

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

DISSERTATION

**Lipoprotein(a) und kardiovaskuläres Rezidivrisiko
nach erstmaligem ischämischen Schlaganfall**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kristin Sophie Lange

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt (Deutsch).....	1
Abstract (English).....	2
Eidesstattliche Versicherung	3
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	4
Auszug aus der Journal Summary List	6
Publikation.....	7
Lebenslauf.....	21
Publikationsliste.....	23
Danksagung	24

Abstrakt (Deutsch)

Der Abstrakt wurde aus der Originalarbeit übernommen.

Hintergrund und Zielsetzung: Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Lipoprotein(a) [Lp(a)]-Spiegeln und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere der koronaren Herzkrankheit und ischämischem Schlaganfall, ist bekannt. Die Bedeutung von Lp(a) für das vaskuläre Risiko nach einem erstmaligen Schlaganfall ist jedoch weitgehend unbekannt. Die vorliegende Studie zielte darauf ab, das Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Rezidivereignisse bei Patienten nach erstmaligem Schlaganfall mit erhöhten Lp(a)-Spiegeln zu untersuchen.

Methoden: Für diese Substudie wurden alle Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall berücksichtigt, die zwischen Januar 2009 und August 2014 in die prospektive Berliner „Cream & Sugar“(C&S)-Studie eingeschlossen wurden und für die 12-Monats-Follow-up-Daten sowie zurückgestellte Blutproben zur Bestimmung von Lp(a) vorlagen. Die Lp(a)-Spiegel wurden in Serumproben mittels eines Isoform-insensitiven nephelometrischen Verfahrens bestimmt. Wir untersuchten durch Cox-Regressionsanalysen das Risiko für den kombinierten vaskulären Endpunkt aus ischämischem Schlaganfall, transienter ischämischer Attacke, Myokardinfarkt, nicht-elektiver Koronarrevaskularisation und Tod kardiovaskulärer Ursache bei erhöhtem Lp(a) definiert als Lp(a) > 30mg/dl.

Ergebnis: Von den 465 Probanden der C&S-Studie wurden 250 Probanden mit einem medianen National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) Score von 2 (interquartile range [IQR]: 1-4) in diese Substudie eingeschlossen. Im Follow-up-Zeitraum trat bei 26 Patienten (10%) ein vaskuläres Rezidivereignis auf. Unter den Patienten mit normalen Lp(a)-Spiegeln erlitten 11 von 157 Patienten (7%) ein Ereignis nach im Mittel 161 (IQR: 19-196) Tagen, während in der Gruppe der Patienten mit erhöhtem Lp(a) bei 15 von 93 Patienten (16%) nach im Mittel 48 (IQR: 9-194) Tagen ein Ereignis auftrat ($p=0.026$). Das Risiko für ein Rezidivereignis war für Patienten mit erhöhten Lp(a)-Spiegeln auch nach Adjustierung für mögliche Confounder signifikant erhöht (HR 2.60, 95% CI 1.19-5.67, $p=0.016$).

Schlussfolgerungen: Erhöhte Lp(a)-Spiegel sind bei Patienten nach erstmaligem ischämischen Schlaganfall mit einem höheren Risiko für vaskuläre Rezidivereignisse assoziiert. Dieses Ergebnis sollte in größeren, multizentrischen Studien validiert werden.

Studienregistrierung: URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT01378468.

Abstract (English)

The abstract corresponds to the abstract of the original work.

Background and Purpose: The association of elevated Lipoprotein(a) [Lp(a)] levels and incidence of cardiovascular disease, especially coronary heart disease and ischemic stroke, is well-established. However, evidence on the association between Lp(a) levels and residual vascular risk in stroke survivors is lacking. We aimed to elucidate the risk for recurrent cardio- and cerebrovascular events in first-ever ischemic stroke patients with elevated Lp(a).

Methods: All acute ischemic stroke patients who participated in the prospective Berlin “Cream & Sugar” (C&S) study between January 2009 and August 2014 with available 12-month follow-up data and stored blood samples were eligible for inclusion. Lp(a) levels were determined in serum samples using an isoform-insensitive nephelometry assay. We assessed the risk for the composite vascular endpoint of ischemic stroke, transient ischemic attack, myocardial infarction, non-elective coronary revascularization and cardiovascular death with elevated Lp(a) defined as >30 mg/dl using Cox regression analyses.

Results: Out of 465 C&S study participants, 250 patients were included into this substudy with a median National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of 2 (interquartile range [IQR]: 1-4). Twenty-six patients (10%) experienced a recurrent vascular event during follow-up. Among patients with normal Lp(a) levels, 11 out of 157 subjects (7%) experienced an event at a median time of 161 (IQR: 19-196) days, whereas in patients with elevated Lp(a) levels, 15 out of 93 subjects (16%) experienced an event at a median time of 48 (IQR: 9-194) days ($p=0.026$). The risk for a recurrent event was significantly higher in patients with elevated Lp(a) levels after adjustment for potential confounders (HR 2.60, 95% CI 1.19-5.67, $p=0.016$).

Conclusion: Elevated Lp(a) levels are associated with a higher risk for combined vascular event recurrence in acute, first-ever ischemic stroke patients. This finding should be validated in larger, multicenter trials.

Clinical Trial Registration: URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT01378468.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kristin Sophie Lange, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Lipoprotein(a) und kardiovaskuläres Rezidivrisiko nach erstmaligem ischämischen 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 Betreuer, 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 : Lange, K.S.*, Nave, A.H.*, Liman, T.G., Grittner, U., Endres M., Ebinger, M. Lipoprotein(a) levels and recurrent cardiovascular events after first ischemic stroke. Stroke. 2017 Jan, 48(1):36-42. *Impact Factor: 5.79*

*Diese Autoren trugen gleichwertig zu der Arbeit bei.

Vorbereitend auf diese Arbeit führte die Promovendin in Zusammenarbeit mit Dr. A. H. Nave eine umfassende Literaturrecherche zur Rolle von Lp(a) als Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle durch, deren Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse publiziert wurden.

Die Ausarbeitung des Designs dieser C&S-Substudie wurde in Diskussion durch PD Dr. Dr. M. Ebinger, Dr. A. H. Nave, Dr. T. G. Liman und die Promovendin erarbeitet.

Vor Bestimmung der Lp(a)-Spiegel in einem externen Labor wurde durch die Promovendin in Rücksprache mit Dr. A. H. Nave und Dr. T. G. Liman die Kartierung und Zentralisierung der an den drei Charité-Standorten gelagerten Blutproben durchgeführt und der Versand organisiert.

Für die Baseline-Daten der C&S-Studie führte die Promovendin unter Supervision durch PD Dr. Dr. M. Ebinger ein detailliertes Monitoring der Datenbank durch. Fehlende Daten wurden durch die Promovendin ergänzt.

Eine Erhebung von Primärdaten erfolgte durch die Promovendin im Rahmen der telefonischen 12-Monats-Follow-ups (Durchführung von 95 Interviews). Hierfür wurde zunächst in Rücksprache mit PD Dr. Dr. Ebinger und der Qualitätsmanagementbeauftragten des Centrums für Schlaganfallforschung eine Standardarbeitsanweisung (SOP) für die telefonische Follow-up-Erhebung erarbeitet. Für die Patienten, die telefonisch nicht erreichbar waren, kontaktierte die Promovendin die Einwohnermeldeämter Berlins und Brandenburgs zur Prüfung des Vitalstatus der jeweiligen Patienten. Das Einverständnis der Patienten zu dieser Nachfrage lag als Bestandteil der Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme vor.

Für alle im Rahmen der Nachbefragung angegebenen Endpunkte wurden durch die Promovendin die jeweiligen Originaldokumente von den Patienten, den behandelnden Ärzten oder aus der Charité-Datenbank eingeholt. Die Validierung der Endpunkte erfolgte durch PD Dr. Dr. M. Ebinger und Dr. T. G. Liman nach Durchsicht der vorgelegten Originaldokumente.

Die statistische Datenauswertung wurde durch die Promovendin nach Absolvierung einer SPSS-Fortbildung und in Rücksprache mit Dr. U. Grittner durchgeführt. Die Promovendin erstellte die Abbildungen und einen ersten Entwurf des Manuskripts, der in Diskussion mit zunächst Dr. A. H. Nave und anschließend allen Koautoren überarbeitet wurde.

In Kommunikation mit dem Journal und den Reviewern war Dr. A. H. Nave der korrespondierende Autor. Die Überarbeitung des eingereichten Manuskripts erfolgte durch zunächst Dr. A. H. Nave und die Promovendin und in einem zweiten Schritt durch alle Autoren.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers PD Dr. med. Dr. phil.
Martin Ebinger

Unterschrift der Doktorandin Kristin Sophie Lange

Auszug aus der Journal Summary List

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

WELCOME ? HELP

2015 JCR Science Edition

Journal Summary List [Journal Title Changes](#)

Journals from: subject categories CLINICAL NEUROLOGY [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 193) Page 1 of 10

[1](#) | [2](#) | [3](#) | [4](#) | [5](#) | [6](#) | [7](#) | [8](#) | [9](#) | [10](#)

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor [®] Metrics ^j	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	LANCET NEUROL	1474-4422	21460	23.468	23.736	6.100	90	5.8	0.06594	9.583
<input type="checkbox"/>	2	NAT REV NEUROL	1759-4758	5336	18.418	17.358	3.404	52	3.6	0.02762	6.666
<input type="checkbox"/>	3	ALZHEIMERS DEMENT	1552-5260	7019	11.619	13.938	2.489	135	3.8	0.02775	4.520
<input type="checkbox"/>	4	ACTA NEUROPATHOL	0001-6322	14701	11.360	10.616	2.743	109	6.7	0.03692	4.062
<input type="checkbox"/>	5	BRAIN	0006-8950	46207	10.103	10.545	2.320	259	8.9	0.08378	4.110
<input type="checkbox"/>	6	ANN NEUROL	0364-5134	32995	9.638	10.880	2.277	177	>10.0	0.05944	4.357
<input type="checkbox"/>	7	JAMA NEUROL	2168-6149	3176	8.230	8.236	2.451	144	1.9	0.01718	3.350
<input type="checkbox"/>	8	NEUROLOGY	0028-3878	76804	8.166	8.092	1.818	589	>10.0	0.11813	3.016
<input type="checkbox"/>	9	NEURO-ONCOLOGY	1522-8517	7364	7.371	7.030	1.576	165	3.9	0.02475	2.168
<input type="checkbox"/>	10	SLEEP MED REV	1087-0792	4392	7.341	9.636	2.375	48	6.6	0.01033	3.450
<input type="checkbox"/>	11	NEUROSCIENTIST	1073-8584	4096	7.295	7.609	1.977	44	6.9	0.01008	2.899
<input type="checkbox"/>	12	J NEUROL NEUROSUR PS	0022-3050	26259	6.431	5.577	2.276	185	>10.0	0.03284	2.018
<input type="checkbox"/>	13	CEPHALALGIA	0333-1024	7906	6.052	4.363	1.333	132	7.8	0.01187	1.140
<input type="checkbox"/>	14	MOVEMENT DISORD	0885-3185	19896	6.010	5.366	1.694	242	7.0	0.04014	1.744
<input type="checkbox"/>	15	STROKE	0039-2499	57427	5.787	6.308	1.320	556	8.8	0.09772	2.217

Aus: Thomson Reuters: Journal Citation Reports 2015.

<http://adminapps.webofknowledge.com/JCR/JCR>

Publikation

Lange, K.S. *, Nave, A.H. *, Liman, T.G., Grittner, U., Endres M., Ebinger, M. Lipoprotein(a) levels and recurrent cardiovascular events after first ischemic stroke. Stroke. 2017 Jan, 48(1):36-42.

Link: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014436>

Lebenslauf

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

Publikationsliste

1. Lange, K.S.*, Nave, A.H.*, Liman, T.G., Grittner, U., Endres M., Ebinger, M. Lipoprotein (a) levels and recurrent cardiovascular events after first ischemic stroke. *Stroke*. 2017 Jan, 48(1):36-42. *Impact Factor: 5.79*
2. Lange, K.S.*, Nave, A.H.*, Liman, T.G., Grittner, U., Endres M., Ebinger, M. Lipoprotein (a) levels and recurrent cardiovascular events after first ischemic stroke. *Posterpräsentation bei der European Stroke Organisation Conference (ESOC), Barcelona vom 10.-12.05.2016.*
3. Batluk, J.*, Leonards, C.O.*, Grittner, U., Lange, K.S., Schreiber, S. J., Endres, M., Ebinger, M. Triglycerides and carotid intima-media thickness in ischemic stroke patients. *Atherosclerosis*. 2015 Nov, 243(1):186-191. *Impact Factor: 3.94*
4. Nave, A.H., Lange, K.S., Leonards, C.O., Siegerink, B., Doehner, W., Landmesser, U., Steinhagen-Thiessen, E., Endres, M., Ebinger, M. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic stroke: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015 Oct, 242(2):496-503. *Impact Factor: 3.94*

*Diese Autoren trugen gleichwertig zu der jeweiligen Arbeit bei.

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Dr. phil. M. Ebinger danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung in allen Phasen dieser Arbeit. Ich habe großes Glück mit einem Doktorvater, der sich nicht nur fachlich durch wissenschaftliche und klinische Exzellenz, sondern auch menschlich durch Ehrlichkeit, Verbindlichkeit und humorvolle Ernsthaftigkeit auszeichnet. Ebenso gilt ein großer Dank meinem Betreuer Dr. A. H. Nave. Ich schätze Deine ausgezeichneten Ideen, professionellen Ratschläge und schnellen Rückmeldungen sehr und bin dankbar für alles, was ich von Dir gelernt habe.

Ein besonderer Dank gilt auch dem Klinikdirektor Prof. M. Endres für die Ermöglichung der Promotion in dieser Arbeitsgruppe, die außerordentlich guten Rahmenbedingungen an der Klinik sowie für die Möglichkeit zur Vorstellung dieses Projekts im Rahmen der European Stroke Organisation Conference.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Trial Teams des Centrums für Schlaganfallforschung danke ich für die Zeit, die ich mit Euch verbracht habe und die ohne Euch nur halb so schön und abwechslungsreich gewesen wäre.

Ganz besonders bedanke ich mich auch bei den Patientinnen und Patienten für ihre freiwillige Teilnahme an dieser Studie und ihren unentbehrlichen Beitrag zu dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Von Herzen danke ich meiner Familie für die Begleitung und stetige Unterstützung während des Studiums und der Promotion. Meinen Freunden und insbesondere meinem Freund Sylvain danke ich für die unerschöpfliche Bestärkung und den liebevollen Rückhalt.