

Aus dem
Charité Centrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurologie mit experimenteller Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift
**„Untersuchungen zu akuten Komplikationen nach
ischämischem Schlaganfall“**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. Jan Friedrich Scheitz
geboren in Oldenburg (Oldb)

Eingereicht: November 2016

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1.Gutachter: Prof. Dr. Andreas Harloff/Freiburg

2.Gutachter: Prof. Dr. Martin Köhrmann/Essen

***Meiner Frau Anne
und unseren Kindern Jasper und Valentin***

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	5
1.1 Der ischämische Schlaganfall – Inzidenz, Therapie und Prognose	5
1.2 Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall	6
1.2.1 Sekundäre intrazerebrale Blutungen	7
1.2.2 Frühe Rezidivereignisse	11
1.2.3 Troponinerhöhungen nach Schlaganfall	12
1.3 Ziele der Arbeit	15
2. Eigene Arbeiten	16
2.1 Neurologische Komplikationen – sekundäre intrazerebrale Blutungen	16
2.1.1 Assoziation zwischen zerebralen Mikroblutungen und symptomatischen intrazerebralen Blutungen nach Thrombolysetherapie.....	16
2.1.2 Einfluss einer Statinbehandlung auf Blutungskomplikationen nach ischämischem Schlaganfall	24
2.2 Neurologische Komplikationen - Frühe Schlaganfallrezidive	33
2.2.1 Häufigkeit und Risikofaktoren von Rezidivereignissen während der Akutbehandlung nach ischämischem Schlaganfall	33
2.3 Kardiale Komplikationen – Analysen zur Häufigkeit, Entstehung und prognostischen Bedeutung von Troponin-Erhöhungen bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie	42
2.3.1 Troponin-Erhöhungen nach Schlaganfall sind häufig und zeigen eine schlechte Prognose an	42
2.3.2 Prognostischer Wert hoch-sensitiver Troponinassays und der zeitlichen Dynamik der Troponinwerte.....	48
2.3.3 Koronarangiographische Befunde von Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Troponinerhöhungen	58
3. Diskussion	68
4. Zusammenfassung	80
5. Literaturverzeichnis	82
6. Danksagung	102
7. Eidesstattliche Erklärung	103

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom (<i>engl. acute coronary syndrome</i>)
AE	Unerwünschtes Ereignis (<i>engl. adverse events</i>)
AMI	Akuter Myokardinfarkt
CCT	Craniale Computertomographie
CMB	Zerebrale Mikroblutung (<i>engl. cerebral microbleed</i>)
cMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
HR	Hazard ratio
Hs-cTnT	High-sensitivity cardiac troponin T
ICB	Intrazerebrale Blutung
KI	Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzerkrankung
mRS	Modified Rankin Scale
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NSTE-ACS	ACS ohne ST-Strecken-Hebung (<i>engl. Non-ST-elevation ACS</i>)
OAK	Orale Antikoagulation
OR	<i>Odds ratio</i>
PB	Parenchymlutung
rtPA	Gewebespezifische Plasminogenaktivator (<i>engl. recombinant tissue plasminogen activator</i>)
SAE	Schweres unerwünschtes Ereignis (<i>engl. severe adverse event</i>)
sICB	Symptomatische ICB
SITS-MOST	Safe Implementation of Treatments in Stroke – Monitoring Study
SPARCL	<i>Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels</i>
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TRELAS	<i>Troponin elevation in acute ischemic stroke</i>
VISTA	<i>Virtual International Stroke Trials Archive</i>
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

1. Einleitung

1.1 Der ischämische Schlaganfall – Inzidenz, Therapie und Prognose

Der ischämische Schlaganfall ist mit ca. 200 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Deutschland die mit Abstand häufigste neurovaskuläre Erkrankung.¹ Allein in Berlin erlitten in 2014 etwa 8.400 Menschen einen ischämischen Schlaganfall und wurden in einer Klinik behandelt, die am Berliner Schlaganfallregister teilnimmt.²

In den letzten Jahren konnten große Fortschritte in der Schlaganfallbehandlung gemacht und viele evidenzbasierte Therapien flächendeckend in Deutschland umgesetzt werden. Hierzu zählen I) die Behandlung auf einer spezialisierten Schlaganfallstation (Stroke Unit), II) die systemische Thrombolyse mit rekombinantem tissue-plasminogen activator (rtPA) und seit 2015 auch die zusätzliche endovaskuläre Behandlung bei proximalen Gefäßverschlüssen in der vorderen Zirkulation, III) die frühe Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern und IV) die neurochirurgische Dekompression maligner Hirninfarkte.³⁻⁷

Auch wenn in industrialisierten Ländern im Vergleich zu 1990 insgesamt ein Rückgang der alters-adjustierten Schlaganfallinzidenz und -mortalität zu verzeichnen ist,^{8,9} bleibt der ischämische Schlaganfall dennoch eine der wichtigsten Ursachen für bleibende Behinderungen und Tod im Erwachsenenalter. So beträgt die Mortalität nach ischämischem Schlaganfall bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus etwa 5%.^{2,10} Nach 3 Monaten sind, wie man aus großen Registerstudien weiß, etwa 40% der Patienten verstorben, haben schwere Behinderungen davongetragen oder leben in einem Pflegeheim.¹¹

Aufgrund des demographischen Wandels besteht trotz der genannten Fortschritte in der Akuttherapie, sowie Fortschritten in Primärprävention, Sekundärprävention und Rehabilitation eine große gesundheitsökonomische Bedeutung. So fallen in den ersten 12 Monaten nach dem Ereignis durchschnittlich etwa 20.000€ pro Patient an,¹² wobei die

Kosten bei Patienten mit schweren Beeinträchtigungen durch den Schlaganfall nochmals deutlich höher liegen.

1.2 Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall

Die Prognose nach einem ischämischen Insult wird neben der Lokalisation und Größenausdehnung der zerebralen Ischämie im Wesentlichen durch das Auftreten von Komplikationen bestimmt. Systematische Daten zu Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall stammen überwiegend aus retrospektiven und prospektiven Beobachtungsstudien, multizentrischen Registerstudien oder existieren in Form dokumentierter unerwünschter Ereignisse (adverse events, AE) von randomisierten klinischen Studien.¹³⁻¹⁷ Akute Komplikationen betreffen eine relevante Patientenzahl. So wurden bei Placebo-behandelten Schlaganfallpatienten in Akutstudien bei über 80% aller Patienten mindestens eine AE und bei bis zu 24% ein SAE (severe adverse event) innerhalb des Follow-up Zeitraumes von 3 Monaten beobachtet.^{14,15}

Akute Komplikationen verlängern den Krankenhausaufenthalt, beeinträchtigen die Rehabilitation und tragen in hohem Maße zur Prognose bei.^{13,17,18} Die Mehrheit der Komplikationen ereignet sich in den ersten Wochen nach dem Ereignis, wobei ca. 80% in den ersten 10 Tagen auftreten.^{15,16} Grob lassen sich Komplikationen während des akutstationären Krankenhausaufenthaltes von Langzeitkomplikationen (kognitive und affektive Störungen, Schmerz oder Spastik), sowie neurologische von nicht-neurologischen (vor allem internistischen) Komplikationen abgrenzen. Als neurologische Komplikationen in der Akutphase sind zahlenmäßig und bezüglich der prognostischen Relevanz unter anderem das Hirnödem mit der Gefahr der Einklemmung, sekundäre intrazerebrale Blutungen (ICB), Schlaganfallrezidive, epileptische Anfälle und delirante Syndrome zu nennen.¹⁷ Die

wichtigsten internistischen Komplikationen in der Frühphase nach Schlaganfall sind kardiale Komplikationen (myokardiale Schädigungen, Arrhythmien, akute Herzinsuffizienz), Infektionen (vor allem die Schlaganfall-assoziierte Pneumonie) und venöse Thromboembolien.¹³ Kardiale SAEs treten im Maximum bereits nach 2-3 Tagen nach dem Akutereignis auf und sind nach neurologischen Todesursachen der zweithäufigste Grund, warum Schlaganfallpatienten in den ersten 14 Tagen nach dem Ereignis versterben.¹⁶

Nicht selten stellt die leitliniengerechte Behandlung von akuten Schlaganfall-assoziierten Komplikationen die behandelnden Ärzte vor ein Dilemma. Beispielsweise wenn im Falle einer sekundären ICB eine frühe Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern und somit eine frühe Rezidivprophylaxe verzögert werden muss oder wenn bei einem möglichen koinzidenten, akuten Myokardinfarkt (AMI) eine aggressive Plättchenhemmung und koronare Intervention in Erwägung gezogen werden, diese jedoch ein Risiko für eine sekundäre Hämorrhagisierung bergen. Diese beiden Beispiele verdeutlichen die Komplexität im klinischen Alltag und unterstreichen die Wichtigkeit Risikogruppen für bestimmte Komplikationen zu identifizieren sowie zugrundeliegende Pathomechanismen zu untersuchen. Im Folgenden werden die Akutkomplikationen, die in dieser Arbeit thematisiert werden, vorgestellt und Fragestellungen hergeleitet.

1.2.1 Sekundäre intrazerebrale Blutungen

Eine sekundäre ICB in der Akutphase nach einem ischämischen Schlaganfall stellt eine relevante Komplikation mit hoher Mortalität dar und ist insbesondere im Rahmen einer Thrombolysetherapie klinisch bedeutsam. Pathophysiologisch spielt bei der Entstehung einer hämorrhagischen Transformation eine Störung der Blut-Hirn-Schranke eine wesentliche Rolle.¹⁹ Die Barrierefunktion der Blut-Hirn-Schranke wird durch die metabolischen Veränderungen im Rahmen einer kritischen Minderperfusion sowie durch die Aktivierung von

Matrix-Metalloproteinasen herabgesetzt.^{20,21} Weiterhin wird die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke durch eine (verspätete) Reperfusion mit Bildung zusätzlicher reaktiver Sauerstoffspezies und die nachfolgende Entzündungsreaktion unterhalten.^{19,22} Die gestörte Endothelfunktion begünstigt zusammen mit der herabgesetzten Autoregulation des zerebralen Gefäßwiderstandes die Extravasation von Blutbestandteilen während der Reperfusion.^{22,23} Hämorrhagische Transformationen gehen in der Regel vom Infarktkern aus beziehungsweise sind dort am prominentesten, so dass das Konzept einer prolongierten ischämischen Vaskulopathie unterstützt wird.²² Vorbestehende Vaskulopathien wie beispielsweise hypertensive Mikroangiopathien oder Amyloidangiopathien aggravieren diesen Prozess.²²

Nach anatomischen und radiologischen Gesichtspunkten können hämorrhagische Transformationen in vier Untergruppen eingeteilt werden.²⁴ Man unterscheidet eine hämorrhagische Infarzierung mit punktuell oder flächigem Charakter (Typ 1 beziehungsweise Typ 2) von einer parenchymatösen Blutungen (PB) mit mehr oder weniger starker Größenausdehnung in Bezug auf das infarzierte Areal und mehr oder weniger stark raumforderndem Charakter (PB Typ 1 oder PB Typ 2). Nicht alle hämorrhagischen Transformationen gehen mit einer klinisch-neurologischen Verschlechterung einher. So sind hämorrhagische Infarzierungen im Gegensatz zu einer PB nicht mit einem schlechteren funktionellen Outcome verbunden und zeigen wahrscheinlich sogar eine erfolgreiche, frühe Reperfusion an.^{25,26} Sekundäre ICBs werden daher klinisch als symptomatisch und asymptomatisch bewertet. Es existieren verschiedene Definitionen für eine symptomatische ICB (sICB). In der National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Studie wurden sICBs als solche angesehen, wenn es zu einer assoziierten klinischen Verschlechterung jedweder Schwere kam.²⁷ Meist wird in der Literatur eine sICB als solche angesehen, wenn es zu einer Verschlechterung um mindestens vier Punkte auf der National Institutes of Health

Stroke Scale (NIHSS), einer verbreiteten Schlaganfallschweregrad-Skala, kommt.²⁸ Da vor allem PB vom Typ 2 signifikant mit einem schlechteren Outcome verbunden sind,²⁹ musste in der Safe Implementation of Treatment in Stroke – Monitoring Study (SITS-MOST) zusätzlich eine PB Typ 2 vorliegen.³⁰ Aufgrund dieser unterschiedlichen Definitionen schwankt die Häufigkeit von sICBs insgesamt je nach Studie zwischen etwa 2-10%.³¹⁻³³ In einer umfassenden Meta-Analyse individueller Patientendaten der großen Thrombolysestudien lag die sICB-Rate nach Kriterien von SITS-MOST unter rtPA bei 2,7% und war damit 7-fach höher als unter Placebo.³² Bei etwa jedem Dritten Todesfall unter rtPA innerhalb der ersten Woche nach dem Ereignis liegt eine sICB beziehungsweise eine raumfordernde PB (Typ 2) zugrunde.³² Dies wird daher als wesentliche Ursache für die unter Thrombolyse beobachtete erhöhte Frühmortalität innerhalb von sieben Tagen nach dem Ereignis angesehen.³² sICBs sind ebenfalls mit einem schlechteren funktionellen Behandlungsergebnis und höherer Mortalität nach 3 Monaten verbunden. So ist das Risiko für eine bleibende Einschränkung mit Hilfsbedürftigkeit im Alltag etwa um den Faktor 1,7 und für Mortalität um den Faktor 4.³¹

Etablierte Einflussgrößen für das Auftreten einer sICB ist vor allem der Schlaganfallschweregrad (NIHSS) und andere Schweremarker wie die Ausdehnung von Infarktfrühzeichen im CCT beziehungsweise der Diffusionsstörung im cMRT oder das Vorhandensein eines hyperdensen Mediazeichens als Marker für einen Gefäßverschluss.^{22,34,35} Weiterhin sind höheres Patientenalter, höhere Glucosespiegel, höhere Blutdruckwerte und eine vorbestehende Einnahme von Antithrombotika (Aspirin und/oder Clopidogrel) gut belegte Risikofaktoren und konnten wiederholt in verschiedenen Kohorten sowie randomisiert, kontrollierten Studien reproduziert werden.³⁴⁻³⁶

Zusätzlich zu diesen genannten Faktoren sind aufgrund der zunehmenden Verbesserung der Techniken und Verbreitung der cMRTs zunehmend radiologische Einflussgrößen im Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Eine besondere Rolle spielen hier zerebrale

Mikroblutungen, deren Nachweis der CT-Bildgebung entgeht.³⁷ Weiterhin könnte die Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Thrombolysetherapie das Blutungsrisiko beeinflussen. Dies wurde insbesondere im Fall von Statinen in der Vergangenheit diskutiert.^{38,39}

Zerebrale Mikroblutungen

Zerebrale Mikroblutungen (engl. *cerebral microbleeds*, CMBs) sind rundlich-ovale, perivaskuläre Ansammlungen von Blutabbauprodukten und können mittels häm-sensitiver cMRT-Sequenzen sichtbar gemacht werden.³⁷ Sie stellen einen Marker für eine zerebrale Mikroangiopathie dar.^{37,40,41} Hinsichtlich der Pathogenese von CMBs spielen ebenso wie bei primären, intrazerebralen (Makro-) Blutungen vor allem die arterielle Hypertonie und die zerebrale Amyloidangiopathie eine Rolle.^{37,40} Das Vorhandensein und die Anzahl von CMBs sind in bevölkerungsbasierten Studien mit dem zukünftigen Auftreten von intrazerebralen Blutungsereignissen assoziiert.⁴² Somit könnten CMBs ein Risikomarker für das Bestehen einer Vaskulopathie sein, welche das Blutungsrisiko auch in der Akutphase nach einem ischämischen Insult erhöht. In der unter 2.1.1 dargestellten Studie wurde der Frage nachgegangen, ob sich das Risiko einer sICB nach rtPA-Gabe bei Patienten mit CMBs von solchen ohne CMBs unterscheidet. Zum Zeitpunkt der Analyse existierten nur wenig belastbare Daten, welche insgesamt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang nahelegten.⁴³

Einfluss einer vorbestehenden Statin-Behandlung

Statine (Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Inhibitoren) finden als Cholesterinsenker breite Anwendung für die Primär- und Sekundärprävention kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse. In einer *post hoc* Analyse der Stroke Prevention by

Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)-Studie, welche insgesamt einen klaren Nutzen einer Hoch-Dosis Atorvastatin-Behandlung zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder transitorisch ischämischer Attacke (TIA) erbrachte, wurden signifikant mehr ICBs unter Atorvastatin als unter Placebo beobachtet.⁴⁴ Als mögliche Gründe werden sogenannte pleiotrope Effekte der Statine auf das Gerinnungssystem und die Thrombozytenfunktion diskutiert.⁴⁵ Weiterhin ist aus epidemiologischen Studien bekannt, dass der Cholesterinspiegel und das Auftreten primärer ICBs invers korrelieren.⁴⁶ Auch im Kontext einer Thrombolysetherapie ist vereinzelt ein erhöhtes Risiko für sICBs bei mit Statinen vorbehandelten Patienten beobachtet worden, wobei insgesamt widersprüchliche Daten existieren.^{38,47} Andererseits gibt es aus experimentellen Studien sogar Hinweise, dass Statine die Blut-Hirn-Schranke stabilisieren und neuroprotektive Eigenschaften haben könnten.^{48,49} Zusammengenommen führte dies zu einer Verunsicherung und teils dazu, dass Statine in der Praxis nach einer ICB schon in der Akutphase abgesetzt oder nach einer Thrombolysetherapie erst verzögert gegeben wurden.³⁸ Diese Überlegungen waren Anlass die Assoziation einer vorbestehenden und früh begonnenen Statin-Behandlung mit dem Auftreten hämorrhagischer Komplikationen zu untersuchen (siehe 2.1.2).

1.2.2 Frühe Rezidivereignisse

Etwa 15-20% aller ischämischen Schlaganfälle und damit etwa 66.000 Ereignisse pro Jahr in Deutschland sind Rezidive.¹ Das Risiko für einen wiederholten Schlaganfall ist in den ersten 14 Tagen nach dem initialen Ereignis besonders hoch und beträgt bis zu 8%.^{50,51} Treten Rezidivereignisse auf, so ist dies mit einem schlechteren Verlauf und einer schlechteren Prognose vergesellschaftet.⁵² Durch eine frühe und verbesserte Sekundärprävention kann das Wiederholungsrisiko drastisch gesenkt werden.^{51,53} Eine Übersichtsarbeit verglich die jährlichen Rezidivraten in Placeboarmen randomisierter Studien bei Patienten mit

stattgehabtem Schlaganfall seit den 1960er Jahren und fand eine Reduktion der jährlichen Rezidivraten um 1% pro Dekade auf aktuell etwa 4.5%/Jahr.⁵⁴ Parallel dazu wurde ein Anstieg antithrombotischer und antihypertensiver Behandlungen registriert, was die Bedeutung dieser beiden Therapien zur langfristigen Rezidivreduktion unterstreicht. Kürzlich konnte in einer umfassenden Meta-Analyse von Studien zum Nutzen von Thrombozytenfunktionshemmern gezeigt werden, dass eine ASS-Gabe besonders das kurzfristige Rezidivrisiko senken kann.⁵³ Die relative Risikoreduktion lag bei bis zu 60%, wobei die stärksten Effekte bei einem Beginn nach 2-3 Tagen bestimmt wurden.⁵³ Das oben beschriebene, hohe Wiederholungsrisiko in der Frühphase beruht auf bevölkerungsbezogenen Daten, die vor teilweise mehr als 15 Jahren erhoben wurden und in der Regel eine rein klinische Definition eines Rezidivs ohne bildgebenden Nachweis anwendeten.^{50,55} Seit dieser Zeit wurden zahlreiche diagnostische und therapeutische Fortschritte gemacht. Dazu zählen unter anderem die angesprochene, frühe Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern, die Behandlung mit Lipidsenkern, die Fokussierung auf eine rasche (Gefäß-)Diagnostik zur ätiologischen Zuordnung des Infarktes oder das flächendeckende Angebot einer Behandlung in spezialisierten Zentren. Zusammengefasst ist es daher wichtig, aktuelle Daten unter den gegenwärtigen Bedingungen zu analysieren, um weitere Verbesserungsmöglichkeiten in den Abläufen der stationären Versorgung aufzudecken und Hochrisikogruppen für frühe Rezidive zu identifizieren. Dies war die wesentliche Motivation der unter 2.2.1 dargestellten Studie.

1.2.3 Troponinerhöhungen nach Schlaganfall

Kardiale Troponine haben als Biomarker in den letzten Jahrzehnten einen elementaren Stellenwert bei der Diagnosestellung eines AMI bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) erlangt.⁵⁶ Troponine sind Strukturproteine des kontraktilen Apparates und zeigen

hochspezifisch myokardiale Schädigungen an.⁵⁷ Für den klinischen Alltag ist es allerdings wichtig zu berücksichtigen, dass die Ursache der Myokardzellschädigung durch Troponin nicht angezeigt wird.^{57,58} Die relevanteste Differentialdiagnose einer Troponin-Erhöhung stellt der AMI auf dem Boden einer koronaren Plaqueruptur mit daraus resultierender Myokardischämie dar (klassischer Typ 1 AMI).⁵⁶ Zudem können erhöhte Troponin-Werte bei einer sogenannten Bedarfsischämie entstehen, wenn es z.B. im Rahmen hypertensiver Entgleisungen oder einer schweren Anämie zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und –angebot kommt (Typ 2 AMI).⁵⁹ Nicht selten spielen neben diesen über eine koronar-vermittelte Ischämie bedingten Mechanismen auch nicht koronar-vermittelte Ursachen (unter anderem eine Niereninsuffizienz, akute Herzinsuffizienz oder Sepsis) eine Rolle.^{57,58,60}

Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall kommen zusätzlich direkte neurokardiogene (schlaganfall-induzierter) Entstehungsmechanismen in Betracht.⁶⁰⁻⁶³ Bereits seit Mitte des letzten Jahrhunderts ist bekannt, dass im zeitlichen Zusammenhang mit akuten zerebralen Erkrankungen elektrokardiographische Veränderungen (vor allem Repolarisationsstörungen; ‚cerebral T wave‘) auftreten können und sich Störungen der linksventrikulären Funktion mit meist transientem Charakter beobachten lassen.^{64,65} Mit der Einführung kardialer Biomarker zeigte sich, dass mit diesen Phänomenen auch der Nachweis erhöhter Herzenzyme einhergeht. Besonders gut ist dies für Patienten mit Subarachnoidalblutung untersucht.^{66,67} Ursächlich wird ein Ungleichgewicht im zentralen autonomen Netzwerk mit gesteigerter Katecholaminausschüttung angesehen, welche zu charakteristischen subendokardialen Nekrosen, sogenannten Kontraktionsbandnekrosen, führen können.^{60,63} Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall ist die klinische Beurteilung dadurch komplex, dass aufgrund der großen Überlappung der vaskulären Risikofaktoren ein gleichzeitiger Typ 1 AMI nicht unwahrscheinlich ist. Dies wird auch dadurch unterstrichen, dass in Langzeitbeobachtungen

kardiovaskuläre Ereignisse Haupttodesursache bei Patienten ist, die ihren Schlaganfall mehr als 1 Jahr überlebt haben.⁶⁸ Zudem ist gerade bei älteren Patienten und Diabetikern ein ACS häufig klinisch stumm. Die Einschränkungen durch den Schlaganfall wie eine Aphasie, Extinktionsphänome und Bewusstseinsstörungen können ein ACS zusätzlich verschleiern. Ein Dilemma besteht für die behandelnden Ärzte darin, dass die gewöhnliche Behandlung eines ACS mit erhöhtem Troponin in einer aggressiven Plättchenhemmung und koronaren Intervention besteht,⁶⁹ welche in der Akutphase insbesondere bei ausgedehnteren Hirninfarkten mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen kann. Aktuelle Behandlungsleitlinien bleiben daher bislang vage. Insgesamt bereitet die ätiologische Zuordnung von erhöhtem Troponin nach ischämischem Schlaganfall im klinischen Alltag Schwierigkeiten, so dass folgende Fragen in den vorgestellten Arbeiten nachgegangen werden sollte: A) Wie häufig sind Troponinerhöhungen in der Akutphase nach ischämischem Schlaganfall und welche Eigenschaften haben Patienten mit Troponinerhöhungen? B) Sind Troponinerhöhungen mit dem funktionellen Outcome und Mortalität nach Schlaganfall assoziiert? C) Wie häufig liegt eine instabile, koronare Läsion als Ursache für Troponinerhöhungen nach Schlaganfall vor?

1.3 Ziele der Arbeit

In dieser kumulativen Habilitationsschrift werden eigene Publikationen, die sich thematisch im Kern mit der Prädiktion, den Entstehungsmechanismen und der prognostischen Bedeutung von akuten Komplikationen bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall befasst haben, vorgestellt und diskutiert.

Übergeordnetes Ziel der Arbeiten war es, Hochrisikogruppen für wichtige Akutkomplikationen zu charakterisieren und Vorstellungen über die zugrunde liegenden Pathomechanismen zu gewinnen. Perspektivisch können so behandelbare Einflussgrößen für Präventionsmaßnahmen identifiziert werden und die Aufklärung von Patienten individualisierter erfolgen.

Konkret werden im ersten Teil dieser Habilitationsschrift Arbeiten zu neurologischen Komplikationen zusammengefasst, in denen es um sekundäre ICBs (Abschnitt 2.1) und frühe Schlaganfallrezidive (Abschnitt 2.2) geht. Im zweiten Teil werden eigene Arbeiten zur Häufigkeit, prognostischen Bedeutung und Entstehung von Myokardschädigungen (gemessen anhand des kardialen Biomarkers Troponin T) vorgestellt (Abschnitt 2.3).

2. Eigene Arbeiten

2.1 Neurologische Komplikationen – sekundäre intrazerebrale Blutungen

2.1.1 Assoziation zwischen zerebralen Mikroblutungen und symptomatischen intrazerebralen Blutungen nach Thrombolysetherapie.

Dannenberg S*, Scheitz JF*, Rozanski M, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. Stroke. 2014;45:2900-5.

In der vorliegenden Untersuchung sammelten wir über einen Zeitraum von 6 Jahren (2008-2013) prospektiv alle konsekutiven Thrombolysetherapien an der Klinik für Neurologie der Charité am Campus Benjamin Franklin, bei denen die Therapieentscheidung auf Grundlage einer initialen MRT-Bildgebung getroffen wurde. Dies war bei insgesamt 326 Patienten der Fall (~34% aller Thrombolysetherapien in diesem Zeitraum). Endpunkt unserer Untersuchung war das Auftreten einer sICB nach Kriterien der European Cooperative Acute Stroke Study-II.³³ Weiterhin wurde das Auftreten einer PB auf der Verlaufsbildgebung innerhalb von 24-36h nach der Thrombolyse registriert. Wir werteten die bei Aufnahme durchgeführten T2*-Sequenzen des cMRTs retrospektiv für das Vorhandensein und die Anzahl von CMBs aus. Die Auswertung erfolgte geblendet für die oben genannten Endpunkte und klinische Daten. Die Prävalenz von CMBs lag insgesamt bei 25%. Genau eine CMB lag bei 16%, zwei bis vier CMBs lagen bei 6% und fünf oder mehr CMBs bei 3% vor. Patienten mit Nachweis von CMBs in der initialen cMRT-Untersuchung waren älter und hatten insgesamt eine stärkere Leukoaraiose (höherer Wahlund-Score).⁷⁰ Insgesamt hatten 3% aller Patienten eine sICB und 7% eine PB. In der Gruppe der Patienten mit 2-4 CMBs (10% sICB bzw 21% PB) und besonders in der Gruppe mit fünf oder mehr CMBs (30% sICB und

30% PB) war die Blutungsrate im Vergleich zu Patienten ohne CMB (1.2% sICB und 5.7% PB) signifikant erhöht. Die Assoziation blieb nach explorativer, multipler Regressionsanalyse, in der für mögliche Einflussgrößen (u.a. Alter und Wahlund-Score) korrigiert wurde, bestehen. Im Vergleich zu Patienten ohne CMB mit solchen mit nur einer CMB ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Hinsichtlich der wahrscheinlich zugrundeliegenden Pathogenese, hypertensiv-bedingt bzw. Amyloidangiopathie-assoziiert, sahen wir keine klaren Signale für ein erhöhtes Blutungsrisiko in einer bestimmten Subgruppe.

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006448>

2.1.2 Einfluss einer Statinbehandlung auf Blutungskomplikationen nach ischämischem Schlaganfall

Scheitz JF, Maclsaac RL, Abdul-Rahim AH, et al. Statins and risk of post-stroke hemorrhagic complications. *Neurology* 2016; 86:1590-6.

Um der Frage nachzugehen, ob eine Statinbehandlung vor und nach dem Schlaganfall das Risiko sekundärer Blutungskomplikationen beeinflusst, wurden in der vorgestellten Arbeit Daten des Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) herangezogen. VISTA ist ein internationales Register, in dem Daten aus randomisierten klinischen Studien bei Patienten mit Schlaganfall archiviert werden und für neue Fragestellungen zur Verfügung gestellt werden.⁷¹ Das „VISTA Acute“ Register umfasst mittlerweile Daten von mehr als 28.000 Patienten.⁷¹ Bei fünf VISTA-Studien und insgesamt 8.535 Patienten lagen Daten zur Vormedikation und Medikation in der Akutphase vor. Die AEs und SAEs wurden systematisch in Bezug auf dokumentierte ICBs durchsucht. Eine Statintherapie zum Zeitpunkt des Schlaganfalls bestand bei 1.309 Patienten. Im univariaten Vergleich hatten Patienten mit vorbestehender Statintherapie häufiger eine sICB als solche ohne (3,9% versus 2,4%, $p < 0.01$). Nachdem Unterschiede der Gruppen bezüglich Alter, Geschlecht, klinischer Schlaganfallschweregrad, vaskulärer Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes und Myokardinfarkt (allesamt häufiger bzw. höher in der Statingruppe) sowie weiterer Vormedikation (u.a. Thrombozytenfunktionshemmer) mittels multipler logistischer Regression und mittels propensity score matching ausgeglichen wurden, trat der Zusammenhang deutlich schwächer hervor und war nicht mehr statistisch signifikant. Bei Patienten mit Thrombolysetherapie lag die Blutungsrate erwartungsgemäß höher als bei Patienten ohne Thrombolysetherapie (4.6% versus 1.1%, $p < 0.01$). Es ergab sich kein Hinweis auf eine

Interaktion zwischen Thrombolyse und Statinbehandlung im Sinne einer deutlich erhöhten Blutungsrate bei thrombolysierten Patienten mit gleichzeitiger Statineinnahme.

Bei 626 Patienten wurde eine Statintherapie innerhalb der ersten 72h nach Schlaganfall neu begonnen. Post-akute ICBs (definiert als ICB nach Tag 7 und während des Follow-up Zeitraums von 90 Tagen) traten bei 0.7% aller Patienten auf. Das Risiko post-akuter ICBs war bei Patienten mit neu begonnener Statintherapie nicht relevant erhöht (1.1%, adjustierte OR 1.6, 95% KI 0.7-3.7). Zudem war eine frühe Statintherapie im Vergleich zu keiner oder späterer Statintherapie mit einer niedrigeren Mortalität und wahrscheinlich auch einer vorteilhaften Verteilung des mRS nach 90 Tagen assoziiert (adjustierte HR 0.67, 95% KI 0.46–0.97 bzw. adjustierte OR 1.21, 95% CI 0.98–1.50).

<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002606>

2.2 Neurologische Komplikationen - Frühe Schlaganfallrezidive

2.2.1 Häufigkeit und Risikofaktoren von Rezidivereignissen während der Akutbehandlung nach ischämischem Schlaganfall

Erdur H, Scheitz JF, Ebinger M, et al. In-hospital stroke recurrence and stroke after transient ischemic attack: frequency and risk factors. *Stroke*. 2015;46:1031-7.

Das Ziel unserer Arbeit war es, die Häufigkeit von frühen Schlaganfallrezidiven während des Aufenthaltes in der Akutklinik unter den Bedingungen und Therapiestandards einer spezialisierten Stroke Unit-Behandlung zu beschreiben und Prädiktoren für Rezidive zu identifizieren. Hierzu zogen wir Daten der drei Stroke Units der Berliner Charité heran, die über den Zeitraum von 3,5 Jahren (2010 - Juni 2013) im Rahmen einer verpflichtenden Qualitätsdokumentation der Arbeitsgemeinschaft deutscher Schlaganfall Register (ADSR) erhoben wurden.⁷² Insgesamt konnten 5.106 Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA untersucht werden. Während eines mittleren Krankenhausaufenthaltes von 5 Tagen wurde bei 0,8% der Patienten ein frühes Schlaganfallrezidiv dokumentiert (n=40), welches als neues, über 24h anhaltendes klinisches Defizit definiert war. Zudem sahen wir bei 0,2% der Patienten (n=10) ein Rezidiv im Zusammenhang mit einer Katheterintervention (mechanische Thrombektomie) oder nach Thrombendarteriektomie, welche wir in der weiteren Analyse aufgrund pathophysiologischer Überlegungen nicht berücksichtigten. In einer multivariaten Regressionsanalyse waren eine TIA in der Anamnese (HR 3.2, 95% KI 1.5-6.9), der Nachweis einer >70% Stenose der ipsilateralen A. carotis interna (HR 4.5, 95% KI 1.9-11.3), sowie die Schlaganfallätiologie „andere determinierte Ursache“ (HR 3.9, 95%KI 1.5-10.2, in unserer Kohorte vor allem Dissektionen, Vaskulitiden und paraneoplastische Genese) mit dem Auftreten von Rezidiven verbunden. Diese Faktoren blieben auch in

verschiedenen Subgruppen (Minor Stroke/TIA) und verschiedenen strengen Kriterien für die Definition des Rezidivs unabhängig mit dem Auftreten eines Schlaganfallrezidivs assoziiert. Weiterhin fand sich in der Gruppe der Patienten, die sich initial mit einer TIA oder *minor stroke* (geringes neurologisches Defizit, definiert als NIHSS <5) vorstellten, ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Post-Schlaganfall-Pneumonie und einem nachfolgenden Rezidivereignis (HR 4.7, 95% KI 1.3-16.7). Die Mortalität während des Aufenthaltes in der Akutklinik war bei Patienten mit frühem Rezidiv signifikant höher, als bei solchen ohne frühes Rezidiv (18% versus 3%, $p < 0.01$).

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006886>

2.3 Kardiale Komplikationen – Analysen zur Häufigkeit, Entstehung und prognostischen Bedeutung von Troponin-Erhöhungen bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie

2.3.1 Troponin-Erhöhungen nach Schlaganfall sind häufig und zeigen eine schlechte Prognose an

Scheitz JF, Endres M, Mochmann HC, Audebert HJ, Nolte CH. Frequency, determinants and outcome of elevated troponin in acute ischemic stroke patients. *Int J Cardiol.* 2012; 157:239-42.

In der folgenden, retrospektiven Analyse wurden über 1 Jahr alle Patienten, die innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn in der Stroke Unit der Charité am Campus Benjamin Franklin stationär behandelt wurden und mit der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls entlassen wurden, berücksichtigt. Die Troponin-Messungen erfolgten im Rahmen der Laborroutine bei Krankenhausaufnahme mittels konventionellem (4. Generation) Troponin T-Assay (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Insgesamt hatte etwa jeder 7. Patient bei Aufnahme ein erhöhtes Troponin oberhalb des Grenzwertes, der für die Diagnose eines AMI bei Patienten mit klinischem Verdacht auf ein ACS verwendet wurde (14%). Eine eingeschränkte Nierenfunktion, vorbekannte koronare Herzerkrankung (KHK), Hypercholesterinämie, der Schlaganfallsschweregrad gemessen am NIHSS bei Aufnahme sowie eine Beteiligung des insulären Kortex waren unabhängig mit einer Troponin-Erhöhung assoziiert. Wurden Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und vorbekannter KHK, beides mögliche Erklärungen für ein basal erhöhtes Troponin, ausgeschlossen, blieb ausschließlich eine Beteiligung des Inselkortex als unabhängiger Prädiktor für Troponin-Erhöhungen bestehen. Zudem zeigte sich eine starke Assoziation von Troponin-Erhöhungen mit einer schlechteren Prognose während des akutstationären Aufenthaltes. So war eine

Troponin-Erhöpfung mit einem etwa 2,5-fach erhöhtem Risiko für ein schlechtes funktionelles Outcome bei Entlassung (adjustiert für Alter, Geschlecht, Schlaganfallschweregrad, chronische Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz, KHK oder Diabetes und Thrombolysetherapie) sowie mit einer 4,5-fach erhöhten Mortalität (adjustiert für Alter und Schlaganfallschweregrad) verbunden.

In dieser Arbeit lagen ausschließlich Troponin-Werte aus dem Aufnahmehabor vor, so dass keine Rückschlüsse über die Relevanz einer Dynamik der Troponin-Werte, welche ein Zeichen für eine akute Myokardschädigung ist, gezogen werden konnten. Zudem erfolgte die Troponin-Messung mit einem konventionellem Troponin T Assay, so dass die prognostische Bedeutung von geringeren Myokardschädigungen, deren Nachweis mit den aktuell verwendeten ‚hoch-sensitiven‘ Troponin-Assays möglich ist, nicht untersucht werden konnte. Diese Limitationen wurden in der nächsten Arbeit adressiert (2.3.2).

<http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.01.055>

2.3.2 Prognostischer Wert hoch-sensitiver Troponinassays und der zeitlichen Dynamik der Troponinwerte

Scheitz JF, Mochmann HC, Erdur H, et al. Prognostic relevance of cardiac troponin T levels and their dynamic changes measured with a high-sensitivity assay in acute ischaemic stroke: analyses from the TRELAS cohort. *Int J Cardiol.* 2014;177:886-93.

Mit der Einführung hoch-sensitiver Troponinassays lassen sich kardiale Troponine im Vergleich zu konventionellen Assays in deutlich geringere Mengen im Plasma nachweisen.⁷³ Dies ermöglicht bei Patienten mit klinischem Verdacht auf ein ACS einen schnelleren Ausschluss eines AMI.⁷⁴ Die höhere Sensitivität wird allerdings auf Kosten einer geringeren Spezifität für eine zugrundeliegende koronar-vermittelte Pathologie erkaufte.^{57,75} Wie in zahlreichen epidemiologischen Studien in der Allgemeinbevölkerung gezeigt wurde, ist Troponin mittels hochsensitiver Assays bereits bei vermeintlich herzgesunden Individuen im Plasma nachweisbar.⁷⁶⁻⁷⁸ Ein einzelner erhöhter Troponinwert kann nicht mit Sicherheit unterscheiden, ob eine akute oder chronische Myokardschädigung vorliegt. Eine zeitliche Dynamik der Troponinwerte, also ein Anstieg oder Abfall über die Zeit, zeigt jedoch ein akutes Geschehen an.^{57,73} Ziel dieser Arbeit war es, die Häufigkeit und prognostische Bedeutung einer zeitlichen Dynamik bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall anhand eines hochsensitiven Troponinassays (hs-cTnT, Roche Elecsys® Troponin Ths, Roche, Mannheim) zu untersuchen. Über einen Zeitraum von 35 Monaten wurden im Rahmen des Screenings für die TRELAS-Studie (siehe 2.3.3) bei Patienten mit bildgebend nachgewiesenem ischämischen Schlaganfall routinemäßig Daten zur Troponinwerten bei Aufnahme und am Folgetag erfasst (im Median 6h nach Symptombeginn und 18h nach dem ersten Wert). Die Patienten wurden entsprechend der maximalen Troponinwerte, genauer entsprechend des höchsten der beiden gemessenen Werte, in 3 Gruppen eingeteilt

(unterhalb der 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation <14ng/l, sowie oberhalb und unterhalb des Medians der erhöhten Werte, 14-30ng/l und >30ng/l). Eine zeitliche Dynamik wurde als Anstieg oder Abfall der Troponinwerte um mindestens 50% gewertet.⁷³ Insgesamt waren bei 1016 Patienten serielle hs-cTnT-Werte verfügbar, worunter 60% mindestens einen Wert oberhalb der 99th Perzentile aufwiesen (pathologisch erhöhtes hs-cTnT). Höhere absolute Troponinwerte waren in einer multiplen logistischen Regressionsanalyse, in der für mögliche Confounder adjustiert wurde, mit einem ungünstigeren Outcome bei Entlassung assoziiert. Dabei ergab sich für Patienten mit gering erhöhtem hs-cTnT ein etwa 1,5-fach erhöhtes Risiko und für Patienten mit deutlich erhöhtem hs-cTnT ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko das Krankenhaus mit Einschränkungen im Alltag zu verlassen. Die Vorhersage des Regressionsmodells für die Assoziation mit schlechtem funktionellen Outcome wurde durch die Ergänzung der hs-cTnT-Werte signifikant verbessert. Eine zeitliche Dynamik des hs-cTnT lag bei 13.5% der Patienten vor, wobei mehrheitlich ein Anstieg der Werte zu verzeichnen war. Interessanterweise hatten Patienten mit Infarkten im Bereich des rechten insulären Kortex häufiger dynamische Troponinwerte als Patienten ohne Läsionen im Inselkortex. Dynamische Troponinwerte als Zeichen einer akuten Myokardschädigung, waren im Vergleich zu zeitlich stabilen Troponinwerten in einem Cox proportional hazards Regressionsmodell unabhängig mit einem höheren Risiko für intrahospitale Mortalität assoziiert (HR 3.1, 95% KI 1.6-6.1).

Angesichts der beobachteten prognostischen Bedeutung, rückt die Frage nach den Entstehungsmechanismen von akuten Troponinerhöhungen im zeitlichen Zusammenhang eines ischämischen Schlaganfalls in den Fokus. Für eine Einstufung der Art und Dringlichkeit weiterführender diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen sind Daten zur Häufigkeit zugrundeliegender, akuter koronarer Pathologien elementar. Dies wurde in der Arbeit 2.3.3 weiter beleuchtet.

<http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.036>

2.3.3 Koronarangiographische Befunde von Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Troponinerhöhungen

Mochmann HC*, Scheitz JF*, Petzold GC, et al. Coronary angiographic findings in acute ischemic stroke patients with elevated cardiac troponin: The Troponin Elevation in Acute ischemic Stroke (TRELAS) study. *Circulation* 2016;133:1264-1271.

Wie zu Beginn von Abschnitt 2.3 erläutert, sind die möglichen Entstehungsmechanismen von Troponin-Erhöhungen bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall vielfältig.⁶⁰ Schwierigkeiten bereitet die ätiologische Zuordnung insbesondere bei klinisch asymptomatischen Patienten und fehlenden ST-Streckenhebungen im EKG. Bei Patienten mit ACS ohne ST-Hebungen (NSTEMI-ACS) und erhöhtem Troponin empfehlen die aktuellen Leitlinien eine aggressive Thrombozytenfunktionshemmung und früh-elektive Koronarangiographie um eine zeitnahe Revaskularisierung vornehmen zu können.⁶⁹ Diesbezüglich besteht bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall in der Akutphase in der Regel Zurückhaltung. Um eine bessere Nutzen-Risiko-Bewertung vornehmen zu können, sind Daten zum Koronarstatus von Schlaganfallpatienten mit erhöhtem Troponin im Vergleich zu Patienten mit NSTEMI-ACS wichtig. Dies war Ziel der prospektiven TRELAS (Troponin Elevation in Acute ischemic Stroke)- Studie.⁷⁹ Insgesamt wurden entsprechend einer vorherigen Fallzahlberechnung 29 Patienten mit bildgebend nachgewiesenem, ischämischen Schlaganfall und Troponinerhöhung (>50ng/L mittels hs-cTnT Assay) eingeschlossen und im Median innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn koronarangiographiert. Als Kontrollgruppe wurden Patienten mit NSTEMI-ACS herangezogen, die für Alter und Geschlecht gematcht wurden. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf Höhe der Troponinwerte oder des *Global Registry of Acute Coronary Events*(GRACE)-Scores, welcher für die Risikostratifizierung bei Patienten mit ACS

herangezogen wird.^{69,80} Die Befundung der Koronarangiographie und Levokardiographie erfolgte geblendet für die entsprechenden Diagnosen. Primärer Endpunkt war das Vorliegen einer koronaren Culprit-Läsion im Sinne einer hochgradigen Koronarstenose mit instabiler Plaquemorphologie.^{81,82} Bei Schlaganfallpatienten fanden sich signifikant seltener Culprit-Läsionen als bei Patienten mit NSTEMI-ACS (24% versus 79%). Culprit-Läsionen fanden sich häufiger bei Schlaganfallpatienten mit vorbekannter KHK. Beinahe die Hälfte aller untersuchten Schlaganfallpatienten wies jedoch keinerlei signifikante Koronarstenose auf (48% versus 13% bei Patienten mit NSTEMI-ACS). Jeweils 2 Patienten in beiden Gruppen hatten eine apikale Hypokinesie wie bei einer Stresskardiomyokardiopathie. Damit konnte gezeigt werden, dass bei einer Mehrheit der Schlaganfallpatienten mit Troponinerhöhung keine koronar-vermittelte Ischämie als Ursache vorliegt.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018547>

3. Diskussion

In den oben dargestellten Arbeiten wurden häufige und prognostisch relevante Komplikationen in der Akutphase nach einem ischämischen Schlaganfall thematisiert. Im Folgenden sollen die wichtigsten Aspekte und die wesentlichen Schlussfolgerungen übergreifend diskutiert werden. Im ersten Abschnitt wurden Studien zu sekundären Blutungskomplikationen, welche insbesondere im Rahmen der Thrombolysetherapie bei 2-10% aller Patienten auftreten und fatale klinische Verläufe nehmen können,³¹ vorgestellt. Aufgrund des Effektes der Thrombolysetherapie und des Mangels an alternativen, wirksamen Therapieoptionen ist es bedeutsam, diese Therapie möglichst vielen Patienten zu ermöglichen. Die Zulassungskriterien von rtPA orientieren sich an den Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien, vor allem der National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Studie aus dem Jahr 1995.⁸³ Diese Kriterien wurden gewählt um das Einblutungsrisiko zu minimieren, fußen jedoch vor allem auf experimentellen Erwägungen und Thrombolysestudien beim AMI.^{83,84} Dies führt im klinischen Alltag dazu, dass einige relevante Patientengruppen formal nur ‚*off-label*‘ behandelt werden können. Registerstudien wie die vorgestellten Arbeiten können dazu beigetragen und haben bereits dazu beigetragen, dass frühere Kontraindikationen relativiert (zB das Kriterium Alter >80 Jahre) und Erfahrungen über Patientengruppen, die in den randomisierten Studien nicht oder nur unzureichend abgebildet sind, veröffentlicht wurden.^{83,85,86}

Aufgrund der zunehmenden Verbreitung des cMRTs als Bildgebungsmethode in der Akutphase werden nicht selten inzidentelle Befunde wie das Vorhandensein von CMBs erhoben. Kliniker müssen im Falle von Patienten, die potentiell mit rtPA behandelt werden können, diese Befunde berücksichtigen und eine dennoch rasche Therapieentscheidung treffen. Für solche Entscheidungen können prospektive Registerstudien eine Grundlagen liefern. In unserer Analyse zum Zusammenhang zwischen CMBs und sICBs sahen wir eine

deutlich erhöhte Blutungsrate nach systemischer Thrombolyse bei Patienten mit multiplen CMBs (≥ 5 , siehe 2.1.1).⁸⁷ Die Anzahl von Patienten mit multiplen CMBs und die Ereignisrate waren in unserer monozentrischen Kohorte letztlich jedoch zu klein um statistisch belastbare Aussagen treffen zu können. In zeitlichem Zusammenhang mit unserer Veröffentlichung gab es eine weitere chinesische Studie die unsere Ergebnisse in einer kleineren Kohorte reproduzieren konnte.⁸⁸ Im Gegensatz dazu sahen weitere Registerarbeiten keinen Zusammenhang zwischen Anzahl der CMBs und Risiko einer sICB.^{89,90} Eine Meta-Analyse unter unserer Mitarbeit bezog unsere und die genannten Studien mit insgesamt 2.479 Patienten ein und bestätigte letztlich die Beobachtung, dass das Risiko einer sICB mit der Anzahl an CMBs, vor allem bei mehr als 10 CMBs, stark zunimmt.⁹¹ Zudem wurde in Übereinstimmung mit unseren Daten eine Prävalenz von CMBs bei etwa 20-25% aller thrombolysierten Patienten bestätigt.^{91,92} Eine höhere Anzahl an CMBs ist wahrscheinlich ein Marker für die Schwere einer begleitenden, ICB-begünstigenden Mikroangiopathie.^{37,40,93,94} Dies wird auch durch ein wesentliches Ergebnis einer weiteren Beobachtungsstudie sowie einer anderen Meta-Analyse individueller Patientendaten, in die unsere Studie mit einfluss, unterstützt. Hier waren CMBs besonders mit dem Auftreten von PBs außerhalb des Infarktgebietes assoziiert.^{90,95} Interessanterweise entstehen etwa ein Drittel aller PBs außerhalb des ischämischen Hirnareals. Dies ist mit circa 1,5% etwa so häufig wie ICBs bei thrombolysierten Patienten mit Lungenarterienembolie oder AMI.^{96,97} Bei der Pathogenese dieser extraschämischen ICBs könnten also eine generalisierte, zerebrale Vaskulopathie und insbesondere die zerebrale Amyloidangiopathie bedeutsam sein. Auch das funktionelle Outcome nach 3 Monaten scheint in der genannten Meta-Analyse bei Patienten mit CMBs schlechter zu sein als bei Patienten ohne CMBs.⁹⁵ Es ist jedoch zu betonen, dass dies nicht mit dem Nachweis eines fehlenden Nutzens der Thrombolyse in dieser Patientengruppe zu verstehen ist. Vielmehr sollte die Thrombolysetherapie nicht allein

aufgrund des Vorhandenseins von CMBs vorenthalten werden. Allerdings scheint bei Patienten mit multiplen CMBs eine besonders kritische Indikationsstellung, eine individuelle Aufklärung über ein wahrscheinlich erhöhtes Blutungsrisiko und Sorgfalt bei der Blutdruckeinstellung während und nach der Therapie wichtig zu sein. Zukünftige Studien müssen zudem klären, ob in dieser Patientengruppe besser eine rein mechanische Thrombektomie ohne systemische Thrombolysetherapie oder eine niedriger dosierte Thrombolysetherapie durchgeführt werden sollte.^{5,98}

In einer weiteren vorgestellten Arbeit konnte kein signifikanter Einfluss einer Statinbehandlung auf akute und post-akute-Blutungskomplikationen gefunden werden (siehe 2.1.2). Eine *post hoc* Analyse der SPARCL-Studie hatte, letztlich unerwartet, ein erhöhtes ICB-Risiko im Zusammenhang einer Hochdosis-Atorvastatinbehandlung nach Schlaganfall oder TIA gezeigt und damit Kontroversen ausgelöst.^{44,99} Unsere Studie relativiert diese Beobachtungen in zweierlei Hinsicht. Einerseits fand sich kein erhöhtes Risiko früher Blutungskomplikationen sowohl bei Patienten mit als auch ohne rtPA Behandlung.¹⁰⁰ Die Ergebnisse stimmen mit der Mehrheit größerer Thrombolyseregisterstudien überein.^{101,102} Andererseits sahen wir keinen Zusammenhang zwischen einer in den ersten drei Tagen nach Ereignis begonnener Statingabe und post-akuten ICBs innerhalb von 90 Tagen.¹⁰⁰ Auch dieses Ergebnis spiegelt die Beobachtungen einer Meta-Analyse von 23 randomisierten Studien und 19 Beobachtungsstudien wieder.¹⁰³ Eine Stärke unserer Analyse ist das VISTA-Register als Datenquelle, in welchem AEs und SAEs im Rahmen kontrollierter Studien bei einer großen Fallzahl systematisch erfasst wurden.⁷¹ Zudem wurden mittels *propensity score matching* für mögliche Störgrößen (Alter, NIHSS, Komorbiditäten, Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern) korrigiert. Letztlich ist ein geringer Einfluss einer Statineinnahme auf das Auftreten einer sICB nicht auszuschließen, auch wenn ein solcher wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist. Vieles spricht dafür, dass

eine Statineinnahme eher ein Risikomarker für allgemeine Patienteneigenschaften, die das Blutungsrisiko begünstigen, und weniger ein kausaler Faktor ist.^{38,101} Ein weiteres Ergebnis unserer Auswertung der VISTA-Daten ist, dass eine früh begonnene Statintherapie mit einer geringeren Mortalität und möglicherweise sogar mit einem besseren Outcome nach 90 Tagen assoziiert ist.¹⁰⁰ Somit wird die gängige Praxis unterstützt, eine Statinbehandlung schon während des akutstationären Aufenthaltes zu beginnen. Bislang gibt es hierzu wenig Daten, da die SPARCL-Studie und andere Sekundärpräventionsstudien Patienten teilweise erst Wochen nach dem Schlaganfall rekrutierten und kleinere randomisierte Studien unzureichend gepowert waren oder abgebrochen werden mussten.¹⁰⁴ Durch *propensity score matching* wurden Ungleichheiten in den Gruppen der Patienten mit und ohne frühe Statineinnahme ausgeglichen. Durch das retrospektive Design kann jedoch ein ‚*confounding by indication*‘ bzw. ‚*confounding by severity bias*‘, also dass Statine bei schlechter eingeschätzten Patienten nicht angesetzt wurden, nicht völlig ausgeschlossen werden. Auch wenn somit möglicherweise der Effekt überschätzt sein könnte, gibt es aber umgekehrt kein Signal, dass eine frühe Statingabe nachteilig wäre.

Im zweiten Abschnitt wurden Arbeiten zu frühen Schlaganfallrezidiven zusammengefasst. Häufig wird in der Literatur ein 30-Tage Rezidivrisiko oder ein jährliches Rezidivrisiko betrachtet.¹⁰⁵ Kürzere Zeiträume sind jedoch ebenfalls wichtig um die Prozesse während des akutstationären Aufenthaltes zu optimieren. Wir berichteten Daten zur Häufigkeit und zu Einflussfaktoren auf frühe Rezidive unter gegenwärtigen Therapiestandards auf drei überregionalen Berliner Stroke Units der Charité (siehe 2.2.1).¹⁰⁶ Frühe Rezidive wurden streng definiert als neue, anhaltende klinische Symptome während der ersten 5-7 Tage und traten bei knapp 1% aller Patienten auf. Aus historischen Kohorten, wie der britischen Oxford Vascular Study, ließ sich ein noch höheres Rezidivrisiko von bis zu 5-8% ableiten.^{50,51} Die geringere Rezidivrate in unserer Studie wurde in einem modernen Stroke-Unit Setting

gesehen, welches eine frühe Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern bei 90%, eine Statingabe bei 80% und frühe Gefäßdarstellung bei 96% beinhaltete. Neben der Definition des Rezidivereignisses, welche in älteren Studien nicht gut von einer Schlaganfallprogression unterschied, sind diese Qualitätsstandards wahrscheinlich wesentliche Gründe für diesen Unterschied.¹⁰⁷ Unsere Studie bestätigte bekannte Risikofaktoren für frühe Rezidive wie vor allem das Vorliegen einer ipsilateralen Karotisstenose.^{55,108,109} Die aktuellen Zertifizierungskriterien für Stroke Units messen daher zu Recht der frühen Gefäßdarstellung während des Stroke Unit Aufenthaltes einen hohen Stellenwert bei.¹¹⁰ Patienten mit Karotisstenose stellen eine Hochrisikogruppe dar und müssen schnellstmöglich identifiziert werden, da therapeutische Konsequenzen wie die duale Plättchenhemmung, Hochdosis-Statingabe und rasche Vorstellung zur Thrombendarteriektomie vorliegen.^{109,111} Das Vorhandensein einer TIA in der Anamnese war ebenfalls signifikant häufiger bei Patienten mit frühem Rezidiv als bei solchen ohne. Diese Beobachtung spiegelt das hohe Risiko eines manifesten Schlaganfalls nach einer TIA wieder. Beinahe ein Viertel aller ischämischen Hirninfarkte geht eine TIA voraus,¹¹² wobei die TIA mehrheitlich in der Woche vor dem manifesten Ereignis auftritt. Einschränkend muss angemerkt werden, dass wir aufgrund des retrospektiven Designs keine exakten Angaben zur Zeitdauer zwischen der TIA und dem manifesten Schlaganfall erheben konnten. Dennoch kann geschlossen werden, dass Patienten mit TIA schnellstmöglich mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden sollten und eine rasche ätiologische Abklärung erfolgen sollte. Eine aktuelle, multizentrische Auswertung konnte zeigen, dass das Schlaganfallrisiko nach einer TIA unter solchen Therapie- und Versorgungsstandards deutlich geringer ist (etwa 2% in sieben Tagen), als in den erwähnten, historischen Kohorten.¹¹³ Weiterhin sahen wir einen Zusammenhang zwischen Schlaganfallätiologie und Auftreten eines frühen Rezidivs. Insbesondere Patienten mit seltenerer Schlaganfallursache,

in unserer Kohorte waren dies vor allem Dissektionen und Angiitiden, hatten frühe Rezidive. Dies ist in Übereinstimmung mit Vorarbeiten.¹¹⁴ Mehr Untersuchungen zur idealen Sekundärprävention in diesen Patientengruppen sind wünschenswert, aber auch nur mit groß angelegten multizentrischen Ansätzen durchführbar. Die Beobachtung, dass Pneumonien in der Akutphase mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert sind, spiegelt möglicherweise einen erhöhten prothrombotischen Zustand bei dieser Patientengruppe wieder.¹¹⁵ Es unterstreicht die Bedeutung eines aufmerksamen Dysphagie-Screenings in den ersten Tagen nach dem Akutereignis. Eine Limitation unserer Arbeit ist das Fehlen detaillierter Bildgebungsbefunde. Es ist gut untersucht, dass das Wiederholungsrisiko bei Patienten mit Infarkten in multiplen Stromgebieten und Infarkten verschiedenen Alters höher ist, als bei Patienten mit singulären Ereignissen.¹¹⁴ Dies wurde auch durch eine Untersuchung unserer Arbeitsgruppe, die sich mit dem Einfluss des Infarktmusters auf das Risiko bildgebend neuer, klinisch stummer Hirninfarkte in der ersten Woche nach einem klinisch manifesten Ereignis, befasste. Im Einklang mit Vorarbeiten sahen wir bei etwa einem Drittel der untersuchten Patienten eine neue, asymptotische ischämische Läsion.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Das Muster der Hirninfarkte in der Aufnahmebildgebung war starker ein Prädiktor für solche stummen Läsionen. Patienten mit Infarkten in multiplen Stromgebieten hatten das höchste Risiko, Patienten mit singulären Infarkten das geringste Risiko für neue Läsionen im Verlauf.¹¹⁶

Im letzten Abschnitt wurden Studien zu Troponin-Erhöhungen bei Patienten mit ischämischem Insult dargestellt. Wie bereits eingangs erläutert, haben kardiale Komplikationen einen großen prognostischen Stellenwert in der Akutphase nach einem zerebrovaskulären Ereignis.¹³ Myokardschädigungen, die mittels Troponin sensitiv und spezifisch detektiert werden können, haben daran einen großen Anteil. Die Häufigkeit von erhöhtem Troponin bei Schlaganfallpatienten schwankt in der Literatur stark, was vor allem

darin begründet ist, dass verschiedene Assays (Troponin I oder Troponin T, konventionelle Assays oder hoch-sensitive Assays) mit teils uneinheitlichen Cut-Offs Anwendung finden. Zudem wurden in einigen Studien Patienten mit kardialen Vorerkrankungen oder Nierenfunktionsstörungen ausgeschlossen.¹¹⁹ Dies erschwert eine Verallgemeinerung und macht es notwendig diese Studiencharakteristika genau zu berücksichtigen. Die Daten unserer retrospektiven Analyse (siehe 2.3.1), in dem ein konventioneller Troponin-Assay verwendet wurde, decken sich gut mit einer Meta-Analyse von 15 Studien, welche von einer Häufigkeit erhöhter Troponin-Werte nach Schlaganfall von etwa 18% berichtete.¹²⁰ Unsere Untersuchung konnte zu diesem Zeitpunkt mit der größten Patientenzahl aufwarten, so dass in den Analysen zur prognostischen Bedeutung besser für Einflussgrößen korrigiert werden konnte als in früheren Arbeiten.¹²¹ Da Troponin-Werte bei etwa 16% aller Patienten während des Untersuchungszeitraumes nicht vorlagen, ist ein möglicher Selektionsbias zu diskutieren. Allerdings war Troponin prinzipiell in das Routine-Aufnahmelabor für alle Patienten integriert und die Eigenschaften der Patienten mit und ohne verfügbaren Troponin-Wert unterschieden sich bis auf den Schlaganfallschweregrad nicht wesentlich. Da Patienten ohne Troponin-Messung leichter vom Schlaganfall betroffen waren (NIHSS 3 versus 5), ist eine insgesamt etwas geringere Prävalenz von erhöhtem Troponin möglich.

Mittlerweile werden hochsensitive Troponin-Assays flächendeckend in Deutschland und Europa eingesetzt. Hierdurch wird eine präzisere Detektion von kleinsten Mengen zirkulierendem Troponin ermöglicht.^{74,122} In longitudinalen, populationsbasierten Untersuchungen war Troponin mit diesen hochsensitiven Nachweismethoden bereits bei etwa zwei Drittel der Allgemeinbevölkerung über 65 Jahre (ohne manifeste kardiale Erkrankung) nachweisbar und bei einem Achtel oberhalb des 99. Perzentilwertes erhöht.⁷⁸ Es bestand eine proportionale Assoziation zwischen Höhe des hs-cTnT und der Schwere asymptomatischer, struktureller Herzerkrankung.⁷⁸ Wir sahen in unserer Untersuchung sogar

bei mehr als 50% unserer Schlaganfallpatienten erhöhte hs-cTnT-Werte. Diese Ergebnisse konnten in weiteren Schlaganfallkohorten reproduziert werden.¹²³⁻¹²⁵

Ein weiteres wichtiges Ergebnis unserer vorgestellten Studien ist die starke Assoziation zwischen erhöhtem Troponin und einer schlechten Prognose nach Schlaganfall.^{121,126} In großer Übereinstimmung mit kleineren Kohorten sahen wir einen Zusammenhang zwischen Troponin-Erhöhungen und funktionellem Outcome bei Entlassung sowie Mortalität.^{120,124,127,128} Dieser blieb auch unter statistischer Korrektur für chronische Komorbiditäten bestehen. Bereits nur per hs-cTnT Assays detektierbares, minimal erhöhtes Troponin war mit einem schlechten funktionellen Outcome bei Entlassung verbunden. Unsere Studie zur Bedeutung von dynamischen Troponin-Werten legt zudem nahe, dass insbesondere akute Troponin-Erhöhungen mit einer erhöhten Frühmortalität verbunden sind.^{126,129} Patienten bei denen die Troponin-Werte akut anstiegen, hatten eine etwa 3-fach erhöhte Mortalität während des Akutaufenthaltes.¹²⁶ Dies konnte in ähnlicher Weise reproduziert werden.¹²⁹ Chronische, über die Zeit stabile Troponin-Erhöhungen, repräsentieren am ehesten das Gesamtausmaß struktureller Herzerkrankung und Komorbiditäten,^{76,121,130} welche die kurzfristige und langfristige Erholung vom Schlaganfall ungünstig beeinflussen. Einschränkend muss betont werden, dass der zusätzliche prädiktive Nutzen über die wesentlichen prognostischen Faktoren Alter und NIHSS insgesamt gering war, sodass Troponin bislang keinen Eingang als prognostischer Routinemarkers gefunden hat. Letztlich kann dennoch konstatiert werden, dass erhöhtes Troponin nach Schlaganfall insbesondere im Falle einer Dynamik ein Marker für Hochrisikopatienten, die eine engmaschige klinische Beobachtung und möglicherweise eine intensivierete Sekundärprävention benötigen, darstellt. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass kardiale Biomarker und insbesondere Troponin bessere Aussagen über das individuelle Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität zulassen als traditionelle

Risikofaktoren.^{131,132} Unsere Studienergebnisse und Ergebnisse anderer Kohorten zeigen weiterhin, dass sich Schlaganfallpatienten mit erhöhtem Troponin von solchen ohne erhöhtes Troponin hinsichtlich des Alters und des Vorliegens chronischer kardialer (KHK, Herzinsuffizienz) und nicht-kardialer Komorbiditäten (vor allem chronische Niereninsuffizienz) unterscheiden.^{119,121,125,126,130} Diese Prädiktoren entsprechen letztlich auch den Beobachtungen oben genannter populationsbasierter Studien in der Allgemeinbevölkerung.^{76,78} Zusätzlich waren Schlaganfall-assoziierte Faktoren wie ein höherer Schlaganfallschweregrad und die Schlaganfalllokalisation unabhängig mit einer Troponin-Erhöhung assoziiert.^{121,126} Dies ist vor dem Hintergrund alternativer Entstehungsmöglichkeiten von Myokardschädigungen nach Schlaganfall interessant. Es ist anzunehmen, dass im Rahmen eines akuten Schlaganfalls eine Dysbalance der zentralen autonomen Kontrolle des Herzens entsteht. Diese Hypothese wird dadurch unterstützt, dass bei Schlaganfallpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine veränderte Herzratenvariabilität sowie eine reduzierte Sensitivität des Barorezeptorreflexes messbar sind.¹³³⁻¹³⁵ Diese Störungen sind besonders ausgeprägt bei Patienten mit schweren Schlaganfällen (höherer NIHSS), bei denen sich eine Zunahme des Sympathikotonus beobachten lässt.¹³³⁻¹³⁵ Vor allem Läsionen im insulären Kortex scheinen für autonome Funktionsstörungen und kardiale Arrhythmien zu prädisponieren.^{136,137} Die Insula ist ein integraler Bestandteil des zentralen autonomen Netzwerkes und aufgrund der zerebralen Blutversorgung als Teil des Medialstromgebietes häufig affiziert.^{138,139} In unseren vorgestellten Arbeiten bestand eine starke Assoziation zwischen insulärer Beteiligung und Troponin-Erhöhungen.¹²¹ Wenn Patienten mit Niereninsuffizienz und bestehender KHK ausgeschlossen wurden, war ein Schlaganfall im Inselkortex die einzige Variable, die in einem logistischen Regressionsmodell signifikant mit einer Troponin-Erhöhung verbunden war. Zudem sahen wir eine relevante Dynamik der Troponin-Werte, welche als Hinweis für

akute Myokardschädigung zu werten ist, ebenfalls häufiger bei Patienten, bei denen die Insula mitbetroffen war (siehe 2.3.2). Interessanterweise war diese Assoziation bei rechtsseitigen Läsionen stärker als bei linksseitigen.¹²⁶ Diese Lateralisierung passt zu einer voxel-basierten MRT-Auswertung, bei der Diffusionsstörungen im Bereich der rechten Insula sowie des angrenzenden inferioren Parietallappens mit Troponin-Erhöhungen assoziiert war.¹⁴⁰ In einer kürzlich fertiggestellten Subanalyse der TRELAS-Studie konnten wir diese Beobachtungen noch näher charakterisieren. Mittels *voxel-based lesion symptom mapping*, welche es ermöglicht über einen dichotomen Ansatz (Troponin-Erhöhung ja/nein bzw. insuläre Beteiligung ja/nein) hinauszugehen, konnten wir zeigen das stärkere Anstiege des hs-cTnT innerhalb von 24 Stunden mit Läsionen in der vorderen rechten Insula verbunden sind (Krause, [...], Scheitz, Nolte et al, *under review*). Diese Region wird in Verbindung mit einem parasympathischen Einfluss auf die kardiale Funktion gebracht, so dass anzunehmen ist, dass dortige Infarkte zu einem relativen Übergewicht der sympathischen Einflüsse auf das Herz führen.

In diesem Zusammenhang sind auch die Ergebnisse der TRELAS-Studie interessant (siehe 2.3.3).¹⁴¹ In TRELAS lag bei der Mehrheit der koronarangiographisch untersuchten Schlaganfallpatienten keine akute koronare Pathologie vor und bei fast der Hälfte erbrachte sich angiographisch kein Hinweis auf eine begleitende KHK. Dies spricht dafür, dass neurokardiogene Mechanismen regelhaft bei der Entstehung von Troponin-Erhöhungen bei Schlaganfallpatienten eine Rolle spielen könnten. Der Vergleich mit Patienten mit NSTEMI/ACS legt nahe, dass beim Schlaganfall in der Regel eine alternative Pathogenese als der klassische Typ 1 AMI vorliegt.¹⁴¹ Bislang liegen nur wenige weitere Untersuchungen zum Koronarstatus akuter Schlaganfallpatienten vor. In einer unkontrollierten Beobachtungsstudie konnte bei 55% der 84 untersuchten Schlaganfallpatienten eine hochgradige, koronare Stenose (>70%) und bei 71% eine KHK diagnostiziert werden.¹⁴² Der im Vergleich zu

TRELAS häufigere angiographische Nachweis einer signifikanten KHK (>50% Stenose) liegt am ehesten an der Selektion der Patienten. Es wurden ausschließlich Schlaganfallpatienten mit zusätzlichen Zeichen eines AMI (EKG oder ACS-typische Klinik) untersucht und auch Patienten mit ST-Hebungen eingeschlossen. Eine französische Studie wies bei Schlaganfallpatienten ohne anamnestisch bekannte KHK in der Subakutphase bei etwa 26% eine signifikante KHK nach.¹⁴³ Diese Patienten hatten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Verlauf von 2 Jahren.¹⁴⁴ In TRELAS konnte sogar bei einem Drittel der Patienten eine bislang nicht bekannte KHK detektiert werden, was wahrscheinlich durch die Selektion über ein erhöhtes Troponin begründet werden kann. Daraus kann geschlossen werden, dass ein erhöhtes Troponin nach Schlaganfall besonderen Anlass geben sollte gezielt nach einer begleitenden KHK zu fahnden, um gegebenenfalls die Sekundärprävention zu intensivieren. In der Regel ist hier eine nicht-invasive Diagnostik in der Subakutphase ausreichend.¹⁴⁵ Allerdings ist zu betonen, dass in TRELAS immerhin beinahe ein Viertel der Patienten Hinweise auf eine akute koronare Läsion und damit einen Typ 1 AMI hatten. Die klinische Herausforderung besteht genau darin, diese Subgruppe an Patienten korrekt und frühzeitig zu identifizieren. Die TRELAS-Studie legt nahe, dass Patienten mit bereits bekannter KHK, Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie und mit stärkerer Dynamik der Troponin-Werte Kandidaten für eine forcierte kardiale Diagnostik und eine aggressivere medikamentöse Therapie sind. Allerdings war die TRELAS-Studie nicht gepowert um klinische Prädiktoren für koronare Culprit-Läsionen valide zu prüfen. Auch wenn die Dynamik prinzipiell ein akutes Geschehen anzeigt und sich die stärkste Dynamik bei einem Typ 1 AMI zeigt, lässt sich insbesondere in der Nähe des Plateaus keine hinreichend sichere Unterscheidung zu einem Typ 2 AMI oder nicht-koronarer beziehungsweise neurokardiogener Ursachen vornehmen.^{59,73,146} In Anbetracht der schlechten Prognose von Schlaganfallpatienten mit erhöhtem Troponin sollte der

ätiologischen Zuordnung der wahrscheinlichsten Ursache der Troponin-Ausschüttung im klinischen Alltag eine hohe Dringlichkeit zukommen. Weitere prospektive und multizentrische Studien zum validen Ausschluss einer koronar-vermittelter Entstehung der Troponin-Erhöhungen sind dringend erforderlich.

4. Zusammenfassung

Akute Komplikationen beeinträchtigen die Prognose nach einem ischämischen Schlaganfall entscheidend.^{13,17,18} In den vorgestellten Studien wurden Einflussgrößen auf neurologische und kardiale Komplikationen bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall untersucht. Im Rahmen einer Thrombolysetherapie wird bei etwa 2-10% aller Patienten eine symptomatische intrazerebrale Blutung (sICB) beobachtet.^{4,31} Bei Patienten mit multiplen zerebralen Mikroblutungen treten sICBs deutlich häufiger auf,⁸⁷ so dass bei diesen Patienten eine strenge Risiko-Nutzen Bewertung erfolgen und sehr sorgfältig auf Blutdruckentgleisungen während der Therapie reagiert werden sollte. Eine vorbestehende Statinbehandlung scheint das Risiko einer sekundären ICB in der Frühphase nach einem ischämischen Schlaganfall nicht signifikant zu beeinflussen, und zwar unabhängig ob eine Behandlung mit rtPA durchgeführt wurde.¹⁰⁰ Eine frühe Statinbehandlung innerhalb der ersten drei Tage nach dem Insult erhöht das Risiko subakuter ICBs nicht und ist möglicherweise mit einem besseren funktionellen Outcome verbunden.¹⁰⁰

Frühe Rezidivereignisse während der ersten 5-7 Tage nach dem initialen Schlaganfallereignis treten bei etwa 1% der Patienten auf und sind damit seltener als in historischen Kohorten.¹⁰⁶ Besonders bei einer TIA in der Anamnese, bei einer ipsilateralen Karotisstenose und seltenerer Schlaganfallursachen wie Dissektionen oder Vaskulitiden sollte an die Gefahr früher Rezidivereignisse gedacht werden.¹⁰⁶ Die aktuellen Zertifizierungskriterien für Stroke Units messen daher zu Recht der frühen Gefäßdarstellung während des Stroke Unit Aufenthaltes einen hohen Stellenwert bei. Zudem waren Patienten mit Pneumonien in der Akutphase besonders gefährdet ein frühes Rezidiv zu bekommen, was die Bedeutung eines aufmerksamen Dysphagie-Screenings in den ersten Tagen nach dem Akutereignis unterstreicht.

Pathologisch erhöhte Werte des kardialen Biomarkers Troponin T als spezifisches Zeichen einer koinzidenten Myokardschädigung lassen sich, je nach verwendetem Assay, bei 15-50% aller Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall nachweisen.^{60,121,126} Bereits geringe Troponin-Erhöhungen sind mit einem schlechteren Outcome verbunden.¹²⁶ Insbesondere eine Dynamik der Troponin-Werte in seriellen Messungen zeigt ein erhöhtes Risiko an, während der Akutphase nach dem ischämischen Hirninfarkt zu versterben.¹²⁶ Die Pathogenese von Troponin-Erhöhungen ist nach einem ischämischen Schlaganfall in der Regel anders als bei Patienten mit ACS. Mehrheitlich haben Schlaganfallpatienten mit Troponin-Erhöhungen keine akuten koronaren Läsionen.¹⁴¹ Dennoch lassen die koronarangiographischen Befunde bei immerhin fast einem Viertel der betroffenen Patienten eine koronar-vermittelte Myokardischämie als Ursache der Troponin-Erhöhung vermuten.¹⁴¹ Weitere Untersuchungen sind dringend notwendig, um diese Patienten frühzeitig zu erkennen und therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

5. Literaturverzeichnis

1. Heuschmann, PU, Busse, O, Wagner, M, et al. Frequency and Care of Stroke in Germany. *Akt Neurol* 37, 333-340. 2010.
2. Gesamtbericht Berliner Schlaganfallregister 2014. https://www.aerztekammer-berlin.de/10arzt/40_Qualitaetssicherung/30_QM_Massnahmen_nach_Themen/30_BerlinerSchlaganfallregister/07_2014/Gesamtbericht_BSR_2014.pdf (aufgerufen am 04.09.2016).
3. Candelise, L, Gattinoni, M, Bersano, A, et al. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet*. 2007; 369:299-305.
4. Lees, KR, Bluhmki, E, von, KR, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010; 375:1695-1703.
5. Goyal, M, Menon, BK, van Zwam, WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387:1723-1731.
6. Sandercock, PA, Counsell, C, Tseng, MC, et al. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD000029.
7. Juttler, E, Unterberg, A, Woitzik, J, et al. Hemispherectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med*. 2014; 370:1091-1100.
8. Feigin, VL, Forouzanfar, MH, Krishnamurthi, R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014; 383:245-254.

9. Carandang, R, Seshadri, S, Beiser, A, et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA*. 2006; 296:2939-2946.
10. Koennecke, HC, Belz, W, Berfelde, D, et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology*. 2011; 77:965-972.
11. Heuschmann, PU, Wiedmann, S, Wellwood, I, et al. Three-month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *Neurology*. 2011; 76:159-165.
12. Spieler, JF, Lanoe, JL, and Amarenco, P. Costs of stroke care according to handicap levels and stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 17:134-142.
13. Kumar, S, Selim, MH, and Caplan, LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol*. 2010; 9:105-118.
14. Johnston, KC, Li, JY, Lyden, PD, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke*. 1998; 29:447-453.
15. Hesse, K, Fulton, RL, Abdul-Rahim, AH, et al. Characteristic adverse events and their incidence among patients participating in acute ischemic stroke trials. *Stroke*. 2014; 45:2677-2682.
16. Prosser, J, MacGregor, L, Lees, KR, et al. Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke. *Stroke*. 2007; 38:2295-2302.

17. Balami, JS, Chen, RL, Grunwald, IQ, et al. Neurological complications of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2011; 10:357-371.
18. Indredavik, B, Rohweder, G, Naalsund, E, et al. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. *Stroke.* 2008; 39:414-420.
19. Khatri, R, McKinney, AM, Swenson, B, et al. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2012; 79:S52-S57.
20. Latour, LL, Kang, DW, Ezzeddine, MA, et al. Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia. *Ann Neurol.* 2004; 56:468-477.
21. Rosenberg, GA, Estrada, EY, and Dencoff, JE. Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood-brain barrier opening after reperfusion in rat brain. *Stroke.* 1998; 29:2189-2195.
22. Derex, L and Nighoghossian, N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79:1093-1099.
23. Sussman, ES and Connolly, ES, Jr. Hemorrhagic transformation: a review of the rate of hemorrhage in the major clinical trials of acute ischemic stroke. *Front Neurol.* 2013; 4:69.
24. Larrue, V, von, KR, del, ZG, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke.* 1997; 28:957-960.

25. Fiorelli, M, Bastianello, S, von, KR, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999; 30:2280-2284.
26. Thomalla, G, Sobesky, J, Kohrmann, M, et al. Two tales: hemorrhagic transformation but not parenchymal hemorrhage after thrombolysis is related to severity and duration of ischemia: MRI study of acute stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator within 6 hours. *Stroke*. 2007; 38:313-318.
27. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333:1581-1587.
28. Hacke, W, Kaste, M, Bluhmki, E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359:1317-1329.
29. Berger, C, Fiorelli, M, Steiner, T, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke*. 2001; 32:1330-1335.
30. Wahlgren, N, Ahmed, N, Davalos, A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007; 369:275-282.
31. Strbian, D, Sairanen, T, Meretoja, A, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2011; 77:341-348.

32. Emberson, J, Lees, KR, Lyden, P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014; 384:1929-1935.
33. Hacke, W, Kaste, M, Fieschi, C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998; 352:1245-1251.
34. Strbian, D, Michel, P, Seiffge, DJ, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: comparison of prediction scores. *Stroke*. 2014; 45:752-758.
35. Mazya, M, Egado, JA, Ford, GA, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012; 43:1524-1531.
36. Larrue, V, von Kummer, RR, Muller, A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*. 2001; 32:438-441.
37. Greenberg, SM, Vernooij, MW, Cordonnier, C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009; 8:165-174.

38. Scheitz, JF, Nolte, CH, and Endres, M. Should Statins Be Paused or Discontinued After Thrombolysis or Acute Intracerebral Hemorrhage? No! Stroke. 2013; 44:1472-1476.
39. Vergouwen, MD, de Haan, RJ, Vermeulen, M, et al. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. Stroke. 2008; 39:497-502.
40. Charidimou, A, Boulouis, G, Haley, K, et al. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. Neurology. 2016; 86:505-511.
41. Gregoire, SM, Charidimou, A, Gadapa, N, et al. Acute ischaemic brain lesions in intracerebral haemorrhage: multicentre cross-sectional magnetic resonance imaging study. Brain. 2011; 134:2376-2386.
42. van Etten, ES, Auriel, E, Haley, KE, et al. Incidence of symptomatic hemorrhage in patients with lobar microbleeds. Stroke. 2014; 45:2280-2285.
43. Charidimou, A, Kakar, P, Fox, Z, et al. Cerebral microbleeds and the risk of intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013; 84:277-280.
44. Amarenco, P, Bogousslavsky, J, Callahan, A, III, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006; 355:549-559.
45. Violi, F, Calvieri, C, Ferro, D, et al. Statins as antithrombotic drugs. Circulation. 2013; 127:251-257.

46. Wang, X, Dong, Y, Qi, X, et al. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013; 44:1833-1839.
47. Martinez-Ramirez, S, Delgado-Mederos, R, Marin, R, et al. Statin pretreatment may increase the risk of symptomatic intracranial haemorrhage in thrombolysis for ischemic stroke: results from a case-control study and a meta-analysis. *J Neurol*. 2012; 259:111-118.
48. Chen, J, Zhang, ZG, Li, Y, et al. Statins induce angiogenesis, neurogenesis, and synaptogenesis after stroke. *Ann Neurol*. 2003; 53:743-751.
49. Zhang, L, Zhang, ZG, Ding, GL, et al. Multitargeted effects of statin-enhanced thrombolytic therapy for stroke with recombinant human tissue-type plasminogen activator in the rat. *Circulation*. 2005; 112:3486-3494.
50. Coull, AJ, Lovett, JK, and Rothwell, PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ*. 2004; 328:326.
51. Rothwell, PM, Giles, MF, Chandratheva, A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007; 370:1432-1442.
52. Jorgensen, HS, Nakayama, H, Reith, J, et al. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology*. 1997; 48:891-895.

53. Rothwell, PM, Algra, A, Chen, Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016; 388:365-375.
54. Hong, KS, Yegiaian, S, Lee, M, et al. Declining stroke and vascular event recurrence rates in secondary prevention trials over the past 50 years and consequences for current trial design. *Circulation*. 2011; 123:2111-2119.
55. Lovett, JK, Coull, AJ, and Rothwell, PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004; 62:569-573.
56. Thygesen, K, Alpert, JS, Jaffe, AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:1581-1598.
57. Newby, LK, Jesse, RL, Babb, JD, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:2427-2463.
58. Agewall, S, Giannitsis, E, Jernberg, T, et al. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011; 32:404-411.
59. Alpert, JS, Thygesen, KA, White, HD, et al. Diagnostic and therapeutic implications of type 2 myocardial infarction: review and commentary. *Am J Med*. 2014; 127:105-108.

60. Scheitz, JF, Nolte, CH, Laufs, U, et al. Application and Interpretation of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015; 46:1132-1140.
61. Soros, P and Hachinski, V. Cardiovascular and neurological causes of sudden death after ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2012; 11:179-188.
62. Myers, MG, Norris, JW, Hachinski, VC, et al. Cardiac sequelae of acute stroke. *Stroke*. 1982; 13:838-842.
63. Samuels, MA. The brain-heart connection. *Circulation*. 2007; 116:77-84.
64. Burch, GE, MEYERS, R, and ABILDSKOV, JA. A new electrocardiographic pattern observed in cerebrovascular accidents. *Circulation*. 1954; 9:719-723.
65. Kono, T, Morita, H, Kuroiwa, T, et al. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24:636-640.
66. Naidech, AM, Kreiter, KT, Janjua, N, et al. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005; 112:2851-2856.
67. Mayer, SA, Fink, ME, Homma, S, et al. Cardiac injury associated with neurogenic pulmonary edema following subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1994; 44:815-820.
68. Hankey, GJ, Jamrozik, K, Broadhurst, RJ, et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2000; 31:2080-2086.

69. Amsterdam, EA, Wenger, NK, Brindis, RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64:e139-e228.
70. Wahlund, LO, Barkhof, F, Fazekas, F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke.* 2001; 32:1318-1322.
71. Weimar, C, Ali, M, Lees, KR, et al. The Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA): results and impact on future stroke trials and management of stroke patients. *Int J Stroke.* 2010; 5:103-109.
72. Heuschmann, PU, Berger, K, Misselwitz, B, et al. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: the German Stroke Registers Study Group. *Stroke.* 2003; 34:1106-1113.
73. Thygesen, K, Mair, J, Giannitsis, E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012; 33:2252-2257.
74. Reichlin, T, Hochholzer, W, Bassetti, S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med.* 2009; 361:858-867.
75. Twerenbold, R, Jaffe, A, Reichlin, T, et al. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J.* 2012; 33:579-586.
76. de Lemos, JA, Drazner, MH, Omland, T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA.* 2010; 304:2503-2512.

77. Saunders, JT, Nambi, V, de Lemos, JA, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2011; 123:1367-1376.
78. deFilippi, CR, de Lemos, JA, Christenson, RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA*. 2010; 304:2494-2502.
79. Scheitz, JF, Mochmann, HC, Nolte, CH, et al. Troponin elevation in acute ischemic stroke (TRELAS)--protocol of a prospective observational trial. *BMC Neurol*. 2011; 11:98.
80. Eagle, KA, Lim, MJ, Dabbous, OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004; 291:2727-2733.
81. Ambrose, JA, Winters, SL, Stern, A, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5:609-616.
82. Okamoto, K, Takano, M, Sakai, S, et al. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; 109:465-470.
83. Demaerschalk, BM, Kleindorfer, DO, Adeoye, OM, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016; 47:581-641.

84. Campbell, BC, Meretoja, A, Donnan, GA, et al. Twenty-Year History of the Evolution of Stroke Thrombolysis With Intravenous Alteplase to Reduce Long-Term Disability. *Stroke*. 2015; 46:2341-2346.
85. Mishra, NK, Ahmed, N, Andersen, G, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ*. 2010; 341:c6046.
86. Gensicke, H, Strbian, D, Zinkstok, SM, et al. Intravenous Thrombolysis in Patients Dependent on the Daily Help of Others Before Stroke. *Stroke*. 2016; 47:450-456.
87. Dannenberg, S, Scheitz, JF, Rozanski, M, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2014; 45:2900-2905.
88. Yan, S, Jin, X, Zhang, X, et al. Extensive cerebral microbleeds predict parenchymal haemorrhage and poor outcome after intravenous thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86:1267-1272.
89. Turc, G, Sallem, A, Moulin, S, et al. Microbleed Status and 3-Month Outcome After Intravenous Thrombolysis in 717 Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015; 46:2458-2463.
90. Gratz, PP, El-Koussy, M, Hsieh, K, et al. Preexisting cerebral microbleeds on susceptibility-weighted magnetic resonance imaging and post-thrombolysis bleeding risk in 392 patients. *Stroke*. 2014; 45:1684-1688.

91. Tsivgoulis, G, Zand, R, Katsanos, AH, et al. Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and High Cerebral Microbleed Burden: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2016; 73:675-683.
92. Charidimou, A, Shoamanesh, A, Wilson, D, et al. Cerebral microbleeds and postthrombolysis intracerebral hemorrhage risk Updated meta-analysis. *Neurology.* 2015; 85:927-4.
93. Poels, MM, Ikram, MA, van der Lugt, A, et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2011; 42:656-661.
94. Cordonnier, C, Al-Shahi, SR, and Wardlaw, J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain.* 2007; 130:1988-2003.
95. Charidimou, A and Shoamanesh, A. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: Comprehensive meta-analysis. *Neurology.* 2016; 87:1534-1541.
96. Chatterjee, S, Chakraborty, A, Weinberg, I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA.* 2014; 311:2414-2421.
97. Brass, LM, Lichtman, JH, Wang, Y, et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke.* 2000; 31:1802-1811.

98. Anderson, CS, Robinson, T, Lindley, RI, et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2016; 374:2313-2323.
99. Goldstein, LB, Amarenco, P, Szarek, M, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology.* 2008; 70:2364-2370.
100. Scheitz, JF, Maclsaac, RL, Abdul-Rahim, AH, et al. Statins and risk of poststroke hemorrhagic complications. *Neurology.* 2016; 86:1590-1596.
101. Engelter, ST, Soenne, L, Ringleb, P, et al. IV thrombolysis and statins. *Neurology.* 2011; 77:888-895.
102. Rocco, A, Sykora, M, Ringleb, P, et al. Impact of Statin Use and Lipid Profile on Symptomatic Intracerebral Haemorrhage, Outcome and Mortality after Intravenous Thrombolysis in Acute Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 33:362-368.
103. Hackam, DG, Woodward, M, Newby, LK, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2011; 124:2233-2242.
104. Montaner, J, Chacon, P, Krupinski, J, et al. Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial. *Eur J Neurol.* 2008; 15:82-90.
105. Mohan, KM, Wolfe, CD, Rudd, AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2011; 42:1489-1494.

106. Erdur, H, Scheitz, JF, Ebinger, M, et al. In-hospital stroke recurrence and stroke after transient ischemic attack: frequency and risk factors. *Stroke*. 2015; 46:1031-1037.
107. Giles, MF and Rothwell, PM. Prognosis and management in the first few days after a transient ischemic attack or minor ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2006; 1:65-73.
108. Marnane, M, Ni, CD, Callaly, E, et al. Stroke recurrence within the time window recommended for carotid endarterectomy. *Neurology*. 2011; 77:738-743.
109. Kernan, WN, Ovbiagele, B, Black, HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45:2160-2236.
110. Nabavi, DG, Ossenbrink, M, Schinkel, M, et al. [Revised certification criteria for regional and national stroke units in Germany]. *Nervenarzt*. 2015; 86:978-988.
111. Markus, HS, Droste, DW, Kaps, M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005; 111:2233-2240.
112. Rothwell, PM and Warlow, CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology*. 2005; 64:817-820.

113. Amarenco, P, Lavallee, PC, Labreuche, J, et al. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *N Engl J Med.* 2016; 374:1533-1542.
114. Ay, H, Gungor, L, Arsava, EM, et al. A score to predict early risk of recurrence after ischemic stroke. *Neurology.* 2010; 74:128-135.
115. Grau, AJ, Bugge, F, Becher, H, et al. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies. *Neurology.* 1998; 50:196-203.
116. Braemswig, TB, Usnich, T, Albach, FN, et al. Early new diffusion-weighted imaging lesions appear more often in stroke patients with a multiple territory lesion pattern. *Stroke.* 2013; 44:2200-2204.
117. Kang, DW, Latour, LL, Chalela, JA, et al. Early and late recurrence of ischemic lesion on MRI: evidence for a prolonged stroke-prone state? *Neurology.* 2004; 63:2261-2265.
118. Kang, DW, Lattimore, SU, Latour, LL, et al. Silent ischemic lesion recurrence on magnetic resonance imaging predicts subsequent clinical vascular events. *Arch Neurol.* 2006; 63:1730-1733.
119. Jensen, JK, Kristensen, SR, Bak, S, et al. Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke. *Am J Cardiol.* 2007; 99:108-112.
120. Kerr, G, Ray, G, Wu, O, et al. Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 28:220-226.

121. Scheitz, JF, Endres, M, Mochmann, HC, et al. Frequency, determinants and outcome of elevated troponin in acute ischemic stroke patients. *Int J Cardiol.* 2012; 157:239-242.
122. Haaf, P, Reichlin, T, Twerenbold, R, et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J.* 2014; 35:365-375.
123. Furtner, M, Ploner, T, Hammerer-Lercher, A, et al. The high-sensitivity cardiac troponin T assay is superior to its previous assay generation for prediction of 90-day clinical outcome in ischemic stroke. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50:2027-2029.
124. Faiz, KW, Thommessen, B, Einvik, G, et al. Prognostic Value of High-sensitivity Cardiac Troponin T in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23:241-248.
125. Kral, M, Sanak, D, Veverka, T, et al. Troponin T in acute ischemic stroke. *Am J Cardiol.* 2013; 112:117-121.
126. Scheitz, JF, Mochmann, HC, Erdur, H, et al. Prognostic relevance of cardiac troponin T levels and their dynamic changes measured with a high-sensitivity assay in acute ischaemic stroke: analyses from the TRELAS cohort. *Int J Cardiol.* 2014; 177:886-893.
127. James, P, Ellis, CJ, Whitlock, RM, et al. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *BMJ.* 2000; 320:1502-1504.

128. Fure, B, Bruun, WT, and Thommessen, B. Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med.* 2006; 259:592-597.
129. Peddada, K, Cruz-Flores, S, Goldstein, LB, et al. Ischemic Stroke with Troponin Elevation: Patient Characteristics, Resource Utilization, and In-Hospital Outcomes. *Cerebrovasc Dis.* 2016; 42:213-223.
130. Faiz, KW, Thommessen, B, Einvik, G, et al. Determinants of high sensitivity cardiac troponin T elevation in acute ischemic stroke. *BMC Neurol.* 2014; 14:96.
131. Beatty, AL, Ku, IA, Bibbins-Domingo, K, et al. Traditional Risk Factors Versus Biomarkers for Prediction of Secondary Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease: From the Heart and Soul Study. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4:e001646.
132. Hijazi, Z, Oldgren, J, Lindback, J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet.* 2016; 387:2302-2311.
133. Sykora, M, Diedler, J, Rupp, A, et al. Impaired baroreceptor reflex sensitivity in acute stroke is associated with insular involvement, but not with carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2009; 40:737-742.
134. Sykora, M, Steiner, T, Rocco, A, et al. Baroreflex sensitivity to predict malignant middle cerebral artery infarction. *Stroke.* 2012; 43:714-719.
135. Hilz, MJ, Moeller, S, Akhundova, A, et al. High NIHSS values predict impairment of cardiovascular autonomic control. *Stroke.* 2011; 42:1528-1533.

136. Colivicchi, F, Bassi, A, Santini, M, et al. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke*. 2004; 35:2094-2098.
137. Seifert, F, Kallmunzer, B, Gutjahr, I, et al. Neuroanatomical correlates of severe cardiac arrhythmias in acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2015; 262:1182-1190.
138. Beissner, F, Meissner, K, Bar, KJ, et al. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J Neurosci*. 2013; 33:10503-10511.
139. Fink, JN, Selim, MH, Kumar, S, et al. Insular cortex infarction in acute middle cerebral artery territory stroke: predictor of stroke severity and vascular lesion. *Arch Neurol*. 2005; 62:1081-1085.
140. Ay, H, Koroshetz, WJ, Benner, T, et al. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology*. 2006; 66:1325-1329.
141. Mochmann, HC, Scheitz, JF, Petzold, GC, et al. Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients With Elevated Cardiac Troponin: The Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Study. *Circulation*. 2016; 133:1264-1271.
142. Zeus, T, Ketterer, U, Leuf, D, et al. Troponin T in Prediction of Culprit Lesion Coronary Artery Disease and 1-Year Major Adverse Cerebral and Cardiovascular Events in Patients with Acute Stroke. *Transl Stroke Res*. 2016; 7:180-185.

143. Amarenco, P, Lavalley, PC, Labreuche, J, et al. Prevalence of coronary atherosclerosis in patients with cerebral infarction. *Stroke*. 2011; 42:22-29.
144. Amarenco, P, Lavalley, PC, Labreuche, J, et al. Coronary artery disease and risk of major vascular events after cerebral infarction. *Stroke*. 2013; 44:1505-1511.
145. Laufs, U, Hoppe, UC, Rosenkranz, S, et al. Cardiological evaluation after cerebral ischaemia : Consensus statement of the Working Group Heart and Brain of the German Cardiac Society-Cardiovascular Research (DGK) and the German Stroke Society (DSG). *Clin Res Cardiol*. 2010; 99:609-625.
146. Wildi, K, Twerenbold, R, and Mueller, C. How acute changes in cardiac troponin concentrations help to handle the challenges posed by troponin elevations in non-ACS-patients. *Clin Biochem*. 2015; 48:218-222.

6. Danksagung

Außerordentlicher und praktisch nicht in Wort zu fassender Dank gebührt PD Dr. Christian H. Nolte, der mich in den letzten Jahren als wahrer Mentor mit viel Weitsicht gefördert hat. Die Begeisterung für klinische Forschung, das Vorleben wissenschaftlichen Denkens und Handelns, das Aufzeigen von Entfaltungsmöglichkeiten aber auch die klugen Ratschläge „abseits des Platzes“ haben mich in vielerlei Hinsicht bereichert und weitergebracht.

Ich danke außerdem herzlich allen bisherigen Mitstreitern der „AG Nolte“, insbesondere Hebung Erdur, Serdar Tütüncü und Regina Chmielnik für die vielen gemeinsamen Stunden und die freundschaftliche Atmosphäre, ohne die die Verwirklichung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Prof. Dr. Matthias Endres danke ich ganz besonders für meine stetige und bedachte Förderung in den letzten Jahren sowie das beständige Interesse an unseren gemeinsamen Projekten. Prof. Dr. Heinrich J. Audebert danke ich ebenfalls herzlich für die Unterstützung.

Prof. Kennedy Lees und seinen Mitarbeitern danke ich für eine lehrreiche und inspirierende Zeit in Glasgow. Weiterhin möchte ich allen bisherigen Mitstreitern sowohl in der Klinik als auch bei den wissenschaftlichen Kooperationen danken (eine namentliche Auflistung würde hier zu weit führen).

Außerdem danke ich den Verantwortlichen und Förderern des BIH-Charité Clinician Scientist Programmes. Ohne die geschützte Forschungszeit durch das Programm wäre diese Arbeit nicht in dieser Form möglich gewesen.

Zu guter Letzt danke ich von ganzem Herzen meiner Familie, meiner Frau Anne für ihre Geduld mit mir und dem unvermeidlichen Aufwand für die Durchführung der wissenschaftlichen Projekte sowie meinen Eltern Heike und Dr. Detlef Scheitz, die mir viel Neugier und Ehrgeiz mit in die Wiege gelegt haben.

7. Eidesstattliche Erklärung

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

Dr. Jan F. Scheitz

Unterschrift