wurde durch die Promovendin durchgeführt.

Die Promovendin stellte die Forschungsergebnisse, die Teil der Originalpublikation sind, in einem Vortrag auf der „International Stroke Conference“ im Bereich „Acute Neuroimaging“ in Nashville, Tennessee, USA vom 10. – 13.02.2015 vor (siehe Publikationsliste). Sie übernahm die Erstellung und Einreichung des Abstracts als korrespondierender Autor, die Aufarbeitung der Ergebnisse und die Erstellung der Power Point Präsentation für den Vortrag.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Das European Journal of Neurology hatte im „Journal Citation Report“ von 2015 einen Impact Factor von 3.956, einen 5-Jahres-Impact-Factor von 3.915 und einen Eigenfaktor von 0.021. Im Fachbereich „Clinical Neurology“ lag es auf Platz 38 von 193 und somit unter den besten 30 Prozent.

Auszug aus der Rangfolge der Journale im Fachbereich „Clinical Neurology“ (40/193):

Rang	Kurzform des Journals	Totale Anzahl der Zitierungen	Impact Factor	5-Jahres-Impact-Factor	Eigenfaktor
1	LANCET NEUROL	21460	23.468	23.736	0.06594
2	NAT REV NEUROL	5336	18.418	17.358	0.02762
3	ALZHEIMERS DEMENT	7019	11.619	13.938	0.02775
4	ACTA NEUROPATHOL	14701	11.360	10.616	0.03692
5	BRAIN	46207	10.103	10.545	0.08378
6	ANN NEUROL	32995	9.638	10.880	0.05944
7	JAMA NEUROL	3176	8.230	8.236	0.01718
8	NEUROLOGY	76804	8.166	8.092	0.11813
9	NEURO-ONCOLOGY	7364	7.371	7.030	0.02475
10	SLEEP MED REV	4392	7.341	9.636	0.01033
11	NEUROSCIENTIST	4096	7.295	7.609	0.01008
12	J NEUROL NEUROSUR PS	26259	6.431	5.577	0.03284
13	CEPHALALGIA	7906	6.052	4.363	0.01187
14	MOVEMENT DISORD	19896	6.010	5.366	0.04014
15	STROKE	57427	5.787	6.308	0.09772
16	EPILEPSY CURR	571	5.615	3.085	0.00159
17	PAIN	32930	5.557	6.244	0.04647
18	BRAIN PATHOL	4403	5.256	4.485	0.00877
19	ALZHEIMERS RES THER	1164	5.197	5.126	0.00537
20	CNS DRUGS	3755	4.910	4.692	0.00814
21	BIPOLAR DISORD	5191	4.882	5.327	0.00957
22	J STROKE	244	4.795		0.00099
23	BRAIN STIMUL	2918	4.793	5.274	0.00907
24	SLEEP	16906	4.793	5.532	0.02601
25	EPILEPSIA	22884	4.706	4.507	0.04123
26	NEUROTHERAPEUTICS	2820	4.676	5.615	0.00868
27	MULT SCLER J	8850	4.671	4.546	0.02148
28	TRANSL STROKE RES	1078	4.503	3.198	0.00420
29	NEUROPATH APPL NEURO	3133	4.483	4.401	0.00607
30	CURR OPIN NEUROL	4784	4.469	4.586	0.01151
31	J PAIN	7140	4.463	4.759	0.01837
32	EUR NEUROPSYCHOPHARM	5775	4.409	4.833	0.01435
33	J NEUROTRAUM	10984	4.377	4.352	0.02044
34	PROG NEURO-PSYCHOPH	9666	4.361	4.111	0.01798
35	INT J NEUROPSYCHOPH	5393	4.333	4.450	0.01378
36	EUR ARCH PSY CLIN N	3568	4.113	3.347	0.00556
37	NEUROREHAB NEURAL RE	4086	4.035	4.700	0.01062
38	EUR J NEUROL	8414	3.956	3.915	0.02122
39	PARKINSONISM RELAT D	5828	3.794	3.899	0.01619
40	NEUROSURGERY	27519	3.780	3.315	0.03334

Quelle: ISI Web of KnowledgeSM (<http://admin-apps.webofknowledge.com>; Stand: 11.11.2016)

Hanne L, Brunecker P, Grittner U, Endres M, Villringer K, Fiebach JB, Ebinger M. Right insular infarction and mortality after ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2017;24(1):67-72.
<http://dx.doi.org/10.1111/ene.13131>

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

Publikationsliste

Originalpublikation:

Hanne L, Brunecker P, Grittner U, Endres M, Villringer K, Fiebach JB, Ebinger M. Right insular infarction and mortality after ischaemic stroke. Eur J Neurol 2016;doi:10.1111/ene.13131.

Impact Factor: 3.956

Weitere Publikationen:

Ebinger M, Ipsen N, Leonards CO, Empl L, Hanne L, Liman T, Mai K, Strasburger CJ, Spranger J, Endres M. Circulating insulin-like growth factor binding protein-3 predicts one-year outcome after ischemic stroke. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2015;123:461-465.

Impact Factor: 1.665

Konferenzbeiträge:

International Stroke Conference 2015 - Vortrag:

Hanne L, Brunecker P, Endres M, Fiebach JB, Ebinger M. Right Insular Infarction is an Independent Predictor of Mortality in Ischemic Stroke. Stroke 2015;46(Suppl 1):A100.

Impact Factor: 5.787

Danksagung

Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. Martin Ebinger für die engagierte Anleitung und die herzliche Betreuung, insbesondere für die Ermutigung zur Teilnahme an der „International Stroke Conference“. Ich danke Prof. Dr. Matthias Endres für die Bereitstellung des Themas am Institut und die Finanzierung der Konferenzteilnahme. Weiterhin danke ich den Koautoren für die tatkräftige Unterstützung bei der Verfassung des Manuskripts, insbesondere Prof. Dr. Jochen Fiebach für die Erlaubnis zur Nutzung des Datensatzes, Dr. Ulrike Grittner für die Anleitung bei der statistischen Arbeit und Dr. Peter Brunecker für die Bereitstellung der Bildgebungssoftware „Stroke Lesion Atlas“ und für den freundlichen kollegialen Austausch.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Astrid Schmahlfeldt-Hanne und Werner Hanne, die mich unter dem Grundsatz großgezogen haben, dass der größte Erfolg das Glücklichein ist und alles akademische Streben nur ein Mittel zu diesem Zweck. Ich danke meinen emotionalen Pfeilern: meinen Geschwistern Nora und Leonie Hanne und Torben Radtke für die Unterstützung durch Höhen und Tiefen und ihren unerschütterlichen Glauben in mich.