

Aus der  
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt  
neurovaskuläre Erkrankungen

**Indikationen für Linksherzkatheteruntersuchungen im Rahmen  
neurologischer oder neurochirurgischer Ereignisse  
– eine retrospektive Studie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Witter, Dennis

2024

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Privatdozentin Dr. A. Mengel
2. Berichterstatter:	Professor Dr. R. Riessen
Tag der Disputation:	18.11.2024

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abkürzungsverzeichnis .....	3
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	6
1.1. Bedeutung von kardiovaskulären Erkrankungen.....	6
1.2. Zusammenhang zwischen Herz und Gehirn .....	6
1.3. Kardiale Erkrankungen.....	8
1.3.1. Koronare Herzkrankheit.....	8
1.3.2. Das akute Koronarsyndrom .....	10
1.3.3. Formen des Myokardinfarkts .....	10
1.3.4. Diagnostisches Vorgehen beim akuten Koronarsyndrom .....	11
1.3.5. Troponin .....	12
1.3.6. Weitere kardiale Biomarker .....	13
1.3.7. Therapie des akuten Koronarsyndroms.....	13
1.4. Neurologische Erkrankungen .....	14
1.4.1. Schlaganfall – Epidemiologie und Risikofaktoren .....	14
1.4.2. Schlaganfall – Einteilung .....	14
1.4.3. Schlaganfall – Ursachen und Pathophysiologie.....	15
1.4.4. Schlaganfall – Diagnostik und Akuttherapie .....	16
1.4.5. Troponinerhöhung nach Schlaganfall .....	17
1.4.6. Therapie AIS.....	20
1.4.7. Troponinerhöhungen nach anderen neurologischen Erkrankungen . .....	21
1.5. Zielsetzung dieser Arbeit.....	22
2. Methodik.....	24
2.1 Erhebung der Daten, Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
2.2 Untersuchungsparameter.....	24
2.3 Statistische Auswertung.....	27
3. Ergebnisse.....	28
3.1. Grundcharakteristika .....	28
3.1.2. Neurologische Diagnosen .....	31
3.1.3. Indikationen für die Koronarangiographie .....	33

3.1.4. Laborwerte .....	35
3.2.1. Kardiologische Untersuchung .....	36
3.2.2. EKG und Langzeit-EKG .....	36
3.2.2. Koronarangiographische Ergebnisse .....	36
3.3. Follow-Up .....	39
4. Diskussion .....	42
4.1.1. Indikationen, die zum Linksherzkatheter geführt haben .....	42
4.1.2. Weitere neurologische Erkrankungen mit Troponinämie.....	46
4.2. Gegenüberstellung der Patienten mit Troponinerhöhung und ohne ....	46
4.2.1. Mortalität:.....	46
4.2.2. Diskussion der Notwendigkeit des Herzkatheters:.....	49
4.2.3. Symptomatik vor dem Herzkatheter.....	53
4.2.4. Abstand zwischen neurologischem Event und HK.....	53
4.2.5. Lokalisation des AIS und der TIA.....	54
4.2.6. EKG-Befund.....	54
4.2.7. Kardiovaskuläres Risikoprofil und Niereninsuffizienz.....	55
4.2.8. Laborwerte:.....	56
4.2.9. Events im Follow-Up.....	57
4.3. Limitation der Studienmethodik .....	58
4.4. Schlussfolgerung und Ausblick .....	59
5. Zusammenfassung .....	61
6. Erklärung zum Eigenanteil .....	72
7. Anhang .....	73

## Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACB	Aortocoronary Bypass
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACI	Arteria carotis interna
ACS	Acute coronary syndrome
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
AIS	Akuter ischämischer Schlaganfall
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bare metal stent
BNP	Brain natriuretic peptide
CK	Kreatinkinase
COPD	Chronicle obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
CVRF	Kardiovaskulären Risikofaktoren
DES	Drug eluting stent
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
ESC	European society of cardiology
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FAST	Face-Arm-Speech-Test
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HKU	Herzkatheteruntersuchung
ICB	Intrazerebrale Blutung

IQR	Interquartile range
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAA	Left atrial appendage
LAD	Left anterior descending
LCA	Left coronary artery
LDL	Low Density Lipoproteine
LHK	Linksherzkatheter
MCA	Arteria cerebri media
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NKF	National Kidney Foundation
NSTEMI	Non ST-Elevation myocardial infarction
NT-pro BNP	N-terminale pro-B-type natriuretic peptide
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCA	Arteria cerebri anterior
PCI	Percutaneous coronary intervention
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RCA	Right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RKI	Robert-Koch-Institut
SAB	Subarachnoidalblutung
STEMI	ST-Elevation myocardial infarction
TAVI	Transcatheter aortic valve Implantation
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org in Acute Stroke Treatment
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
WHO	Weltgesundheits-Organisation

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Lokalisation der AIS und TIA .....	73
Tabelle 2 – Grundcharakteristika.....	74
Tabelle 3 – Kardiale Befunde .....	76
Tabelle 4 – Übersicht Indikationen und Befund im Herzkatheter.....	78
Tabelle 5 – Follow-Up .....	79
Tabelle 6 – Neurodiagnosen der Patienten mit der Indikation Endokarditis .....	80

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Study Flow Chart .....	28
Abbildung 2 – Abstand zwischen Index-Event und LHK in Tagen.....	29
Abbildung 3 - Häufigkeitsverteilung der Symptome im Vergleich zwischen Troponin-positiven und Troponin-negativen Patienten .....	30
Abbildung 4 – Neurologische und neurochirurgische Diagnosen .....	32
Abbildung 5 - Indikationen zum LHK .....	34
Abbildung 6 - CK (U/l) in Abhängigkeit des Troponins .....	35
Abbildung 7 - NT-pro BNP (pg/ml) in Abhängigkeit des Troponins.....	36
Abbildung 8 - Notwendiger Herzkatheter.....	38

## 1. Einleitung

### 1.1. Bedeutung von kardiovaskulären Erkrankungen

Herz- und Kreislauferkrankungen sowie neurovaskuläre Erkrankungen sind häufig und besitzen eine hohe Morbidität sowie Mortalität. Für die koronare Herzkrankheit (KHK) lag die Mortalitätsrate im Jahr 2021 laut des deutschen Herzberichts bei insgesamt 145,6 Gestorbenen je 100.000 Einwohner. Dabei war der Anteil der Männer mit 167,8 deutlich größer als der Anteil der Frauen mit 124 Gestorbenen je 100.000 Einwohner (1). Die Prävalenz des Schlaganfalls lag laut Daten des Robert-Koch-Institutes (RKI) im Jahr 2020 in der Gruppe der über 18 Jährigen bei 2,1% der Frauen und 2,3% der Männer (2). Herz-Kreislauferkrankungen stellen darüber hinaus mit einem Anteil von 33,3% die häufigsten Todesursachen in Deutschland im Jahr 2022 dar (3). Allein die KHK und der akute Myokardinfarkt machen zusammen 11,7% der Todesfälle in Deutschland aus (3). Weiterhin sind kardiovaskuläre Erkrankungen und insbesondere der Schlaganfall eine der häufigsten Ursachen für anhaltende Morbidität in Deutschland (4). Die hohe Morbidität des Schlaganfalls wird neben den direkt daraus resultierenden Behinderungen weiterhin durch Folgeerkrankungen wie Pneumonien, Schluckstörungen, epileptischen Anfällen oder kardialen Komplikationen bedingt (5–7).

### 1.2. Zusammenhang zwischen Herz und Gehirn

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfälle – insbesondere akute ischämische Schlaganfälle (AIS) – sind eng miteinander verknüpft. Über ein Drittel der AIS wird durch Vorhofflimmern verursacht, welches wiederum durch eine Schädigung des kardiovaskulären Systems hervorgerufen wird (8).

Darüber hinaus besteht häufig eine Komorbidität zwischen Schädigungen des kardiovaskulären Systems und Schlaganfällen. Eine französische Studie aus dem Jahr 2011 hat gezeigt, dass eine hohe Anzahl der Patienten mit AIS atherosklerotische Veränderungen aufweisen. In dieser haben Amarengo et al. bei 405 Patienten mittels Ultraschalluntersuchungen der großen Gefäße untersucht, ob bei den Patienten atherosklerotische Veränderungen vorliegen.



315 der 405 Patienten erhielten zusätzlich eine Koronarangiographie, die zeigte, dass in 25% der Fällen eine Koronarstenose  $\geq 50\%$  zu finden war (8).

Neben den reinen atherosklerotischen Veränderungen zeigten diverse Studien, dass in vielen Fällen des AIS im Rahmen des Ereignisses eine Troponinerhöhung vorlag, sodass von einer direkten Schädigung des Herzens nach einem Schlaganfall auszugehen ist. Hofmann Bowman und Liao zeigten im Jahr 2016, dass 15% der Patienten mit AIS ein erhöhtes Troponin bei Einlieferung ins Krankenhaus aufwiesen (9). Eine Metaanalyse von Kerr et al. aus dem Jahr 2009 legte offen, dass bei 18,1% (95% CI 13,6-22,6) der Patienten mit AIS im Rahmen des Ereignisses eine Troponinerhöhung vorlag. Für die Metaanalyse wurden 15 Studien untersucht, von denen 9 eine Troponinerhöhung innerhalb von 24h nach dem AIS feststellten (10).

Darüber hinaus zeigte sich, dass das neurologische Outcome für Patienten mit Troponinerhöhung schlechter ist als für Patienten ohne Troponinerhöhung (10–12). Kerr et al. fanden heraus, dass neurologische Patienten mit Troponinerhöhung häufiger Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) und eine höhere Mortalität aufweisen als Patienten ohne Troponinerhöhung (10). Scheitz und Pare et al. konnten 2020 in einer multizentrischen Studie mit 1.337 Patienten nachweisen, dass Troponinerhöhungen bei Patienten, die einen embolischen Schlaganfall mit nicht bestimmter Emboliequelle (ESUS = embolic stroke of undetermined source) erlitten haben, mit einer höheren Rate von hochgradigen kardiovaskulären Events assoziiert sind (11).

Bereits 1996 hatten Korpelainen et al. gezeigt, dass Schädigungen durch einen AIS zu einer dauerhaft gestörten Herzfrequenzvariabilität führen und so eine dauerhaft erhöhte kardiale Morbidität bewirken können (12). Neuere Studien deuten darauf hin, dass vor allem Schädigungen des insulären Kortex zu Störungen des autonomen Regulationssystems führen können. An diesen Gedankengang anknüpfend haben Scheitz et al. 2015 gezeigt, dass die Beteiligung des insulären Kortex häufiger zu Troponinerhöhungen führt und häufiger mit dem Neuauftreten von Vorhofflimmern assoziiert ist (13). Eine Studie von Litmeier und Meinel et al. konnte in diesem Kontext nachweisen, dass bei

Patienten, die eine Herzkatheteruntersuchung im Rahmen eines neurologischen Aufenthalts erhalten haben und gleichzeitig eine Schädigung des insulären Kortex vorwiesen, deutlich weniger höhergradige Koronarsklerosen ( $\geq 50\%$ ) vorlagen als bei Patienten mit anderen Lokalisationen des AIS (14).

Eine von Mengel et al. publizierte Studie aus dem Jahr 2022 untersuchte Patienten mit dynamischer Troponinerhöhung (Anstieg oder Abfall  $> 20\%$  oberhalb der 99. Perzentile) nach AIS sowohl mittels Magnetresonanztomographie des Herzens (Kardio-MRT) zur myokardialen Gewebecharakterisierung als auch mittels Herzkatheteruntersuchung (HKU) zur Evaluation von möglichen Koronarstenosen. In der Studienkohorte konnte lediglich bei 2 Patienten mittels HKU eine hochgradige Stenose nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich, dass bei  $> 50\%$  der Patienten myokardiale Narben (ischämisch oder nicht-ischämisch oder kombiniert nicht-ischämisch und ischämisch) und vermehrt myokardiale Inflammation nachzuweisen waren (15).

Diese Erkenntnisse legen nahe, dass die Interaktion zwischen Herz und Gehirn wechselseitig ist. Die Auswirkungen einer Herzerkrankung auf das Gehirn sind gut erforscht, schließlich stellt eine der Hauptursachen für akute ischämische Schlaganfälle das Vorhofflimmern dar (5). Wie der Schlaganfall das Herz schädigt bzw. beeinflusst, ist allerdings noch nicht hinreichend verstanden und daher Thema aktueller Forschung.

Im weiteren Teil der Einleitung wird ein Überblick über die verschiedenen kardiovaskulären und neurologischen Krankheitsbilder gegeben. Weiterhin werden die bisher bekannten Zusammenhänge zwischen neurologischen Ereignissen und kardialen Schäden sowie der Erhöhung des Troponins dargestellt.

### 1.3. Kardiale Erkrankungen

#### 1.3.1. Koronare Herzkrankheit

Als Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose gelten die kardiovaskulären Risikofaktoren Alter, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nikotinkonsum, genetische Prädisposition und arterielle Hypertonie (16, 17). Als Ursache der Atherosklerose gilt eine am Anfang stehende endotheliale

Dysfunktion, welche in einem weiteren chronisch entzündlichen Prozess zu atherosklerotischen Plaques führen kann. Mögliche Auslöser für diesen Prozess sind vielfältig und schließen eine endotheliale Dysfunktion durch erhöhte low density lipoprotein Werte (LDL-Werte), freie Radikale aufgrund des Rauchens oder genetische Veränderungen ein (18).

Atherosklerose kann in sämtlichen Gefäßen des Körpers auftreten. Die erste Stufe bilden dabei die sogenannten "Fatty streaks", welche aus Schaumzellen bestehen. Diese Schaumzellen entstehen wiederum aus Makrophagen, die das in der Intima abgelagerte LDL phagozytieren. Das LDL lagert sich dabei vor allem bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie ab (18). Wenn das inflammatorische Geschehen nicht unterbrochen wird, führt es schließlich zu einer Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen. Diese glatten Muskelzellen führen wiederum zu einem Anschwellen der Arterienwand und schließlich zu einer Einengung des Gefäßes (18).

Außer der Hyperlipoproteinämie ist eine weitere häufige Ursache der Atherosklerose die arterielle Hypertonie. Sie führt ebenfalls zu einer Vermehrung der glatten Muskelzellen (18). Eine arterielle Hypertonie Grad I liegt vor, wenn der dauerhafte Blutdruck-Wert über 140/90 mmHg liegt (19). Am Gefäßsystem führt der dauerhaft erhöhte Druck bei den meisten Patienten zu einer Erhöhung des Angiotensin II. Angiotensin II führt als potenter Vasokonstriktor ebenfalls zu einer kompensatorischen Vermehrung der glatten Muskelzellen in den Arterien – so wie es bei der Hyperlipoproteinämie der Fall ist. Außerdem löst es über eine Aktivierung der Lipoxygenase in den glatten Muskelzellen eine andauernde Inflammation und Oxidation von LDL aus (18).

Bei der KHK wird zum einen die Lokalisation und zum anderen die Ausprägung der Stenose unterschieden. Je nach Anzahl der betroffenen Gefäße spricht man von einer 1-, 2- oder 3-Gefäß Erkrankung. Unterschieden werden die rechte Koronararterie (RCA) und die beiden Äste der linken Koronararterie (LCA), der Ramus interventricularis anterior (RIVA) und der Ramus circumflexus (RCX). Der Schweregrad der Stenose wird entsprechend der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) nachfolgend eingeteilt: 25-49% geringgradige Stenose, 50-

74% mittelgradige Stenose, 75-89% hochgradige Stenose,  $\geq 90\%$  höchstgradige Stenose, 99% subtotaler Verschluss und 100% totaler Verschluss (20).

Klinisch kann sich die KHK durch linksthorakale Schmerzen unter Belastung, welche nach Beendigung der körperlichen Aktivität oder durch Gabe von Nitro rasch nachlassen (typische Angina pectoris), äußern (21).

### 1.3.2. Das akute Koronarsyndrom

Das akute Koronarsyndrom wird unterteilt in den ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI), den Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) und die instabile Angina pectoris (AP). Die instabile Angina pectoris wird laut der aktuellen ESC Guideline (European Society of Cardiology) als Myokardischämie ohne akute Kardiomyozytenschädigung definiert. Während es also beim Myokardinfarkt zu einem Untergang von Herzmuskelzellen kommt, führt die instabile Angina pectoris nicht zu einem Gewebsuntergang. Als Marker für den Zelluntergang dient das Troponin. Liegt eine Erhöhung oberhalb der 99. Perzentile vor, spricht man je nach EKG von einem STEMI oder NSTEMI (17, 22).

STEMI und NSTEMI unterscheiden sich ebenfalls prognostisch voneinander. Laut einer französischen Studie aus dem Jahr 2020 haben Patienten mit STEMI in den ersten 28 Tagen nach dem Infarkt eine schlechtere Prognose als Patienten mit NSTEMI. Im Langzeitverlauf nähern sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten der beiden Infarkttypen allerdings an. Laut besagter Studie haben beide Formen nach 10 Jahren die gleiche Mortalität gezeigt (23).

### 1.3.3. Formen des Myokardinfarkts

In der aktuellen Literatur werden insgesamt fünf Formen des Myokardinfarkts unterschieden. Bei allen kommt es zu einem Anstieg des Troponins und den klinischen Symptomen des akuten Koronarsyndroms (24). Das Troponin und seine Bedeutung werden in Kapitel 1.2.5. noch weiter ausgeführt.

Beim Typ I tritt der Myokardinfarkt auf Basis einer atherosklerotischen Veränderung auf. Es kommt plötzlich zur Ruptur einer atherosklerotischen Plaque, was eine Thrombusbildung am Ort der Läsion zur Folge hat. Diese Thrombusbildung führt wiederum zu einem akuten Verschluss der Koronararterie, woraus eine Minderdurchblutung der distal zur Stenose

liegenden Gebiete resultiert (25). Die aktuellste Definition unterteilt den Typ I Myokardinfarkt schließlich noch in eine okklusive oder nicht-okklusive Form (24).

Das Auftreten des Typ II Myokardinfarkts ist multifaktoriell bedingt: Anämie, Hyper- oder Hypotonie, Koronarspasmen, wie die Prinzmetal-Angina oder Arrhythmien (24). Auch psychische Belastungen gelten als mögliche Ursache des Typ II Myokardinfarkts, wie dies im Rahmen einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie der Fall sein kann. Bei dieser Form der akuten Dysfunktion des Herzens kommt es klassischerweise nach massiver psychischer Belastung zur vorübergehenden Hypokinesie des linken Ventrikels. Die vollständige Pathophysiologie der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie ist dabei nicht vollständig verstanden (25–27). Der Typ II Myokardinfarkt tritt laut aktuellen Studienergebnissen häufiger bei Frauen auf und ist im Vergleich zum Myokardinfarkt Typ I mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (24).

Weitere Formen des Myokardinfarkts sind Typ III, welcher bei plötzlichem Herztod und hochgradigem Verdacht eines Herzinfarkts ohne Entnahmemöglichkeit von Biomarkern vorliegt, Typ IV, der mit einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) assoziiert ist und Typ V, welcher einem Bypass-assoziierten Herzinfarkt entspricht (24).

#### 1.3.4. Diagnostisches Vorgehen beim akuten Koronarsyndrom

Die erste diagnostische Maßnahme bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom ist das Schreiben eines EKG. Dieses sollte innerhalb von 10 Minuten nach dem ersten ärztlichen Kontakt durchgeführt werden. Dadurch lassen sich ST-Hebungen bzw. -Senkungen nachweisen. Nach dem EKG sollten Troponin und Kreatinkinase-Werte (CK) bestimmt werden (28). Insbesondere die Höhe der CK dient als Maß der myokardialen Schädigung (29). Bei Verdacht auf einen Myokardinfarkt können mithilfe der Echokardiographie Wandbewegungsstörungen erkannt und die Pumpfunktion bestimmt werden (22). Die Linksherzkatheteruntersuchung erlaubt sowohl die exakte Darstellung etwaiger Koronarstenosen als auch eine mögliche Therapie durch PCI und nachfolgender Implantation von Stents (22, 30). Das genaue therapeutische Prozedere wird unter 1.3.7. erläutert.

### 1.3.5. Troponin

Troponin ist ein Strukturprotein des Herzens, welches spezifisch für eine Schädigung der Herzmuskelzellen ist. Neben der akuten Schädigung der Herzmuskelzellen beim Herzinfarkt sind weitere mögliche Ursachen einer Troponinerhöhung Herzinsuffizienz, Lungenarterienembolie, chronische Niereninsuffizienz, Sepsis oder Chemotherapie, Arrhythmien, metabolische Funktionsstörungen, chronicle obstructive pulmonary disease (COPD), Rhabdomyolyse und Aortendissektion (31, 26).

Beim Troponin wird deshalb neben der reinen Erhöhung auch die Dynamik der Verlaufswerte beachtet. Diese zeigen beim akuten Herzinfarkt einen typischen Anstieg innerhalb weniger Stunden und einen anschließenden Abfall im Verlauf der nächsten Tage. Von einer positiven Dynamik spricht man, wenn der Troponin-Wert über 20% des Ausgangswertes ansteigt bzw. wieder abfällt, sofern der erste Wert über der 99. Perzentile lag (32). Anknüpfend an die Interaktion zwischen Herz und Gehirn zeigte sich bei einer Studie aus dem Jahr 2017 in 21% der Fälle nach einem AIS eine Troponinerhöhung (33). Eine weitere Studie stellte bei 18% der Patienten nach Schlaganfall eine Troponinerhöhung fest (25). Neuere Leitlinien fordern daher, dass nach jedem zerebralen ischämischen Ereignis eine Troponin Bestimmung erfolgen sollte (9).

Eine im Jahr 2016 durchgeführte Studie konnte nachweisen, dass Patienten, bei denen nach einem Schlaganfall eine Erhöhung des Troponin-Wertes festgestellt wurde, seltener eine ursächliche Koronarstenose aufweisen als Patienten, bei denen ein ACS diagnostiziert wurde. Obwohl sie im klinischen Verlauf vergleichbare Troponin-Werte gezeigt haben (9). Somit scheinen die erhöhten Troponin-Werte beim Schlaganfall zumindest teilweise nicht rein ischämischer Genese zu sein, was auch durch die Studie von Mengel et al unterstrichen wird (15).

Zur Messung des Troponin-Werts wird seit 2015 das hoch-sensitive Troponin Messverfahren angewandt, welches eine höhere Sensitivität als das bis dato eingesetzte Verfahren aufweist. Je nach Klinikum wird dabei das Siemens-hs-cTnI-Centaur oder Roche-hs-cTnT-Elecsys angewandt (34).

### 1.3.6. Weitere kardiale Biomarker

Die CK dient der Transformation von Kreatinin und Adenosintriphosphat (ATP) zu Kreatinphosphat und Adenosindiphosphat (ADP) und ist damit maßgeblich an der Muskelaktivität beteiligt. Es gibt verschiedene Isoformen der CK, welche in unterschiedlichen Muskeln vorhanden sind. Die CK-MM ist in sämtlichen Muskelzellen vorhanden. Die CK-MB befindet sich im Herzen, im Skelettmuskel und in einigen weiteren Muskelzellen, wie Zunge, Uterus oder Prostata. Ähnlich dem Troponin durchläuft die CK eine Dynamik. Sie steigt ca. vier bis neun Stunden nach einem Myokardschaden an, und erreicht ihren Höchstwert nach 24 Stunden. Neben der reinen Aussagekraft darüber, dass ein Myokardschaden vorliegt, korrelieren die CK und CK-MB mit der Infarktgröße und ermöglichen eine Aussage über die Prognose des Myokardschadens (29).

Weitere wichtige Biomarker in der kardiologischen Diagnostik sind das Brain natriuretic peptide (BNP) und das N-terminale pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP). Diese werden in den Ventrikeln synthetisiert und freigesetzt, wenn die Myozyten eine erhöhte Dehnung oder Druckbelastung erfahren (35). Dem BNP kommt dabei die Hauptwirkung zu. Es dient als direkter Antagonist des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und führt zur Relaxation der glatten Muskelzellen in peripheren Widerstandsgefäßen. Außerdem verringert es die Wirkung des Sympathikus sowie die Aldosteronsynthese und kann die glomeruläre Filtrationsrate erhöhen. Aufgrund ihrer Freisetzung bei Belastung des Herzens, können BNP und NT-pro BNP in der Diagnostik sowohl von akuter als auch chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Ihre Abnahme gehört zum diagnostischen Standard der Herzinsuffizienz Diagnostik (36). Eine hohe Sensitivität für die Detektion einer Herzinsuffizienz hat vor allem die Bestimmung des NT-pro BNPs (35).

### 1.3.7. Therapie des akuten Koronarsyndroms

Je nach Arbeitsdiagnose (Instabile AP, NSTEMI oder STEMI) erfolgt notfallmäßig oder elektiv die Durchführung einer Koronarangiographie. Bei höhergradiger Stenose erfolgt die PCI. Bei der PCI wird die Stenose zuerst mittels eines Ballonkatheters dilatiert und im Anschluss mithilfe eines Stents offen gehalten (37). Den aktuellen Standard stellt nach der ESC Leitlinie der Drug-Eluting-Stent

(DES) dar (28). Nach einer revaskularisierenden Maßnahme wird eine dauerhafte Thrombozytenhemmung mit ASS empfohlen. Eine duale Plättchen-Inhibition ist nach Myokardinfarkt in aller Regel über 12 Monate indiziert (21).

#### 1.4. Neurologische Erkrankungen

##### 1.4.1. Schlaganfall – Epidemiologie und Risikofaktoren

Pro Jahr kommt es in Deutschland laut des statistischen Bundesamtes zu ca. 260.000 Schlaganfällen (38). Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in Deutschland (3), stellt die häufigste Ursache für eine anhaltende Behinderung dar (4) und ist daher gesellschaftlich von außerordentlicher Bedeutung.

Die Risikofaktoren des AIS ähneln denen des Myokardinfarkts. Es lassen sich beeinflussbare von nicht durch den Patienten beeinflussbare Risikofaktoren unterscheiden. Zu den nicht beeinflussbaren Faktoren, die das Risiko des AIS erhöhen, zählen das Alter, das männliche Geschlecht und die genetische Disposition. Faktoren, die sich hingegen beeinflussen lassen, sind die arterielle Hypertonie, das Rauchen, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Bewegungsmangel und Adipositas. Zusätzlich sind beim AIS im Gegensatz zum Herzinfarkt noch weitere Risikofaktoren zu nennen, wie das Vorhofflimmern und die Stenose der Arteria carotis interna (ACI) (39, 40).

##### 1.4.2. Schlaganfall – Einteilung

Beim Schlaganfall werden anhand der Ätiologie verschiedene Formen unterschieden. Mit einem Anteil von ca. 85% ist der AIS die häufigste Form des Schlaganfalls. Dem gegenüber steht der hämorrhagische Schlaganfall, welcher sich weiter aufteilt in die intrazerebrale Blutung (ICB) mit ca. 10% und die Subarachnoidalblutung (SAB) mit ca. 5% Anteil an der Gesamtheit der Schlaganfälle. Der AIS kann Synonym zusätzlich als ischämischer Hirninsult oder engl. Ischemic stroke bezeichnet werden (41).

Neben der ätiologischen Einteilung kann der Schlaganfall weiterhin anhand seines zeitlichen Verlaufs eingeteilt werden. Es wird unterschieden zwischen dem klassischen AIS und der transitorisch ischämischen Attacke (TIA). Von einer TIA spricht man, wenn die Schlaganfallssymptomatik innerhalb von 24h selbstständig rückläufig ist und keine strukturellen Läsionen im Gehirn



festzustellen sind. Die neue Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Schlaganfall weist darauf hin, dass die Diagnose der TIA überwiegend über die nicht vorhandene strukturelle Läsion und nicht zu sehr über die zeitliche Komponente gestellt werden sollte (42).

Trotz der Tatsache, dass die Symptomatik nach einer TIA rückläufig ist, ist das Schlaganfallrisiko nach einem solchen Ereignis deutlich erhöht. Das 90-Tage-Risiko nach einer TIA liegt bei ca. 10% (43). Die aktuellen Leitlinien fordern daher, dass eine TIA die gleichen diagnostischen Maßnahmen wie ein Schlaganfall innerhalb weniger Stunden erfährt (42).

Weiterhin wird beim AIS die Schwere des Schlaganfalls bestimmt. Die Unterteilung erfolgt nach der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). Zum Erheben der NIHSS, werden verschiedene Parameter, wie Vigilanz, Orientierung, Gesichtsfeld, Motorik und Sensibilität betrachtet. Für jeden Parameter werden Punkte vergeben, die am Ende zu einem Gesamtwert addiert werden (44). Ein hoher Wert entspricht einem schweren Schlaganfall (Major Stroke) und umgekehrt ein niedriger Score einem leichten Schlaganfall (Minor Stroke) (44). Ein Minor Stroke liegt bei einem NIHSS-Wert von 5 oder weniger vor. Ein Major Stroke liegt bei einem NIHSS-Wert von 6 oder höher vor (45).

#### 1.4.3. Schlaganfall – Ursachen und Pathophysiologie

Die ätiologische Einteilung des Schlaganfalls erfolgt anhand der Trial of Org in Acute Stroke Treatment-Klassifikation (TOAST-Klassifikation): 1. Makroangiopathie, 2. Kardioembolien, 3. Mikroangiopathie, 4. Schlaganfall einer anderen Ursache und zuletzt 5. Schlaganfall unklarer Genese (46). Unter einer Makroangiopathie versteht man dabei den atherosklerotischen Verschluss oder Stenose großer Gefäße. Bei der Mikroangiopathie zeigen sich pathologische Veränderungen der kleinen Gefäße (46). Eine Kardioembolie tritt häufig infolge eines vorbestehenden Vorhofflimmerns auf (47).

Als Folge des Verschlusses einer der Hirnarterien kommt es ähnlich dem Herzinfarkt im nachfolgenden Gebiet zu einer Mangelversorgung mit Sauerstoff und einem Anfallen schädlicher Stoffwechselprodukte. Diese führen mit fortschreitender Zeit zu einem nekrotischen Untergang des Hirngewebes (48).

Die Ursachen einer intrazerebralen Blutung sind vielfältig. Die aktuelle Leitlinie der DGN teilt die akute intrazerebrale Blutung in die spontane und die sekundäre intrazerebrale Blutung ein. Dabei ist die sekundäre ICB die Folge einer zugrundeliegenden Erkrankung (49). Die häufigste Ursache für einen hämorrhagischen Schlaganfall bildet die arterielle Hypertension (50). Hypertensive Blutungen sind in typischen Lokalisationen anzutreffen, wie den Basalganglien, dem Thalamus oder dem Cerebellum (51). Neben dieser häufigsten Ursache finden sich noch weitere Grunderkrankungen, die einen hämorrhagischen Schlaganfall auslösen können, wie zum Beispiel zerebrale Aneurysmen oder iatrogene Gerinnungsstörungen durch Gerinnungshemmer (49).

Grube et al. haben gezeigt, dass es im weiteren Verlauf des ischämischen oder hämorrhagischen Geschehens zusätzlich zu der akut bestehenden Problematik zu einem Hirnödem kommen kann, was die Symptomatik des Patienten weiterhin beeinflusst und die Prognose nachgewiesenermaßen verschlechtert (52). Weitere Komplikationen, die nach einem Schlaganfall auftreten können, sind Infektionen, kardiologische Komplikationen oder Komplikationen im Rahmen der Reperfusionstherapie z.B. Blutungen, allergische Reaktionen oder Aneurysmen im Bereich des Katheters (53).

#### 1.4.4. Schlaganfall – Diagnostik und Akuttherapie

Patienten mit neu aufgetretenen neurologischen Symptomen erhalten zuerst eine Anamnese und körperliche Untersuchung. Weiterhin wird der NIHSS bestimmt (44). Anschließend sollte nach dem Grundsatz „Time is brain“ zeitnah nach dem Eintreffen in die Klinik bereits eine Computertomographie (CT) durchgeführt werden. Die CT ermöglicht die Differenzierung zwischen einem ischämischen und einem hämorrhagischen Schlaganfall (42, 49). Eine CT-Angiografie ermöglicht die Darstellung von Gefäßverschlüssen, die die Grundlage zur weiteren Therapie darstellen können (42). Anstatt der CT-Diagnostik kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Diese ermöglicht u.a. die frühe Darstellung des ischämischen Areals (54).

Als weitere diagnostische Maßnahme im Rahmen der Akuttherapie wird, die Bestimmung des Troponin-Werts gefordert (9). Bei Vorliegen einer Troponinerhöhung wird anschließend in Anbetracht des Risiko-Nutzen-Verhältnisses und unter Einbeziehung von klinischen Beschwerden, EKG und ggf. Echokardiographie eine Koronarangiographie durchgeführt oder nicht (22). Einer Stellungnahme der DGK zur Koronarangiographie nach sollte dabei in folgenden Fällen eine Koronarangiographie erwogen werden: Erstens, wenn der Patient eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit für eine obstruktive koronare Herzkrankheit hat. Dabei werden Allgemeincharakteristika des Patienten, wie EKG, Alter, Geschlecht und Symptome des Patienten bewertet. Symptome für eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit sind: typische Angina pectoris, atypische Angina pectoris, nichtanginöser Brustschmerz und Dyspnoe. Zweitens, wenn eine Angina pectoris bei starker körperlicher Belastung und ein fehlendes Ansprechverhalten auf eine medikamentöse antianginöse Therapie oder rezidivierende pectanginöse Beschwerden trotz adäquater medikamentöser Therapie bestehen. Drittens, wenn eine typische Angina pectoris bei geringgradiger Belastung vorliegt (20). Darüber hinaus kann bei Patienten mit einer geringen Vortestwahrscheinlichkeit die „klinische Wahrscheinlichkeit“ hinzugezogen werden. Diese berücksichtigt weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie positive Familienanamnese, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Rauchen, EKG und die linksventrikuläre Funktion. Bei fehlender Indikation kann die Durchführung eines nicht-invasiven myokardialen Stresstests (z.B. Myokardszintigraphie oder Kardio-MRT) zur weiteren Abklärung einer koronaren Herzkrankheit erwogen werden (20).

#### 1.4.5. Troponinerhöhung nach Schlaganfall

Einige Patienten mit AIS weisen eine Troponinerhöhung auf (9, 10). Generelle Risikofaktoren für ein erhöhtes Troponin nach einem AIS scheinen höheres Alter, kardiale Risikofaktoren sowie kardiale Vorerkrankungen oder eine eingeschränkte Nierenfunktion zu sein (33). Schlaganfallpatienten mit erhöhtem Troponin zeigen im Vergleich zu Patienten ohne Troponinerhöhung eine erhöhte Mortalität und Morbidität (10, 11). Daher ist es von besonderem Interesse, den

Umstand der Troponinerhöhung weiter zu verstehen und genauer zu untersuchen.

Mochmann et al. zeigten im Jahr 2016, dass Patienten mit AIS seltener eine interventionspflichtige Stenose hatten als Patienten mit Myokardinfarkt ohne AIS. Dafür wurden Patienten mit AIS und Patienten mit NSTEMI miteinander verglichen. Obwohl sich die Höhe der Troponin-Werte nicht signifikant unterschieden hat, zeigten nur 50% der Patienten mit AIS in der Koronarangiographie eine interventionspflichtige Stenose (55). Eine retrospektive Studie von Litmeier und Meinel et al. ergab, dass immerhin bei 61% der Patienten mit Troponinerhöhung nach AIS eine revaskularisierende Maßnahme (PCI, staged-PCI oder Bypass-Operation) durchgeführt wurde (14).

Als weiteren Unterschied zur Troponinerhöhung beim Myokardinfarkt zeigten die Troponinerhöhungen im Rahmen eines AIS laut einer Studie von Scheitz et al. aus dem Jahr 2014 in 85-95% der Fälle keinen dynamischen Verlauf, wie er im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts auftritt. Dafür wurde bei 1.016 Patienten mit AIS über mehrere Tage das Troponin Hs-cTnT bestimmt (56).

Die Ursachen für eine Troponinerhöhung nach AIS sind trotz intensiver Forschung noch nicht hinreichend verstanden. Es gibt verschiedene Theorien, welche eine Erhöhung des Troponins bei AIS begründen könnten. Scheitz et al. sprechen in diesem Kontext von einem Stroke-Heart Syndrom (57). Außerdem scheinen Unterschiede der Lokalisation des Schlaganfalls einen Einfluss auf die Troponinerhöhung zu nehmen. Diese Überlegungen sollen im Nachfolgenden genauer betrachtet werden.

Kallmünzer et al. fanden 2012 eine mögliche Ursache für die Schädigung des Herzens infolge eines AIS. In einer prospektiven Studie wiesen sie nach, dass es bei 25% der Patienten mit AIS vor allem innerhalb der ersten 24h zu Tachyarrhythmien kommen kann. Weniger häufig ist es zu Bradyarrhythmien oder höhergradigen AV-Blockierungen (II° und III°) gekommen. Das Auftreten von Arrhythmien war assoziiert mit einem höheren Lebensalter und einem hohen NIHSS-Wert (7). Darüber hinaus haben Scheitz et al. 2015 gezeigt, dass der AIS häufig mit dem Neuauftreten von Vorhofflimmern assoziiert ist (13).

Als eine weitere mögliche Ursache für die Troponinerhöhung nach einem AIS wird ein chronischer Myokardschaden oder eine chronische Niereninsuffizienz diskutiert. Diese Vermutung lässt sich aus der Tatsache ableiten, dass die meisten der Patienten mit AIS eine Troponinerhöhung ohne dynamischen Verlauf entwickeln (57–59).

Laut Scheitz et al. könnte die autonome Dysregulation und systemische Inflammation im Rahmen eines AIS ursächlich für eine myokardiale Schädigung sein. Sie sprechen in diesem Zusammenhang vom „Stroke-Heart“-Syndrom, welches die klinischen Konsequenzen und Komplikationen nach einem AIS für das Herz zusammenfasst (57).

Eine Ursache für die Troponinerhöhung nach einem AIS scheint eine stressassoziierte Genese wie bei einem Myokardinfarkt Typ II zu sein. Dieser Stress kann verschiedene Auslöser wie z.B. Tachyarrhythmien, hypertensive Krisen oder allgemein oxidativen Stress haben (60). Dieser Annahme folgend, zeigten Sung-Ho Ahn et al. 2016, dass zerebrogenetischer Stress als Ursache der kardialen Schädigung angeführt werden kann. Sie untersuchten retrospektiv 1.404 Patienten mit AIS, von denen 8,7% der Patienten eine Troponinerhöhung aufwiesen. Es wurden zuvor alle Patienten mit sonstigen Risikofaktoren für eine Troponinerhöhung ausgeschlossen. Als Ursachen zeigten sich EKG Veränderungen, wie QT-Zeit Verlängerungen oder ST-Hebungen, sowie Zeichen einer Linksherzhypertrophie (61). Laut Scheitz et al. führt der kardiale Stress über unkontrollierte Ausschüttungen von Katecholaminen direkt zu myokardialen Dysfunktionen. Diese Katecholaminfreisetzung könnte ebenfalls die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie triggern (57).

Die Lokalisation des AIS hat zudem einen Einfluss auf die kardiale Schädigung. Grundlage für diese Vermutung sind Forschungsergebnisse im Bereich der Neuroanatomie. Es konnte gezeigt werden, dass spezielle Gebiete im Gehirn den Rhythmus, die Herzfrequenz und den Muskeltonus der glatten Gefäßmuskulatur regulieren (62, 63). Zu diesen Gebieten gehören unter anderem der insuläre Kortex, die Amygdala und der Hypothalamus (63).

Darauf aufbauend zeigten Scheitz et al. 2015 in einer klinischen Studie, dass die Beteiligung des insulären Kortex häufiger zu Troponinerhöhungen führen kann als Läsionen in anderen Hirnarealen (13). Ebenfalls untersuchten Krause et al. 299 Patienten, die einen im MRT nachgewiesenen AIS im rechten insulären Kortex hatten, hinsichtlich einer Troponinerhöhung. Von den 299 Patienten zeigten 228 eine Troponinerhöhung über die 99. Perzentile. Schädigungen dieser Region stehen im Verdacht, die autonome Kreislaufregulation zu stören und zu einem Ungleichgewicht zwischen Sympathikus und Parasympathikus zu führen (64). Darüber hinaus scheint es einen Unterschied zu machen, welche Hemisphäre vom AIS betroffen ist. Studien legen nahe, dass der rechte insuläre Kortex eher mit Tachyarrhythmien assoziiert ist, wohingegen der linke insuläre Kortex eher mit Bradyarrhythmien einhergeht (62, 65, 66).

#### 1.4.6. Therapie AIS

Beim AIS sind zwei Therapiesäulen einzuhalten. Zum einen basistherapeutische Maßnahmen, wie Normalisierung des Blutdrucks, der Temperatur oder des Blutzuckers. Diese Normalisierungen sollten schonend und über einen bestimmten Zeitraum erfolgen. Als zweite Therapiesäule sind rekanalisierende Maßnahmen zu nennen. Dies kann entweder über eine systemische Lysetherapie oder über eine interventionelle Thrombektomie geschehen. Bei beiden Maßnahmen ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis zu beachten, weil es jeweils zu verschiedenen Komplikationen kommen kann. Bei der systemischen Lysetherapie sind unkontrollierte Blutungen die häufigste Komplikation. Die Gefahr einer solchen Blutung erhöht sich, je länger das Schlaganfallereignis zurückliegt. Sie ist nach aktuellem Stand nur im Zeitfenster von bis zu 4,5h einzusetzen. Die interventionelle Thrombarteriektomie ist im Gegensatz dazu bis zu 6h nach Auftreten der Symptome durchzuführen. Eine Ausnahme dieser Zeitregelung stellt der Verschluss der A. basilaris dar. Bei diesem wird über die oben genannten Zeitfenster hinaus eine interventionelle und systemische Lyse versucht. Dieses Vorgehen ist darin begründet, dass der Verschluss der A. basilaris mit einem schlechten Outcome assoziiert ist (42).

#### 1.4.7. Troponinerhöhungen nach anderen neurologischen Erkrankungen

Neben dem AIS kann es nach weiteren neurologischen Erkrankungen zu Troponinerhöhungen kommen. Mögliche neurologische Ursachen einer Troponinerhöhung stellen intrazerebrale Blutungen, subarachnoidale Blutungen oder Kopftraumata dar. Weiterhin sind vereinzelt Troponinerhöhungen nach generalisierten tonisch-klonischen Anfällen beschrieben (67–70).

Bei den intrazerebralen Blutungen kann es wie beim AIS zu EKG-Veränderungen kommen, die mögliche kardiale Schäden hervorrufen können. Besonders häufig treten, laut einer Studie von van Bree et al. aus dem Jahr 2010, QT-Zeit Verlängerungen auf. Ähnlich dem AIS treten diese Veränderungen am häufigsten bei Einblutungen in den insulären Kortex auf (67). Einigen aktuellen Studien zur Folge, führen intrazerebrale Blutungen, die mit einer Troponinerhöhung einhergehen, äquivalent den AIS zu einer erhöhten Sterblichkeit im Krankenhaus (71, 72).

Eine weitere Ursache stellen die subarachnoidalen Blutungen dar. Eine Metaanalyse über 25 Studien von van der Bilt et al. zeigte, dass nach SAB häufig EKG-Veränderungen auftreten können. Besonders häufig waren T-Wellen Veränderungen, QT-Verlängerungen und Zeichen einer Linksherzhypertrophie, die signifikant häufiger mit einem schlechten Outcome oder Tod einhergingen. Weiterhin zeigten sie, dass bei einem Drittel der Patienten nach SAB eine Erhöhung der kardialen Biomarker, wie Troponin, zu finden war (68). Neben den rhythmologischen Veränderungen zeigten Lee et al. 2006, dass es nach SAB gehäuft zu linksventrikulären Wandbewegungsstörungen im apikalen Bereich kommen kann - ähnlich der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (73).

Wie die intrakraniellen Blutungen zeigt auch das Schädel-Hirn Trauma häufig EKG Veränderungen wie z.B. QT-Zeit Verlängerungen (69). Während Syverud et al. 1991 gezeigt haben, dass diesen EKG Veränderungen häufig keine koronare Schädigung zugrunde liegt (74), konnte eine neuere Studie von Riera et al. 2010 nachweisen, dass neben den reinen EKG Veränderungen durchaus Myokardschäden oder regionale Wandbewegungsstörungen auftreten können.

Diese regionalen Wandbewegungsstörungen sind ähnlich der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie im apikalen Bereich des Herzens zu finden (75).

Neben den oben genannten Troponinerhöhungen nach intrakraniellen Blutungen oder Schädel-Hirn-Traumata zeigten einzelne Studien beim generalisierten tonisch-klonischen Anfall einen Anstieg des Troponins über die 99. Perzentile. Aus einem Fallbericht aus dem Jahr 2004 von Brobbey et al. ging hervor, dass bei einem Patienten nach einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall ohne weitere kardiale Vorerkrankungen eine Troponinerhöhung vorgelegen hat (70). Fawaz et al. untersuchten 2014 14 Patienten mit tonisch-klonischen Anfällen hinsichtlich einer Troponinerhöhung. Dabei lag bei vier Patienten eine Erhöhung des Troponins vor. Es zeigte sich eine Assoziation zwischen der Troponinerhöhung und einem erhöhten Alter sowie kardialen Vorerkrankungen. Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass eine erhöhte Sympathikusaktivität durch den tonisch-klonischen Anfall zum Auftreten des myokardialen Schadens führen kann (76).

#### 1.5. Zielsetzung dieser Arbeit

Patienten nach AIS präsentieren sich auffallend häufig mit einer Troponinerhöhung. Weiterhin ist bekannt, dass auch bei bestimmten anderen neurologischen oder neurochirurgischen Erkrankungen eine Troponinerhöhung auftreten kann und dass die Mortalität von Patienten nach einem AIS mit Troponinerhöhung erhöht ist.

Aktuelle Studien geben nur unzureichend Auskunft über weitere neurologische Erkrankungen, die mit einer Troponinerhöhung einhergehen, sowie über deren Outcome. Zudem mangelt es meist an einer Kontrollgruppe von neurologischen Patienten, die keine Troponinerhöhung aufgewiesen haben. Im Rahmen dieser Arbeit soll auf den Unterschied zwischen Patienten mit einer akuten neurologischen oder neurochirurgischen Erkrankung und gleichzeitig bestehender Troponinerhöhung gegenüber denen ohne Troponinerhöhung genauer eingegangen werden. Außerdem wird die Fragestellung der Troponinerhöhung nach Schlaganfall erweitert. Neben der reinen



Troponinerhöhung wird zudem das nachfolgende kardiologische Management, insbesondere der Linksherzkatheter, genauer betrachtet.

Primär soll die Frage beantwortet werden, welche genaue Indikation für einen Linksherzkatheter nach einem neurologischen oder neurochirurgischen Aufenthalt vorlag und welche neurologischen bzw. neurochirurgischen Erkrankungen der Indikation für einen Herzkatheter vorausgingen. Außerdem soll geklärt werden, welche weiteren neurologischen bzw. neurochirurgischen Erkrankungen zu einer Troponinerhöhung führen können.

Darüber hinaus soll unter anderem geprüft werden, ob Patienten mit Troponinerhöhung auch in unserem Kollektiv ein schlechteres Outcome oder eine erhöhte Sterblichkeit aufweisen, wie es aktuelle Studienergebnisse vermuten lassen. Des Weiteren soll die Frage beantwortet werden, in wie vielen Fällen der Linksherzkatheter eine behandlungsbedürftige Stenose gezeigt hat und ob bei bestimmten Indikationen häufiger eine interventionsbedürftige Stenose nachgewiesen werden kann als bei anderen.

Weiterhin soll untersucht werden, ob gewisse Lokalisationen des Schlaganfalls eher mit einer Troponinerhöhung einhergehen als andere und welche möglichen EKG-Veränderungen hierbei auftreten können.

## 2. Methodik

### 2.1 Erhebung der Daten, Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden im Zeitraum zwischen dem 18.09.2014 und dem 08.11.2019 die Patienten retrospektiv untersucht, die einen neurologischen oder neurochirurgischen Aufenthalt und eine Linksherzkatheteruntersuchung am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) erhalten haben. Es wurden die Patienten in die Studie aufgenommen, die von der Neurologie in die Kardiologie überwiesen wurden, um eine Linksherzkatheter Untersuchung zu erhalten. Dabei wurden nur solche Patienten berücksichtigt, bei denen der Linksherzkatheter als Folge des neurologischen Ereignisses stattgefunden hat und der Eingriff nicht weiter als 3 Monate nach dem neurologischen Aufenthalt erfolgt ist. Es wurden ebenfalls Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen die Indikation zum Linksherzkatheter aus der neurochirurgischen Klinik gestellt wurde oder sie vor einem neurochirurgischen Eingriff wegen diesem stattgefunden hat. Nicht aufgenommen wurden Patienten, die andere Untersuchungen oder Maßnahmen wie eine kardiale elektrophysiologische Untersuchung oder einen Verschluss des persistierenden Foramen ovale erhalten haben.

Sämtliche Patienten wurden bis zum 14.03.2021 nachverfolgt und hinsichtlich eines erneuten Aufenthalts oder eines weiteren zerebrovaskulären Ereignisses beobachtet.

Als Informationsquelle wurden Arztbriefe, Pflegeberichte, Herzkatheterbefunde und sämtliche sonstigen Befunde aus dem I.S.H.med® der Firma SAP des Universitätsklinikums Tübingen erhoben und die Laborparameter über Lauris, das Laborprogramm des UKT, abgerufen.

### 2.2 Untersuchungsparameter

Die Patienten wurden hinsichtlich folgender klinischer Parameter untersucht: Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Nierenfunktion, Grund der neurologischen Aufnahme, Indikation zum LHK und kardiologische Befunde. Ebenfalls wurden Medikamente, wie Blutdruckmedikamente oder Antikoagulanzen, erfasst.

Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren wurden folgende Parameter aufgenommen: Nikotinkonsum, positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), arterielle Hypertonie und Hyperlipoproteinämie. Die kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF) werden als hohes kardiovaskuläres Risiko zusammengefasst, wenn die Patienten mindestens drei Risikofaktoren aufweisen.

Die Laborparameter wurden zum Zeitpunkt der neurologischen oder neurochirurgischen Aufnahme erfasst. Ein Hauptaugenmerk lag dabei auf den Troponin-Werten, welche in zeitlicher Dynamik dokumentiert wurden. Zwischen 2013-2018 wurde das Troponin mithilfe des Siemens cTnI-Ultra Tests untersucht. Die Einheit beträgt in diesem Zeitintervall ng/ml. Ab dem 04.12.2018 wurde der High-sensitive Test der Firma Siemens (TNIH) angewandt. Bei diesem hochsensitiven Test wird die Einheit in pg/ml angegeben. Als Troponinerhöhung gilt in dieser Studie ein Troponin-Wert über der 99. Perzentile. Außerdem wurde die CK, das NT-pro BNP und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) erfasst. Die CK wird in der Einheit U/l angegeben. Das NT-pro BNP in der Einheit pg/ml und die GFR in ml/min.

Zur Bestimmung der Nierenfunktion, wurde die Höhe der GFR herangezogen. Dafür wurde der GFR-Laborwert bei Aufnahme dokumentiert. Die Stadieneinteilung wurde anhand der National Kidney Foundation (NKF) vorgenommen. Bei einer GFR  $\geq$  90 ml/min wird das Stadium 1 angegeben. Stadium 5 liegt vor, wenn die GFR < 15ml/min ist. Patienten mit einer GFR < 30 ml/min werden in der Kategorie „hochgradige Niereninsuffizienz“ zusammengefasst.

Hinsichtlich der neurologischen Diagnosen werden die Patienten in 4 Kategorien eingeteilt: Ischämischer Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, intrakranielle Blutungen und Sonstige. Bei den AIS und TIA wurde weiterhin unterschieden, wo der akute Schlaganfall lokalisiert war. Es wurde unterteilt in: Arteria cerebri media (MCA) rechts, MCA links, Arteria cerebri posterior (PCA), Arteria cerebri anterior (ACA), Basilarisarterie, Hirnstamm und Zentralarterie. Es

wurde untersucht, welche Symptome vorgelegen haben sowie die NIHSS als Maß der Schlaganfallschwere herangezogen. Außerdem wurde erhoben, welche diagnostischen Maßnahmen stattgefunden haben.

Zur Bestimmung der Indikation, welche zum Linksherzkatheter geführt hat, wurden die Angaben zur Indikationsstellung aus den jeweiligen Herzkatheterbefunden verwendet. Es wurden weiterhin die kardiologischen Befunde aus dem Herzkatheter nach möglichen Stenosen oder einer durchgeführten PCI ausgewertet. Die Stenosegrade sind in Prozentwerten aus den Befunden der Linksherzkatheter übernommen worden. Speziell wurde vermerkt, ob die linke (LCA) oder die rechte Koronararterie (RCA) betroffen war. Bei der linken wurde zwischen dem Ramus circumflexum (RCX) und dem Ramus interventricularis anterior (RIVA) oder auch left anterior descending (LAD) unterschieden. Besonderes Augenmerk hierbei lag auf den höhergradigen Stenosen. Diese Studie lehnt sich an die Stenoseeinteilungen der DGK an. Als höhergradig gilt eine Stenose  $\geq 75\%$ . Als höchstgradig gilt eine Stenose, wenn sie  $\geq 90\%$  des Lumens okkludiert (20). Ebenfalls wurde berücksichtigt, welche interventionelle oder operative Therapie einer Stenose der Koronarien die Patienten erhalten haben, sofern eine Stenose vorgelegen hat. Daneben wurde untersucht, an welchen kardiologischen Symptomen die Patienten vor der Herzkatheteruntersuchung gelitten haben. Hierfür wurden die Symptome Dyspnoe, Herzrasen, Palpitationen, Synkopen und Angina Pectoris erfasst. Weiterhin wurde erfasst, wie die Ejektionsfraktion (EF) der Patienten war, ob die Patienten ein Klappenvitium aufwiesen und welche koronare Vorgeschichte die Patienten hatten.

Des Weiteren wurden bei den Patienten Kriterien bezüglich der kardialen Vorgeschichte erfasst. Als positive kardiale Vorgeschichte galt, wenn Patienten eine vormalige Linksherzkatheteruntersuchung erhalten haben, einen Herzinfarkt erlitten haben, oder eine interventionelle oder operative Versorgung einer Koronarstenose bei ihnen durchgeführt wurde.

Beim Follow-Up wurde die Zeit (in Tagen) bis zur erneuten Hospitalisierung bestimmt. Weiterhin wurde ausgewertet, was die Indikation für eine

Wiedervorstellung war und erfasst, wenn ein neurologisches, neurochirurgisches oder kardiologisches Event im Follow-Up aufgetreten ist. Dabei interessierten nur Aufenthalte, bei denen die Patienten in der kardiologischen, neurochirurgischen oder neurologischen Klinik aufgenommen wurden. Ebenfalls wurde ein stationärer von einem ambulanten Aufenthalt in der Klinik unterschieden.

Spezielles Interesse bei den neurologischen Events galt den AIS oder TIA. Bei kardiologischen Events im Follow-Up lag das Augenmerk auf den Diagnosen STEMI, NSTEMI, kardialem Schock, Brustschmerz und hypertensiven Krisen. Ebenfalls wurden erneute Linksherzkatheteruntersuchungen und deren Indikationen aufgenommen. Es wurde weiterhin erfasst, ob die Patienten im Follow-Up verstarben und welche Ursache dem Versterben zugrunde lag. Die Nachverfolgung ist über das ISH des UKT erfolgt. Dabei wurde jeder weitere Aufenthalt am UKT erfasst.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen hinsichtlich ihres Troponin-Werts eingeteilt: Zum einen eine Gruppe mit Troponin-positiven Patienten und zum anderen eine Gruppe mit Troponin-negativen Patienten. Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich jeglicher erhobenen Variablen verglichen und Unterschiede auf Signifikanz untersucht.

### 2.3 Statistische Auswertung

Ordinal verteilte Daten oder Daten, die einer Intervall-Skalierung angehören, wurden mithilfe des Mann-Whitney-U Tests auf Signifikanz überprüft. Dazu gehörten neben dem Alter, dem BMI, der NIHSS und dem Abstand zwischen AIS und LHK ebenfalls die Laborwerte (CK, NT-pro BNP und GFR), die EF und der Abstand zwischen Index-Aufenthalt und erstem Folgeaufenthalt. Zur Prüfung der Signifikanz bei nominal verteilten Werten wurde der Chi-Quadrat Test verwendet. Zu diesen gehören sämtliche Variablen, die nicht der Ordinal- oder Intervallskala angehören.

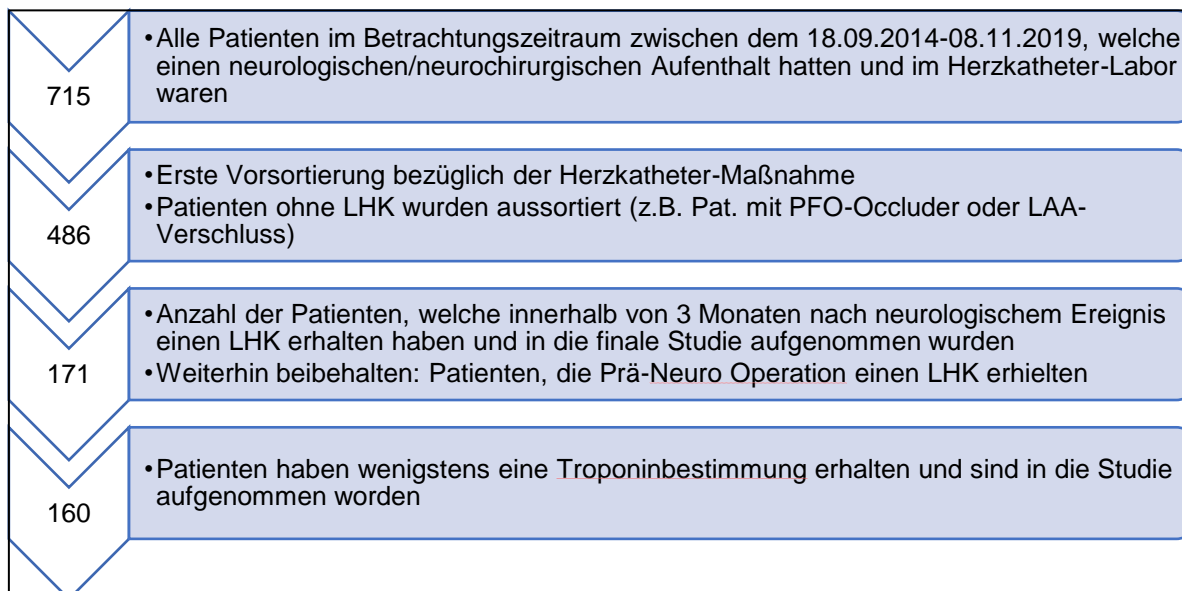
Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgesetzt. Alle statistischen Untersuchungen wurden mit IBM SPSS Statistics 27.0 durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Grundcharakteristika

Im untersuchten Zeitraum vom 18.09.2014 bis zum 08.11.2019 wurden 715 Patienten von der Neurologie und Neurochirurgie (im Folgenden aufgrund der besseren Lesbarkeit mit Neurologie abgekürzt) aufgenommen und erhielten einen Eingriff, wie Links-/Rechtsherzkatheter, PFO- (Persistierendes Foramen Ovale) oder LAA- (left atrial appendage) Verschluss im Herzkatheterlabor (Abb. 1). Von diesen 715 Patienten haben 486 einen Linksherzkatheter erhalten. Davon wiederum wurden 171 Patienten weiter untersucht, bei denen der Herzkatheter nicht mehr als 3 Monate nach neurologischem Aufenthalt durchgeführt wurde und die Indikation zum Herzkatheter als Folge des neurologischen Aufenthalts zu werten war.

Von diesen 171 Patienten wurden 11 Patienten für die weitere Auswertung nicht berücksichtigt, weil sie keine Bestimmung des Troponin-Werts erhalten haben. Schließlich ergaben sich 160 Patienten, die in die Auswertung eingeflossen sind und hinsichtlich sämtlicher erhobener Daten gegenübergestellt werden konnten.



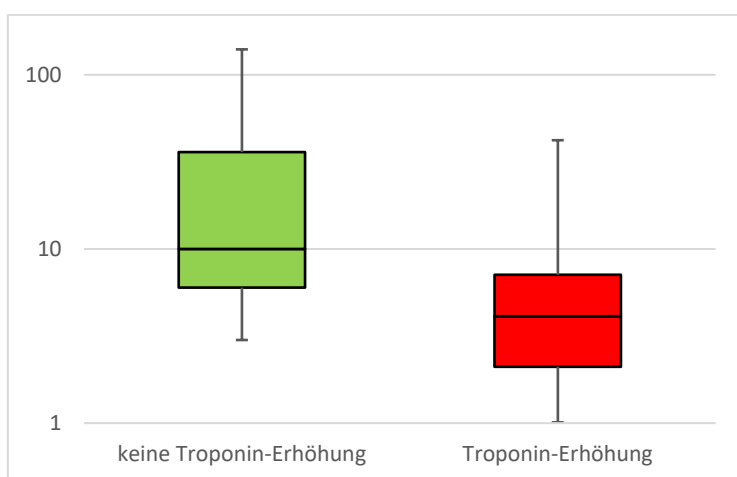
**Abbildung 1 – Study Flow Chart**

Übersicht über die beobachteten und eingeschlossenen Patienten; LHK = Linksherzkatheter; PFO = Persistierendes Foramen Ovale; LAA = Left atrial appendage; LHK = Linksherzkatheter

134 (83,8%) der Patienten, die nach dem neurologischen Ereignis einen Linksherzkatheter erhalten haben, hatten eine signifikante Troponinerhöhung über die 99. Perzentile. Demgegenüber haben 26 Patienten keine Troponinerhöhung gezeigt.

Von den 160 Patienten waren 34,4% Frauen. Das mediane Alter der Patienten betrug 76 Jahre (Interquartilsabstand (IQR) = 63-81 Jahre). Der mediane BMI betrug 25 kg/m<sup>2</sup> (IQR = 23-29 kg/m<sup>2</sup>). Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Troponin-positiven und Troponin-negativen Patienten hinsichtlich Alter oder erhöhtem BMI festgestellt werden (s. Tabelle 2).

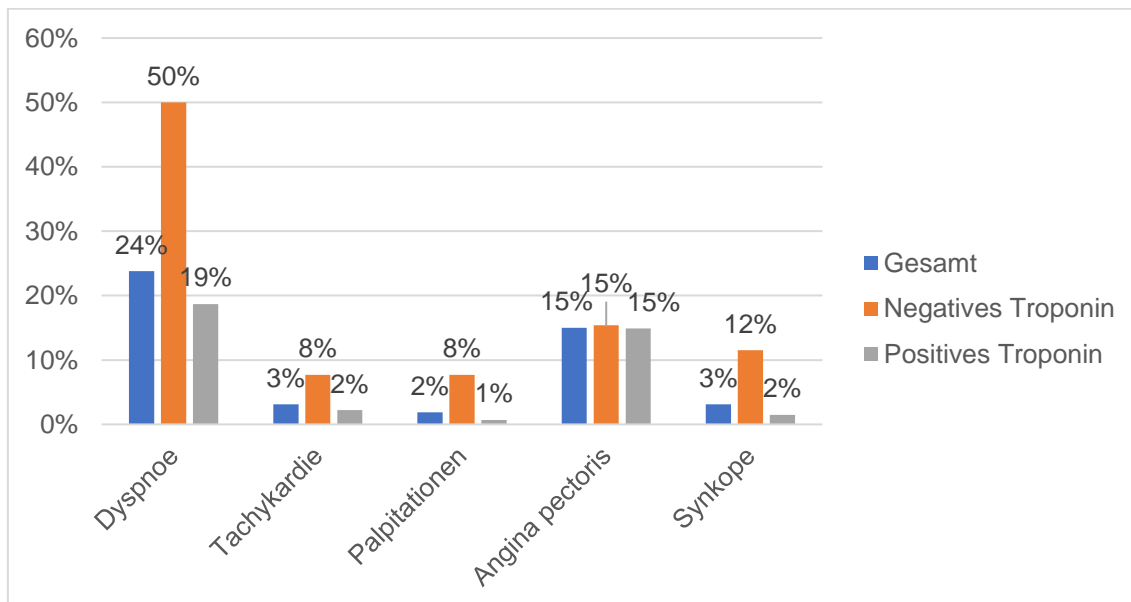
In der gesamten Studienkohorte ergab sich ein medianer Abstand von 5 Tagen, die zwischen dem neurologischen Ereignis und dem Linksherzkatheter vergingen (IQR = 2-9 Tage). Wie der Abbildung Nr. 2 zu entnehmen ist, ist der LHK bei den Patienten mit Troponinerhöhung signifikant rascher erfolgt als bei solchen ohne Troponinerhöhung ( $p < 0.001$ ). Bei Patienten mit Troponinerhöhung ergab sich ein Median von 4 Tagen. Patienten ohne Troponinerhöhung haben im Median einen zeitlichen Abstand von 10 Tagen gezeigt. Ebenfalls war der IQR mit 6-36,75 Tagen deutlich weiter als bei den Patienten mit Troponinerhöhung (1-7,25 Tage).



**Abbildung 2 – Abstand zwischen Index-Event und LHK in Tagen**

Vergleich des Zeitraums vom Index-Event zum Linksherzkatheter zwischen der Gruppe der Troponin-positiven und Troponin-negativen Patienten in Tagen; LHK = Linksherzkatheter

Von den 160 Patienten dieser Studie haben insgesamt 106 der Patienten keine kardiologischen Symptome, im Sinne von AP-Beschwerden, Dyspnoe, Herzrasen oder Palpitationen sowie Synkopen gezeigt. Das entspricht einem prozentuellen Anteil von 66,25%. Wie Abbildung Nr. 4 zu entnehmen ist, litten 38 (23,8%) Patienten an Dyspnoe, 5 (3,1%) an Herzrasen, 3 (1,9%) an Palpitationen, 24 (15%) an Brustschmerz und 5 (3,1%) an Synkopen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich bei den Symptomen Dyspnoe, Palpitationen und Synkopen. 50% der Troponin-negativen Patienten zeigten Symptome der Dyspnoe, wohingegen nur 18,7% der Troponin-positiven Patienten an Dyspnoe litten ( $p = 0.001$ ). Palpitationen hatten zwei (7,7%) Troponin-negative und ein (0,7%) Troponin-positiver Patient ( $p = 0.017$ ). Synkopen zeigten drei (11,5%) der Troponin-negativen Patienten und zwei (1,5%) der Troponin-positiven Patienten ( $p = 0.007$ ). Troponin-positive als auch Troponin-negative Patienten beklagten nahezu gleich häufig Brustschmerzen. Bei den Troponin-negativen Patienten litten daran 15,4% und bei den Troponin-positiven Patienten 14,9%.



**Abbildung 3 - Häufigkeitsverteilung der Symptome im Vergleich zwischen Troponin-positiven und Troponin-negativen Patienten**

Übersicht über die Patientengruppen, die sich mit den verschiedenen Symptomen vorgestellt haben. Blau symbolisiert die gesamte Studienkohorte, Orange stellt die Gruppe der Troponin-negativen und Grau die Gruppe der Troponin-positiven Patienten dar.

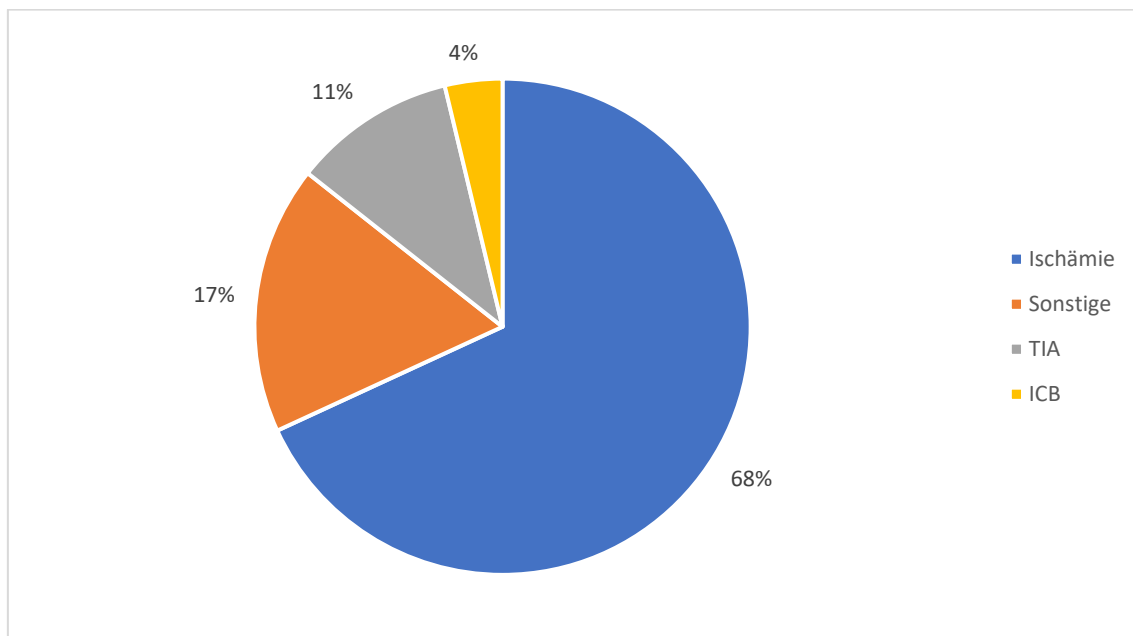


55 (34,4%) der untersuchten Patienten hatten ein hohes kardiovaskuläres Risiko mit mindestens 3 Risikofaktoren. 35 (21,9%) waren adipös. 23 (14,4%) der Patienten rauchten. 64 (40,6%) der Patienten litten an einer Hyperlipoproteinämie und 39 (24,4%) an einem Diabetes mellitus Typ I oder II. Eine positive Familienanamnese hatten insgesamt 13 (8,1%) Patienten. Dabei haben mehr Troponin-negative als Troponin-positive Patienten eine positive Familienanamnese. Während von den Troponin-negativen Patienten 4 (15,4%) eine positive Familienanamnese für eine KHK angaben, waren es bei den Troponin-positiven Patienten lediglich 9 (6,7%). Der häufigste kardiale Risikofaktor war die arterielle Hypertonie. Bei 124 (77,5%) Patienten der Studienkohorte war eine arterielle Hypertonie bereits vorbekannt. 16 (10%) Patienten zeigten im Vorfeld eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Es ergab sich bei den genannten Parametern kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Hinsichtlich einer Karotisstenose > 50% nach NASCET konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. 23 (17,2%) der Troponin-positiven Patienten hatten eine Karotisstenose, wohingegen nur 1 (3,8%) der Troponin-negativen Patienten eine Karotisstenose aufwies ( $p = 0.028$ ).

### 3.1.2. Neurologische Diagnosen

109 (68,1%) der Patienten hatten einen AIS als Ursache für die neurologische Aufnahme (Abb. 5). Während bei 15 (57,7%) der Patienten ohne Troponinerhöhung ein AIS der Koronarangiographie vorausging, waren es bei den Troponin-positiven Patienten 94 (70,1%). Damit ist der Anteil der AIS Patienten innerhalb der Gruppe der Troponin-positiven Patienten mit 70,1% deutlich höher als innerhalb der Gruppe der Troponin-negativen Patienten. Ebenfalls zeigte sich zwischen den beiden Gruppen ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Höhe des NIHSS. Troponin-negative Patienten hatten im Median einen NIHSS von 1 (IQR = 1-4,5), wohingegen Troponin-positive Patienten einen NIHSS Median von 4 (IQR = 2-9) zeigten ( $p = 0.016$ ). 17 (10,6%) hatten eine TIA. Hierbei ergab sich zwischen den Troponin-positiven Patienten und den Troponin-negativen Patienten ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $p < 0.001$ ). Hatten von den Troponin-negativen Patienten 8 (30,8%) eine TIA, waren es bei den

Troponin-positiven Patienten nur 9 (6,7%). 6 (3,8%) der Patienten hatten eine intrakranielle Blutung, die zur Aufnahme führte. 28 (17,5%) Patienten wurden wegen anderer Ursachen neurologisch aufgenommen. 14 (8,75%) hatten infolge eines epileptischen Anfalls eine Troponinerhöhung. 3 (1,8%) Patienten waren aufgrund eines Parkinson-Syndroms stationär aufgenommen worden. Ein Patient hatte ein Guillain-Barre-Syndrom und gleichzeitig eine Troponinerhöhung. 3 (1,8%) Patienten hatten ein schweres Hirntrauma mit gleichzeitiger intrakranieller Blutung. Folgende Diagnosen führten bei jeweils einem Patienten zum Linksherzkatheter: septische Meningitis, eine Kortison induzierte Psychose, eine Myopathie, ein Infekt-assoziiertes Delir, eine Endokarditis und eine hochgradige ACI-Stenose.



#### **Abbildung 4 - Neurologische und neurochirurgische Diagnosen**

Häufigkeitsverteilung der verschiedenen neurologischen Diagnosen, welche zur neurologischen Aufnahme im Indexaufenthalt führten (n = 160); TIA = Transitorisch ischämische Attacke; ICB = Intrazerebrale Blutung

Die am häufigsten betroffene Arterie beim AIS oder der TIA stellte in dieser Studie der Verschluss der MCA dar. Dabei war die linke MCA häufiger betroffen als die rechte MCA. Die Gesamtheit der Patienten mit AIS oder TIA hatte in 61,9% der Fälle einen Befall der MCA. 28,6% hatten einen rechtsseitigen Verschluss und 33,3% einen linksseitigen. Es zeigte sich, dass der Anteil der Patienten mit einer Troponinerhöhung an der Gruppe der Patienten mit einem Verschluss der MCA

über dem Anteil der Troponin-negativen Patienten lag. Hatten 66% der Patienten mit Troponinerhöhung einen MCA-Infarkt, zeigten nur 43,4% der Troponin-negativen Patienten einen Infarkt der MCA. Weiterhin ist aufgefallen, dass es häufiger bei Troponin-negativen Patienten zu einem Hirnstamminfarkt gekommen ist als bei Patienten ohne Troponinerhöhung. Hatten lediglich 8,7% der Troponin-positiven Patienten einen Hirnstamminfarkt, waren es bei den Patienten ohne Troponinerhöhung 21,7%. Bei der PCA zeigten ebenfalls mehr Troponin-negative Patienten als Troponin-positive Patienten einen Verschluss. Der Unterschied war mit 13% der Troponin-negativen Patienten zu 9,7% der Troponin-positiven Patienten allerdings nur marginal. Unterschiede in den Häufigkeiten der Lokalisationen waren nicht signifikant (siehe Tabelle 1).

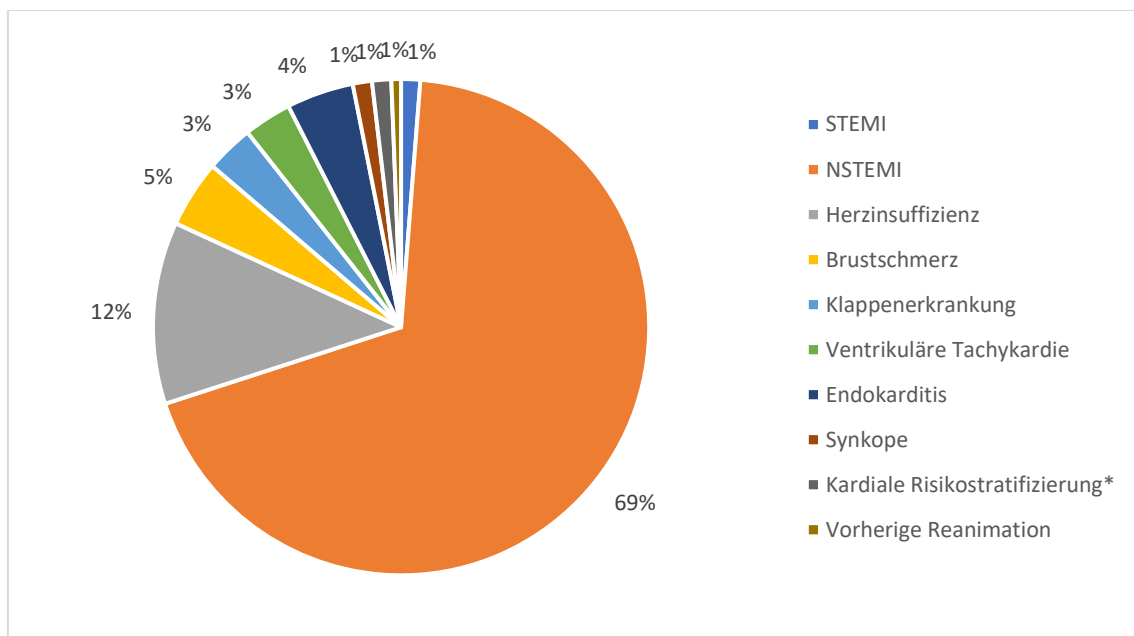
### 3.1.3. Indikationen für die Koronarangiographie

Wie in Abbildung 5 ersichtlich, gliedern sich die Indikationen zum Linksherzkatheter wie nachfolgend beschrieben: 2 (1,3%) der Patienten hatten einen STEMI, 110 (68,8%) Patienten wurden aufgrund eines NSTEMI kathetert, 7 (4,4%) hatten Angina Pectoris Beschwerden, bei 19 (11,9%) führte die Herzinsuffizienz zum Linksherzkatheter und 5 (3,1%) erhielten den Herzkatheter aufgrund eines symptomatischen Klappenvitiums. Bei weiteren 5 Patienten wurde der Herzkatheter aufgrund von ventrikulären Tachykardien durchgeführt. 7 Patienten hatten eine Endokarditis, die den Herzkatheter begründet hat. Jeweils 2 weitere Patienten hatten eine Synkope oder erhielten den Herzkatheter aufgrund einer kardialen Risikoanalyse. Ein letzter Patient wurde im Anschluss an eine Reanimation kathetert. Hinsichtlich der Diagnosen Brustschmerz und Herzinsuffizienz ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Troponin-negativen und den Troponin-positiven Patienten.

Wie Tabelle 2 zu entnehmen ist, klagten 4 (15%) der Troponin-negativen Patienten über Brustschmerz jedoch nur 3 (2,2%) der Troponin-positiven Patienten ( $p = 0.003$ ). Bei der kardialen Dekompensation zeigte sich ein noch größerer Unterschied. 12 (46,2%) der Troponin-negativen Patienten wurden aufgrund der Herzinsuffizienz kathetert, wogegen nur 7 (5,2%) der Troponin-positiven Patienten aufgrund dieser Indikation einen Linksherzkatheter erhalten haben ( $p < 0.001$ ). Weiterhin haben insgesamt je 5 Patienten aufgrund eines

Klappenvitiums und ventrikulärer Tachykardie einen Herzkatheter erhalten. Die 5 Patienten mit Klappenvitium teilen sich dabei auf 2 Troponin-negative und 3 Troponin-positive Patienten auf. Das entspricht 7,7% der Troponin-negativen Patienten und 2,2% der Troponin-positiven Patienten. Die Gruppe der Patienten, die aufgrund einer Endokarditis eine Herzkatheteruntersuchung erhalten haben, bestand ausschließlich aus Troponin-positiven Patienten. Somit wurden 5,2% der Troponin-positiven Patienten wegen einer Endokarditis kathetert. Beide Patienten, die aufgrund einer Synkope kathetert wurden, gehörten zur Gruppe der Troponin-negativen Patienten, was 7,7% der negativen Patienten entspricht. Der Patient, der aufgrund einer Reanimationssituation einen Linksherzkatheter erhielt, gehörte der Gruppe der Troponin-positiven Patienten an. Von den beiden Patienten, die bei einem hohen kardialen Risikoprofil zur Risikostratifizierung vor einem geplanten neurologischen Eingriff eine Herzkatheteruntersuchung erhalten haben, gehörte je einer den Troponin-positiven Patienten bzw. den Troponin-negativen Patienten an.

Eine Übersicht über die einzelnen Indikationen ist Abbildung 6 zu entnehmen.

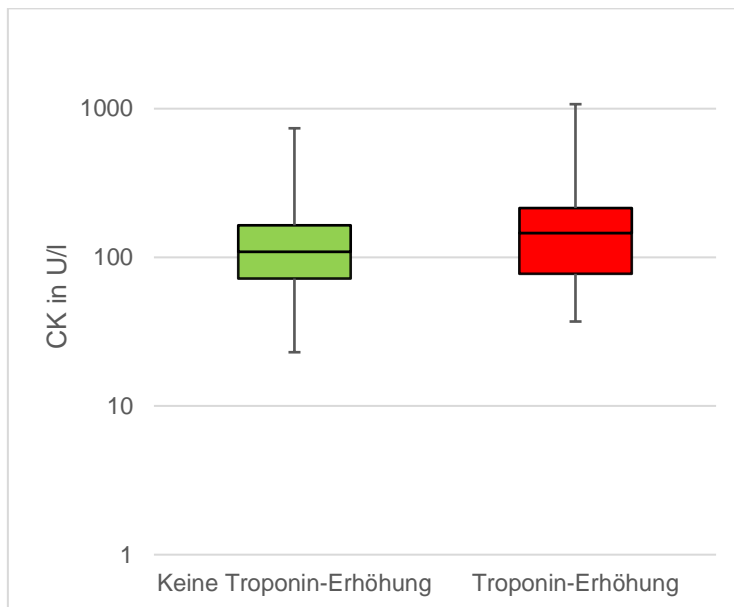


#### Abbildung 5 - Indikationen zum LHK

Kreisdiagramm über die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Indikationen, die in der Studie zur Durchführung des Herzkatheters geführt haben (n = 160); \*zur Abklärung des kardialen Risikos vor neurologischem bzw. neurochirurgischem Eingriff; STEMI = ST-Streckenhebungsinfarkt; NSTEMI = Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt

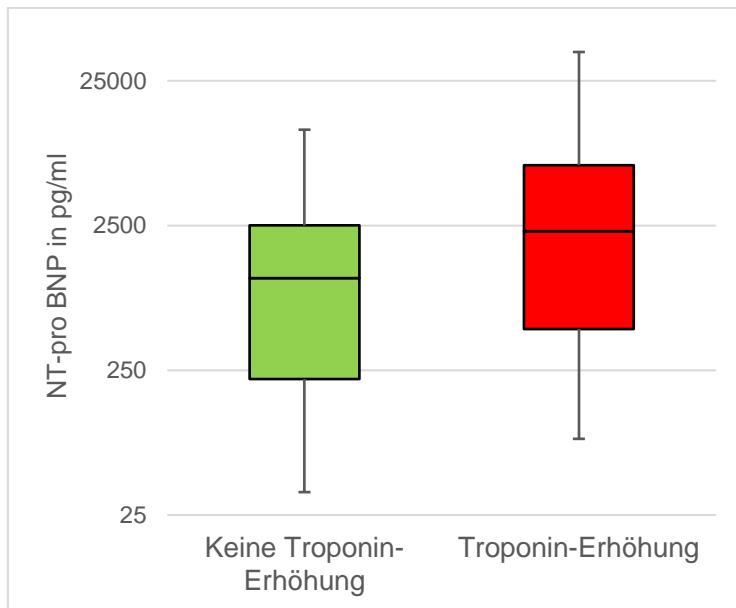
### 3.1.4. Laborwerte

Es konnte hinsichtlich der CK und des NT-pro BNP ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen nachgewiesen werden. Wie in Abbildung 7 und 8 zu sehen, zeigen in beiden Fällen Patienten mit Troponinerhöhung höhere Werte als Patienten ohne eine Troponinerhöhung. Für die CK ergab sich bei den Troponin-negativen Patienten ein Median von 109 U/l (IQR = 67,5-168,5 U/l) und bei den Troponin-positiven Patienten 147 U/l (IQR = 78-325 U/l) ( $p = 0.045$ ). Der NT-pro BNP-Wert lag für die Troponin-negativen Patienten im Median bei 1.084 pg/ml und für die Troponin-positiven Patienten bei 3.122 pg/ml ( $p = 0.007$ ).



**Abbildung 6 - CK (U/l) in Abhängigkeit des Troponins**

Übersicht über die durchschnittlichen Werte der CK in der Gruppe der Troponin-positiven und Troponin-negativen Patienten; CK = Kreatinkinase



**Abbildung 7 - NT-pro BNP (pg/ml) in Abhängigkeit des Troponins**

Übersicht über die durchschnittlichen Werte des NT-pro BNP in der Gruppe der Troponin-positiven und Troponin-negativen Patienten; NT-pro BNP = N-terminale pro-B-type natriuretic peptide

### 3.2.1. Kardiologische Untersuchung

Die gesamten Ergebnisse der kardiologischen Diagnostik sind Tabelle 3 zu entnehmen.

### 3.2.2. EKG und Langzeit-EKG

Bei insgesamt 145 der 160 Patienten konnte innerhalb des Aufenthaltes ein EKG erfasst werden. Der Anteil unter den Troponin-negativen Patienten lag leicht über dem der Troponin-positiven Patienten (96,2% vs. 89,6%).

Das Langzeit-EKG wurde ebenfalls häufiger bei Patienten ohne Troponinerhöhung durchgeführt. Es wurde bei 84,6% (n=22) der Troponin-negativen Patienten ein Langzeit-EKG geschrieben, wohingegen nur bei 64,2% der Troponin-positiven Patienten ein Langzeit-EKG durchgeführt wurde.

### 3.2.2. Koronarangiographische Ergebnisse

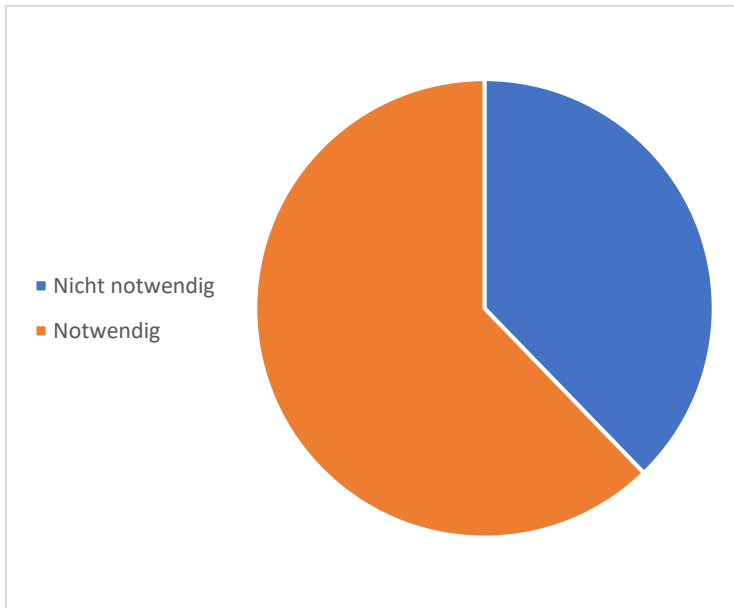
Durchschnittlich zeigten die Patienten eine gute EF. Der Gesamt-Median lag bei 50 ml/min (IQR = 20). Dies entspricht ebenfalls den Ergebnissen in der Gruppe der Troponin-positiven Patienten. Die Troponin-negativen Patienten zeigen leicht

höhere EF-Werte mit einem Median von 52,5 ml/min aber einer leicht höheren Streuung (IQR = 26).

Bei 123 (76,9%) der untersuchten Patienten ließ sich eine KHK feststellen. 96 Patienten wiesen eine Stenose  $\geq 75\%$  auf. Das entspricht einem Anteil von 60%. Davon hatten 83 (61,9%) Patienten eine Troponinerhöhung. 13 (50%) Patienten mit einer Stenose  $\geq 75\%$  gehörten der Gruppe der Troponin-negativen Patienten an. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Bei den Stenosen  $\geq 90\%$  überwog der Anteil der Troponin-positiven Patienten ebenfalls. Es hatten insgesamt 75 (46,9%) der Patienten eine Stenose  $\geq 90\%$ . Davon waren 11 (42,3%) Troponin-negative und 64 (47,8%) Troponin-positive Patienten.

65 (40,6%) der Gesamtkohorte erhielten eine PCI. Bei den Troponin-positiven Patienten war der Anteil derer, die eine solche Intervention erhalten haben leicht über dem der Troponin-negativen Patienten. Hatten 41,8% der Troponin-positiven Patienten einen PCI erhalten, waren es nur 34,6% der Troponin-negativen Patienten. Allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant.

Insgesamt können 97 der 160 durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen als notwendig angesehen werden, da entweder eine Stenose  $\geq 75\%$  nachgewiesen wurde oder eine PCI innerhalb des Herzkatheters durchgeführt wurde. Bei Troponin-positiven Patienten zeigte sich ein höherer Anteil an notwendigen Herzkatheteruntersuchungen als bei Troponin-negativen Patienten. In der Gruppe der Troponin-positiven Patienten konnten 62,7% der Herzkatheteruntersuchungen als notwendig angesehen werden. Bei den Troponin-negativen Patienten waren es nur 50%. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0.226$ ).



### Abbildung 8 - Notwendiger Herzkatheter

Kreisdiagramm darüber, ob der Herzkatheter als notwendig angesehen werden kann oder nicht. Notwendig gilt dabei ein Herzkatheter, der entweder eine Stenose  $\geq 75\%$  detektiert hat oder wenn eine PCI durchgeführt wurde. Das Diagramm bezieht sich auf die gesamte Studienkohorte ( $n = 160$ ); PCI = Perkutane koronare Intervention

Weitergehend wurde untersucht, wie die Häufigkeiten einer hochgradigen Koronarstenose oder PCI zwischen den einzelnen Indikationen des Herzkatheters verteilt sind. Eine Übersicht über diese Ergebnisse ist Tabelle 4 zu entnehmen. Es hat sich gezeigt, dass bei den Indikationen STEMI, NSTEMI und Instabile AP bei den meisten Patienten die Anforderungen für einen notwendigen Herzkatheter vorlagen. Beim STEMI lag in 100% der Fälle eine Stenose  $\geq 90\%$  vor und es wurde ebenfalls bei allen Patienten eine PCI durchgeführt.

Beim NSTEMI zeigten immerhin 50,9% der Patienten eine Koronarstenose  $\geq 90\%$  und es wurde bei 45,5% der Patienten eine PCI durchgeführt. Patienten mit Instabiler AP hatten ebenfalls überdurchschnittlich häufig eine höhergradige Stenose oder erhielten eine PCI. 71,4% der Patienten mit Instabiler AP haben eine PCI erhalten. Damit verglichen, haben in der Gesamtkohorte lediglich 40,6% eine PCI erhalten.

Von den 5 Patienten, die wegen einer ventrikulären Tachykardie den Herzkatheter erhalten haben, wiesen lediglich 20% eine Koronarstenose  $\geq 75\%$  auf. Keiner dieser Patienten erhielt eine PCI. Ebenfalls erhielt kein Patient mit



Endokarditis eine PCI. Diese Patientengruppe hatte allerdings zu einem Anteil von 57,1% eine Stenose  $\geq 75\%$  und sogar in 42,9% der Fälle eine Stenose  $\geq 90\%$ . Somit konnte bei insgesamt 57,1% der Patienten der Herzkatheter als notwendig angesehen werden. Patienten mit Klappenvitium hatten zwar durchschnittlich ebenso häufig eine Stenose  $\geq 75\%$ , wie die Gesamtkohorte, allerdings erhielten sie nur in 20% der Fälle eine PCI.

Bei Patienten mit verringerter EF zeigten sich unterdurchschnittlich viele Stenosen  $\geq 75\%$  und  $\geq 90\%$ . Eine Stenose  $\geq 75\%$  hatten nur 36,8% der Patienten.

Von den beiden Patienten, die wegen einer Synkope eine Herzkatheteruntersuchung erhalten haben, hatte einer der beiden Patienten eine höchstgradige Stenose  $\geq 90\%$  und erhielt eine PCI. Der andere Patient zeigte keine höhergradige Stenose und erhielt keine PCI.

Bei den 2 Patienten, die wegen einer Analyse des perioperativen kardiologischen Risikos eine Herzkatheteruntersuchung erhalten haben, fanden sich jeweils eine Stenose  $\geq 90\%$ .

Dem Patienten, der als weitere Diagnostik und Therapie nach einer Reanimationssituation den Herzkatheter erhalten hat, konnte ein Ausschluss einer KHK bescheinigt werden. Er hatte keine höhergradige Stenose und erhielt keine PCI.

### 3.3. Follow-Up

Die Patienten wurden durchschnittlich 3,5 Jahre nachverfolgt. 7 Patienten sind noch im ersten Aufenthalt verstorben. Das entspricht 4,4% der Gesamtkohorte. Diese Verstorbenen gehörten ausschließlich zur Gruppe der Troponin-positiven Patienten. Die Todesursachen gliedern sich folgendermaßen auf: 3 Patienten verstarben am kardiogenen Schock, ein Patient an einem Myokardinfarkt, ein weiterer verstarb an Multiorganversagen in einer Kombination aus Pneumonie, Status Epilepticus, subakut zerebralen Ischämien und NSTEMI, einer an den Folgen einer Endokarditis und ein weiterer an einer Kreislaufschwäche in Folge seines Schlaganfalls.

Weitere 8 (5%) Patienten verstarben innerhalb der Nachverfolgung. Zwei der Todesfälle im Follow-Up gehörten zur Kohorte der Troponin-negativen Patienten. Das entspricht einem Anteil von 7,7%. Einer der beiden Troponin-negativen Patienten verstarb an einem kardiogenen Schock, der andere an malignen Herzrhythmusstörungen bei hochgradiger Aortenstenose. Die restlichen 6 Patienten gehörten der Gruppe der Troponin-positiven Patienten an. Davon verstarben 3 Troponin-positiv Patienten ebenfalls am Schock. Zwei davon verstarben am septischen Schock, einer erlag seinem kardiogenen Schock. Außerdem verstarb ein Troponin-positiver Patient am nephrokardiogenem Syndrom und ein weiterer an einer Aspirationspneumonie. 6 (75%) der Patienten im Follow-Up verstarben bereits innerhalb des ersten Jahres des Follow-Up. Die anderen Patienten verstarben ebenfalls nicht länger als 2,5 Jahre nach dem Index- Aufenthalt.

Bei der Betrachtung, welchem Geschlecht die Verstorbenen angehörten, zeigte sich, dass im ursprünglichen Aufenthalt 5 der 55 Frauen und 2 der 105 Männer verstarben. Das entspricht einem Anteil von 9% der Frauen und 1,9% der Männer. Dieser Unterschied zeigte sich als signifikant ( $p = 0.035$ ). Im weiteren Follow-Up verstarben weitere 5 Frauen und 3 Männer. Auf alle Todesfälle bezogen, sind 18,2% der Frauen und 4,7% der Männer verstorben. Auch dieser Unterschied ist signifikant ( $p = 0.006$ ).

Die mediane Zeit, bis ein Patient erneut die Klinik wegen eines kardiologischen oder neurologischen Grundes aufsuchte, belief sich auf 133,5 Tage bei einem IQR von 51,5-319,25 Tagen. Dies unterschied sich zwischen den beiden Gruppen kaum (131,5 Tage bei Troponin-negativen Patienten und 133,5 Tage bei Troponin-positiven Patienten). Insgesamt kamen 78 Patienten erneut in die kardiologische oder neurologische Klinik (48,8%). 75 davon blieben als stationärer Aufenthalt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Troponin-positiven und -negativen Patienten.

18 (11,3%) der Patienten erlitten im Follow-Up Zeitraum von durchschnittlich 3,5 Jahren ein kardiologisches Event. Davon war ein STEMI, 13 NSTEMI, 2 kardiogene Schocks, ein Patient mit AP-Beschwerden und eine hypertensive

Krise. Überwiegend geschahen diese Ereignisse bei der Gruppe der Troponin-positiven Patienten. Eine genaue Übersicht darüber ist Tabelle 5 zu entnehmen. 24 (15%) Patienten erlitten ein neurologisches Event. Davon erlitten 9 (5,6%) Patienten einen AIS und 7 (4,4%) eine TIA.

Einen erneuten Linksherzkatheter erhielten von den 160 aufgenommenen Patienten 32 (20%). Dabei überwog der Anteil der Troponin-negativen Patienten (n = 6, 23,1%) dem der Troponin-positiven Patienten (n = 26, 19,4%).

#### 4. Diskussion

Die primäre Zielsetzung dieser Arbeit bestand darin, die Gründe herauszufinden, weshalb Patienten nach einem neurologischen oder neurochirurgischen Ereignis eine Herzkatheteruntersuchung erhalten haben. Diese Erkenntnisse sollen dazu beitragen, den Zusammenhang zwischen Gehirn und Herz weiter zu verstehen. Dazu werden Aussagen getroffen, welche kardiologischen Befunde bei Patienten erhoben werden können, die aus der Neurologie in die Kardiologie zum Linksherzkatheter überwiesen werden.

Weiterhin bestand ein Interesse darin herauszufinden, welche Unterschiede zwischen der Gruppe der Troponin-positiven und Troponin-negativen Patienten bestehen und wie sich die beiden Gruppen hinsichtlich Mortalität und Morbidität unterscheiden. Es bestand der Verdacht, dass Patienten mit Troponinerhöhung eine höhere Morbidität und ebenfalls eine höhere Sterblichkeit aufweisen als Patienten ohne Troponinerhöhung.

Ein weiterer Fokus lag darauf, welche weiteren neurologischen Ereignisse zu einer Troponinerhöhung führen können und ob die Troponinerhöhung dabei ebenfalls Einfluss auf das Outcome nehmen kann.

Darüber hinaus sollte die Frage geklärt werden, wie die verschiedenen Lokalisationen des beobachteten AIS oder der TIA Einfluss auf eine mögliche Troponinerhöhung und die Herzfunktion nehmen können.

Nachfolgend werden die Ergebnisse dieser Studie in den wissenschaftlichen Kontext gestellt und diskutiert. Ebenfalls werden Limitationen dieser Studie genannt.

##### 4.1.1. Indikationen, die zum Linksherzkatheter geführt haben

Im Beobachtungszeitraum haben insgesamt 2 Patienten aufgrund eines STEMI und 110 wegen eines NSTEMI einen Herzkatheter im direkten Anschluss an oder vor einem neurologischen Aufenthalt erfahren. 7 Patienten erhielten wegen einer instabilen Angina pectoris einen Linksherzkatheter. Insgesamt sind dies 74,5% der Patienten, die aufgrund eines ACS einen Linksherzkatheter nach einem neurologischen Ereignis erhalten haben. Aufgeteilt in die beiden Gruppen ergibt

das einen Anteil von 85,5% der Troponin-positiven Patienten, die ein ACS als Ursache für den Herzkatheter hatten und 15% der Troponin-negativen Patienten.

Umgekehrt war bei 46,2% der Troponin-negativen Patienten die Herzinsuffizienz als Grund für den Katheter genannt worden, wohingegen es bei den Troponin-positiven Patienten nur 5,2% waren. Diese Ergebnisse bestätigen die Untersuchungen von Garg et al., dass der Troponin-Wert bei akuten myokardialen Schädigungen eher erhöht ist als bei chronischen Herzschäden. Die Autoren hatten 2017 beschrieben, dass die höchsten Troponin-Werte bei Schädigungen des Herzens durch einen großen akuten Myokardinfarkt und durch eine Myokarditis zustande kommen. Die nächsthöheren Werte waren bei etwas kleineren akuten Myokardinfarkten, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie und bei Lungenarterienembolien zu beobachten. Stabile Angina Pectoris und Herzinsuffizienz hatten eher moderate Troponin Anstiege zur Folge. Garg et al. hatten sich mit der Fragestellung beschäftigt, welche verschiedenen kardialen Biomarker es gibt und bei welchen Erkrankungen sie erhöht sind (77).

Als weitere Indikation zum Linksherzkatheter hatten sich degenerative Prozesse an den Herzklappen gezeigt. Von diesen Patienten hat nur ein Patient eine PCI erhalten. Das entspricht einem Anteil von 20% der Patienten, bei denen die Klappenerkrankung Anlass zum Herzkatheter war. Im Vergleich erhielten in der gesamten Studienkohorte 41% der Patienten eine PCI. Das entspricht dem Vorgehen, dass Herzkatheteruntersuchungen bei Klappenerkrankungen eher zur Diagnostik einer eventuell begleitenden koronaren Herzkrankheit durchgeführt werden (78). Innerhalb der neuen Leitlinien der ESC zur Diagnostik der Klappenerkrankungen wird der Herzkatheter ebenfalls nicht als standarddiagnostische Maßnahme empfohlen. Eine Linksherzkatheteruntersuchung ist laut der aktuellen Leitlinie dem Fall vorbehalten, wenn nicht-invasive bildgebende Verfahren widersprüchliche oder nicht ausreichende Befunde liefern (79). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine Linksherzkatheteruntersuchung bei Erkrankungen der Herzklappen zurückhaltend eingesetzt werden sollte.

Insgesamt haben 5 Patienten im Beobachtungszeitraum eine Linksherzkatheteruntersuchung erhalten, weil sie eine ventrikuläre Tachykardie hatten. Diese verteilten sich ausschließlich auf die Gruppe der Troponin-negativen Patienten und entsprachen einem Anteil von 19,2%. Dieser Umstand könnte als Beleg dafür dienen, dass ventrikuläre Tachykardien seltener mit signifikanten Myokardschäden einhergehen als andere der gefundenen Indikationen. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich die Konsequenz ableiten, bei tachykarden Herzrhythmusstörungen nicht standardmäßig die Indikation zur Linksherzkatheteruntersuchung zu stellen. Dies empfehlen ebenfalls aktuelle Leitlinien der Herzrhythmusstörungen (80). Weitere Ausführungen zur Indikation der Herzrhythmusstörungen folgen im Kapitel 4.3.3.

Von den 7 Patienten, die vor einer geplanten operativen Versorgung der infektiösen Herzklappe im Rahmen einer Endokarditis eine Herzkatheteruntersuchung erhalten haben, hatte jeder eine Troponinerhöhung. Die Bestimmung des Troponin-Werts hat bei Patienten mit infektiöser Endokarditis allerdings keine sonderliche diagnostische Aussagekraft, weil die Diagnose der Endokarditis anhand der Duke-Kriterien gestellt wird. Dennoch hat eine Studie, die sich mit der Fragestellung beschäftigt hat, welche Laborparameter bei Patienten mit Endokarditis mit einer erhöhten Mortalität einhergehen, ergeben, dass der Troponin-Wert die größte Genauigkeit zur Vorhersage der Mortalität aufweist (81).

Eine Endokarditis kann durch septische Embolien ebenfalls Ursache für einen AIS sein. Eine schwedische Studie aus dem Jahr 2008 hat gezeigt, dass insgesamt 65% der Patienten nach einer infektiösen Endokarditis eine zerebrovaskuläre Komplikation erlitten haben (30% waren stumme Veränderungen) (82). Eine weitere französische Studie aus dem Jahr 2010 hat ergeben, dass aus einer Stichprobe von 130 Patienten mit einer infektiösen Endokarditis immerhin bei 82% eine zerebrale Läsion im MRT nachweisbar war. Davon litten 68 Patienten an einer ischämischen Läsion (83). Wie Tabelle 6 zu entnehmen ist, wurden 5 der 7 Endokarditis Patienten mit der Diagnose Schlaganfall stationär aufgenommen. Die beiden anderen Patienten präsentierten sich mit neurologischen Defiziten, die im Zusammenhang mit der

Endokarditis stehen können. Erster zeigte ein Infekt-assoziiertes Delir und Zweiter wurde wegen einer septisch bakteriellen Meningitis und multiplen paravertebralen Abszessen in der neurologischen Klinik aufgenommen. Beide klinischen Verläufe können Komplikationen einer Endokarditis sein (84). Diese Tatsache nährt den Verdacht, dass die neurologische Klinik Ausdruck des infektiösen kardialen Geschehens sein könnte.

Beide Patienten, die aufgrund einer Synkope einen Linksherzkatheter erhalten haben, hatten keine Troponinerhöhung. Aktuelle Leitlinien geben die Notwendigkeit einer Herzkatheteruntersuchung bei der Synkopendiagnostik als ebenso hoch an, wie bei Patienten ohne Synkope. Eine Synkope allein reicht nach der aktuellen Leitlinie der DGK dementsprechend nicht als Indikation für eine Herzkatheteruntersuchung aus (85). Bei einem der beiden Patienten stellte sich im Verlauf heraus, dass er einen Atrioventrikular-Block II° hatte, der die Synkopen erklären könnte. Anamnestisch war bei diesem Patienten eine 1-Gefäß KHK bekannt, die als weiterer Grund für die Indikationsstellung zum LHK beigetragen haben könnte. Insgesamt sollte die Indikation der Linksherzkatheteruntersuchung bei Patienten mit Synkope nach Abwägung des Nutzen-Risiken-Verhältnisses streng gestellt werden. Sofern noch weitere Hinweise für eine Koronarstenose sprechen, sollte die Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt werden – eine alleinige Synkope ist als Indikation allerdings nicht ausreichend.

Zur kardialen Risikostratifizierung haben 2 Patienten den Herzkatheter erhalten. Dieses Vorgehen steht in Übereinstimmung mit den Leitlinien der DGK bei Verdacht auf ein erhöhtes kardiales Risiko innerhalb eines chirurgischen Eingriffes. Laut dieser Leitlinie aus dem Jahr 2014 soll bei Patienten, die kardial stabil sind, zuerst im interdisziplinären Team über die Notwendigkeit der Intervention diskutiert werden und dann weitere diagnostische Schritte geplant werden. Als weitere diagnostische und interventionelle Maßnahme gilt dabei die Herzkatheteruntersuchung mit eventueller PCI und anschließender dualer Plättchenhemmung (86).

Zuletzt hat ein Patient eine Herzkatheteruntersuchung im Anschluss an eine Reanimationssituation erhalten. Die Leitlinie des German resuscitation council und des deutschen Rats für Wiederbelebung rät ebenfalls zu diesem Vorgehen. Demnach soll nach einer Reanimationsphase bei Verdacht auf einen Kreislaufstillstand kardialer Ätiologie eine Koronarangiographie und eventueller PCI erfolgen (87). Bei dem Patienten innerhalb der Studie, konnte der Herzkatheter einen Ausschluss einer KHK erbringen.

#### 4.1.2. Weitere neurologische Erkrankungen mit Troponinämie

Neben der Troponinerhöhung nach akutem Schlaganfall oder einer intrakraniellen Blutung zeigten sich weitere neurologische Erkrankungen mit einer Troponinämie. So wiesen insgesamt 26 (19,4%) Patienten mit anderen Erkrankungen eine Erhöhung des Troponin-Werts auf. Wie Kapitel 3.1.2. zu entnehmen ist, gliederten sich diese in verschiedenste Gruppen auf. Die geringe Anzahl der Patienten und vor allem hohe Variabilität der Erkrankungen zeigt, dass es außerhalb dieser Gruppe zwar in Einzelfällen zu einer Troponinerhöhung kommen kann, diese aber weitestgehend zu vernachlässigen sind und der Fokus weiterhin auf Patienten mit Troponinerhöhung nach Schlaganfällen gelegt werden sollten.

Einzigste Ausnahme könnte der Epileptische Anfall darstellen, der mit 13 Patienten 8,13% der Troponin-positiven Patienten ausmacht. Bereits Brobbey et al. und Fawaz et al. stellten einen Zusammenhang zwischen dem tonisch-klonischen Anfall und einer darauf folgenden Troponinerhöhung dar (70).

#### 4.2. Gegenüberstellung der Patienten mit Troponinerhöhung und ohne

##### 4.2.1. Mortalität:

Es hat sich gezeigt, dass innerhalb des Beobachtungszeitraums 7 Patienten im Indexaufenthalt verstarben. Jeder dieser 7 Patienten hatte eine Troponinerhöhung. Im Follow-Up verstarben weitere 8 Patienten. Es verstarben 6 der Patienten mit Troponinerhöhung und 2 ohne Troponinerhöhung. Der Median des Altersdurchschnitts liegt bei 80 und einer IQR von 13. Insgesamt verstarben somit 15 Patienten im Beobachtungszeitraum und Follow-Up. Dies entspricht 7,7% der Troponin-negativen Patienten und 9,7% der Troponin-



positiven Patienten. Aufgrund der geringen Fallzahl können diese Unterschiede nicht als signifikant angenommen werden, dennoch zeigt sich ein Trend, der vermuten lässt, dass Troponin-positive Patienten eine höhere Mortalität haben als Patienten ohne Troponinerhöhung.

Verschiedene Studien zeigten ebenfalls die erhöhte Mortalität bei Patienten mit Troponinerhöhung im Gegensatz zu Patienten ohne Troponinerhöhung (33, 88–90). Budinecevic et al. haben 2017 gezeigt, dass bei Patienten mit Troponinerhöhung eine deutlich höhere Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes zu verzeichnen ist als bei Patienten ohne Troponinerhöhung. Bei den Patienten mit Troponinerhöhung wurden solche ausgeschlossen, die eine andere Ursache für eine Troponinerhöhung wie ACS, Herzinsuffizienz oder Rhabdomyolyse hatten (91).

Bei einem Patienten konnte ein direkter Zusammenhang zwischen Tod und klinischem Aufenthalt hergestellt werden. Er verstarb an den Folgen seines AIS. Der Patient erlitt einen Verschluss der Arteria cerebri media.

10 der 55 Frauen verstarben im Beobachtungszeitraum der Studie. Das entspricht 18,2% der Frauen. Im Gegensatz dazu verstarben nur 4,7% der Männer. Weitere Studien zeigen, dass Frauen eine höhere Sterblichkeit im Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen haben als Männer. Davis et al. haben im Jahre 2017 eine Analyse der Versorgung von Frauen nach akutem Koronarsyndrom durchgeführt und herausgefunden, dass die Inzidenz und Prävalenz des akuten Koronarsyndroms bei Frauen höher war als bei Männern. Ebenfalls war die Sterblichkeit bei Frauen höher. Diese Unterschiede wurden laut den Autoren unter anderem dadurch begründet, dass die Symptomatik von Frauen unspezifischer ist als die der Männer und dadurch die Diagnostik und Therapie hinsichtlich des ACS verzögert ist (92). Wegen dieses Umstands müssen spezielle Scores entwickelt werden, die eine hohe Sensitivität bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen haben. Ebenfalls muss es weitere Forschung geben, die zeigt, wieso Frauen eine höhere Prävalenz als Männer haben und wie man die erhöhte Mortalität von Frauen an diesen Erkrankungen reduzieren kann.

Laut einer Erlanger Studie mit 3.346 Schlaganfallpatienten verstarben infolge eines AIS insgesamt 13% innerhalb von 3 Monaten. Es zeigte sich ebenfalls ein Unterschied zwischen Männern und Frauen zu Ungunsten der Frauen. Wohingegen lediglich 9,3% der Männer verstarben, verstarben innerhalb der ersten drei Monate 16,2% der Frauen (93). Dennoch zeigen nicht alle Studien eine solche Übersterblichkeit für Frauen nach einem zerebrovaskulären Ereignis. Eine Auswertung der Daten des deutschen Bundesamtes über die Nachverfolgung von Schlaganfall spezifischen Todesfällen hat ergeben, dass die 15-Jahres Mortalität des Schlaganfalls bei 4,4% liegt. Für Frauen lag sie knapp unter dem Durchschnitt bei 4,1%. Die Mortalität in Ostdeutschland war für beide Geschlechter höher (94). Eine Erklärung für die geringeren Mortalitätsraten und den größeren Unterschied zwischen den Geschlechtern könnte sein, dass bei dieser Studie im Gegensatz zu den Daten des deutschen Bundesamtes nicht ausschließlich Schlaganfälle berücksichtigt wurden, sondern Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen und anschließender kardiologischer Symptomatik in die Studie aufgenommen wurden.

Bei der Gruppe der Patienten, die eine PCI erhalten haben, verstarben 9 der Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums. Dies entspricht einer 3,5-Jahres Mortalität von 13,8%. Eine Erhebung der AOK im Jahre 2014 hatte gezeigt, dass die 1-Jahres Mortalität von Patienten mit PCI bei 15% liegt. Damit liegen die Ergebnisse dieser Studie unter dem Durchschnitt der AOK Versicherten. Allerdings können diese Unterschiede auch durch regionale Unterschiede erklärt werden und müssen nicht zwangsläufig durch eine bessere Versorgungsqualität begründet sein. Bei der Studie der AOK wurden bei 25 Millionen Versicherten 309.461 Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt und 113.595 PCIs (95).

Eine weitere Ursache für die erhöhte Mortalität der Troponin-positiven Patienten könnte sein, dass Patienten mit Troponinerhöhung zuvor eher einen schwereren Schlaganfall hatten als Patienten ohne Troponinerhöhung. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Höhe des NIHSS-Scores und dem Vorhandensein einer Troponinerhöhung. Troponin-negative Patienten stellten sich im Median mit einen niedrigeren NIHSS-Score vor als Patienten mit

Troponinerhöhung ( $p = 0.016$ ). Troponin-negative Patienten hatten im Median einen NIHSS-Score von 1 (IQR = 5) wohingegen Troponin-positive Patienten einen Score von 4 (IQR = 7) aufwiesen. Das lässt die Schlussfolgerung zu, dass Patienten mit einem schweren Schlaganfall häufiger eine Troponinerhöhung entwickeln als Patienten, die einen leichten und symptomärmeren Schlaganfall haben. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einem hohen NIHSS-Wert ein schlechteres Outcome nach Schlaganfall haben, als Patienten mit einem niedrigen NIHSS-Wert (44, 96). Park et al. sprechen in diesem Kontext von einem erhöhten NIHSS-Score, wenn der Wert bei 2 oder höher liegt (96). Bei Patienten mit einem Schlaganfall und einem NIHSS-Score von 2 oder größer muss dementsprechend immer eine kardiologische Abklärung erfolgen. Sofern ein höherer NIHSS-Score gemessen wird, kann davon ausgegangen werden, dass mit einer größeren Wahrscheinlichkeit ebenfalls eine Troponinerhöhung und damit ein kardiologischer Schaden vorliegt.

Weitere Studien haben gezeigt, dass die Mortalität des Schlaganfalls erhöht ist, wenn es im direkten Zusammenhang mit dem Schlaganfall zu kardiologischen Komplikationen kommt (88, 97). Su et al. zeigten, dass bei Patienten mit Troponinerhöhung nach Schlaganfall eine erhöhte Mortalität vorliegt (97). Biso et al. wiesen darüber hinaus nach, dass die Mortalität nach einem Schlaganfall erhöht ist, wenn es im Anschluss an den Schlaganfall zu einem akuten Koronarsyndrom kommt (88). Daraus folgt, dass Patienten mit einer kardiologischen Komplikation nach einem Schlaganfall besonders beobachtet werden müssen, um höhere Mortalitätsraten zu vermeiden. Dazu zählt vor allem eine weitergehende kardiologische Diagnostik, wie die Bestimmung des Troponin-Werts, das Schreiben eines EKG und die Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie. Welche konkreten Maßnahmen diese Reduktion der erhöhten Mortalität mit sich ziehen können, müssen weitere Studien erbringen.

#### 4.2.2. Diskussion der Notwendigkeit des Herzkatheters:

Von den 160 Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, konnte bei 60% mindestens eine Koronarstenose entdeckt werden, die mehr als 75% des Lumens der Koronarie verschlossen hat. 46,9% hatten sogar mindestens eine

Stenose, die über 90% des Lumens okkludiert hat. Bei beiden Stenosegraden war der Anteil innerhalb der Gruppe der Troponin-positiven Patienten höher als in der Gruppe ohne Troponinerhöhung. Eine Stenose über 75% des Lumens hatten 61,9% der Troponin-positiven Patienten und nur 50% der Troponin-negativen Patienten. Bei den höchstgradigen Stenosen über 90% konnten 47,8% der Patienten mit Troponinerhöhung registriert werden und nur 42,3% der Patienten ohne Troponinerhöhung. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Patienten mit Troponinerhöhung eher eine zu versorgende Stenose aufweisen als Patienten ohne Troponinerhöhung.

In dieser Studie hat sich gezeigt, dass von den 15 Patienten, die verstorben sind, 10 zur Gruppe der Patienten mit einer Stenose  $\geq 75\%$  gehörten. Dieser Unterschied zeigte sich ebenfalls in einer Studie von Morrow et al., in welcher Patienten mit Troponinerhöhung und erhaltener PCI eine deutlich bessere Prognose hinsichtlich des Tods, Myokardinfarkt oder erneuten Folgeaufenthalt hatten als Patienten ohne Troponinerhöhung (98).

Insgesamt erhielten 65 Patienten eine PCI. Das entspricht einem Anteil von 40,6%. Eine Datenerhebung der AOK hat unter ihren Versicherten unter ca. 310.000 Herzkathetern eine Häufigkeit von 41% der PCIs gezeigt (95). Höhere PCI Anteile waren bei der AOK Studie innerhalb der Gruppe der Patienten zu sehen, die einen Herzinfarkt oder einen kardiogenen Schock hatten. Die Häufigkeit wurde mit 73% angegeben (95). Diese deutliche Steigerung der Häufigkeiten ließ sich innerhalb des Beobachtungszeitraums dieser Studie nicht nachweisen. Wie Tabelle 4 zu entnehmen, haben 46,4% der Patienten mit STEMI und NSTEMI eine PCI erhalten. Diese große Differenz kann zum einen daran gelegen haben, dass innerhalb dieser Studie ein sehr großer Anteil an Patienten mit NSTEMI und deutlich weniger Patienten mit STEMI erfasst wurden. Schließlich hatten 100% der Patienten mit STEMI und 71,4% der Patienten mit Instabiler AP eine PCI erhalten. Ein weiterer Punkt kann sein, dass die Daten der AOK Erhebung aus dem Jahr 2010 stammen und diese Studie Daten von 2013-2019 erhoben hat. In diesem zeitlichen Rahmen haben sich die Leitlinien zur Therapie des STEMI und NSTEMI zwei Mal geändert, was Unterschiede in der Diagnostik und Therapie zur Folge haben könnte. Ebenfalls ist die Fallzahl dieser

Studie deutlich geringer als die Erhebung der AOK, was zu zusätzlichen Verzerrungen führen kann. Darüber hinaus können noch durch regionale Besonderheiten Unterschiede entstanden sein.

Von den Patienten mit ventrikulärer Tachykardie hat kein Patient eine PCI erhalten. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass die Indikationsstellung für einen Linksherzkatheter bei tachykarden Rhythmusstörungen strenger gestellt werden sollte, um unnötige invasive Maßnahmen zu vermeiden. Allerdings hat eine Studie von Kralev et al. gezeigt, dass es bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, insbesondere bei Vorhofflimmern, gehäuft zu Myokardinfarkten kommen kann. Ebenfalls erhielten 10-15% der Patienten mit Vorhofflimmern eine PCI aufgrund ihrer koronaren Herzkrankheit (99). Die Unterschiede zwischen Kralev et al. und dieser Studie können dadurch begründet sein, dass die Indikationsstellung zum Herzkatheter innerhalb der Studie von Kralev et al. nicht ausschließlich wegen des Vorhofflimmerns gestellt worden sein muss. Auch in diesem Fall, kann eine weitere Möglichkeit sein, dass die Fallzahl dieser Studie zu gering ist, um eindeutige Aussagen zu treffen. Es müssen daher weitere Studien erfolgen, die sich der Fragestellung widmen, wie hoch die tatsächliche Zahl der Patienten mit Myokardinfarkt nach ventrikulärer Tachykardie ist und inwiefern sich ein solcher Myokardinfarkt durch eine frühzeitige Linksherzkatheteruntersuchung vorbeugen lässt.

Dass Patienten mit einer eingeschränkten EF signifikant seltener eine hochgradige Koronarstenose hatten als die restlichen Patienten, könnte damit zusammenhängen, dass eine Herzinsuffizienz neben der koronaren Herzkrankheit verschiedenste Ursachen haben kann. Laut Ziaeiian und Fonarow werden 17 primäre Ursachen einer Herzinsuffizienz unterschieden. Die 4 Hauptursachen, die für zwei Drittel der Patienten mit Herzinsuffizienz verantwortlich sind, lauten: Koronare Herzkrankheit, chronisch pulmonale Hypertonie, arterielle Hypertonie und rheumatische Herzkrankheit (100). Eine schwedische Studie aus dem Jahr 2013 hat nur bei 7-8% der Patienten mit Herzinsuffizienz eine Koronare Herzkrankheit festgestellt (101). Die von Zaarinkoub et al. durchgeführte Studie verstärkt den Verdacht, dass die Ursache

der Herzinsuffizienz in vielen Fällen nicht in einer koronaren Herzkrankheit begründet liegt. Dies könnte die unterdurchschnittliche Häufigkeit von notwendigen Herzkathetern innerhalb der Patienten mit Herzinsuffizienz erklären.

Von den Patienten mit Synkope hatten 50% eine akute Stenose > 90% aufgezeigt und eine PCI erhalten. Somit lässt sich sagen, dass bei einem der beiden Patienten, die Herzkatheteruntersuchung als notwendig angesehen werden kann, wohingegen sie beim anderen kein Ergebnis gebracht hat. Insgesamt entspricht dies einem höheren Wert als dem der gesamten Studienkohorte. Dennoch kann dies aufgrund der geringen Fallzahl nicht als Hinweis dafür gesehen werden, dass eine Herzkatheteruntersuchung bei Synkope in 50% der Fälle notwendig ist. Leitlinien der zur Diagnostik und Therapie von Synkopen fordern ebenfalls keine standardmäßige Herzkatheteruntersuchung bei Synkopen (85). Wie bereits in Kapitel 4.2. ausgeführt, sollten daher Synkopen allein nicht als Indikation zur Linksherzkatheteruntersuchung angeführt werden.

Aktuelle Studien haben gezeigt, dass Stenosen < 50% häufiger zu akuten Gefäßverschlüssen führen als hochgradige Stenosen. Dies liege daran, dass kleine Plaques häufig vulnerable Plaques sind, welche akut rupturieren und das Gefäß akut verschließen können (102). Es lässt sich deshalb nicht ausschließen, dass trotz gutem Herzkatheter-Befund ein baldiger Herzinfarkt bevorstehen kann. Eine Studie von Nagel et al. aus dem Jahre 2019 beschreibt sogar, dass das Kardio-MRT bei Patienten mit stabiler Angina pectoris besser geeignet sei, behandlungsbedürftige Koronarstenosen zu detektieren, als der Linksherzkatheter – bei gleicher 1-Jahres Prognose (103). Das Kardio-MRT könnte nach diesen Ergebnissen zur Diagnostik einer behandlungsbedürftigen Stenose verwendet werden. Anschließend könnte der Linksherzkatheter zur rekanalisierenden Therapie angewandt werden. Dadurch könnten unnötige Risiken für den Patienten durch eine Linksherzkatheteruntersuchung verringert werden. Zur Begründung eines solchen Vorgehens müssen allerdings weitere Studien folgen, die ebenfalls bestätigen, dass das Kardio-MRT dem Linksherzkatheter in der Frage nach behandlungsbedürftigen Stenosen überlegen ist.

Insgesamt lässt sich dennoch sagen, dass eine alleinige Fixierung auf den Stenosegrad nicht ausreichend bleibt, um Myokardischämien frühzeitig vorhersagen und versorgen zu können.

#### 4.2.3. Symptomatik vor dem Herzkatheter

Wie Abbildung Nr. 3 zu entnehmen, zeigt sich eindeutig, dass Patienten ohne Troponinerhöhung deutlich häufiger symptomatisch waren als Patienten mit Troponinerhöhung. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnte hinsichtlich der klinischen Ausprägung der Dyspnoe, den Palpitationen und Synkopen beobachtet werden (Dyspnoe:  $p = 0.001$ , Palpitationen:  $p = 0.017$ , Synkope:  $0.007$ ). Ursache dafür könnte sein, dass die Indikation bei Patienten mit Troponinerhöhung für eine Herzkatheteruntersuchung anhand der Leitlinie nahezu eindeutig allein aus der Tatsache heraus zu stellen ist, dass die Patienten eine Troponinerhöhung haben (28). Demzufolge ist die Symptomatik der Patienten ohne Troponinerhöhung nicht unbedingt als Zeichen dafür zu werten, dass der Myokardinfarkt bei diesen Patienten schwerer ist als bei Patienten mit Troponinerhöhung, sondern dass die Symptomatik eher als Ausschlag für die Herzkatheteruntersuchung gedient haben könnte. Das einzige Symptom, bei dem die Aufteilung nahezu gleich war, stellte die Angina pectoris dar. 15,4% der negativen Patienten und 14,9% der Troponin-positiven Patienten stellten sich primär mit diesem Symptom vor. Das könnte daran liegen, dass der Brustschmerz eine der häufigsten klinischen Präsentationsformen des akuten Koronarsyndroms darstellt (104).

#### 4.2.4. Abstand zwischen neurologischem Event und HK

Es hat sich gezeigt, dass beim Patientenkollektiv der Troponin-positiven Patienten der Herzkatheter deutlich schneller durchgeführt wurde als bei den Patienten, die keine Troponinerhöhung hatten. Verstrichen bei den Patienten ohne Troponinerhöhung im Median 10 Tage, waren es bei den Patienten mit Troponinerhöhung nur 4 ( $p < 0.001$ ). Dieses Vorgehen entspricht den Empfehlungen der Leitlinien, wonach eine Herzkatheteruntersuchung bei absoluter und vor allem dynamischer Troponinerhöhung schnellstmöglich indiziert ist. Beim STEMI sollte die Herzkatheter Untersuchung innerhalb von 12h nach Symptombeginn erfolgen (22, 28). Das zeigt, dass Patienten mit einem

hohen Risiko für eine Myokardischämie im Uniklinikum Tübingen, wie in der Leitlinie empfohlen, frühzeitig eine Herzkatheteruntersuchung erhalten.

#### 4.2.5. Lokalisation des AIS und der TIA

Bei der Erfassung der Lokalisation der AIS und TIA zeigte sich, dass die meisten Verschlüsse innerhalb des Stromgebiets der MCA vorgekommen sind. 61,9% der Patienten mit AIS oder TIA zeigten einen Verschluss der MCA. Dabei war die linke MCA minimal häufiger betroffen als die rechte MCA.

Diese Arterien sind maßgeblich an der Versorgung des insulären Kortex und dadurch zur Versorgung des autonomen Kreislaufregulationszentrums des Gehirns zuständig (105). Eine Schädigung in diesen Bereichen steht unter anderem laut Scheitz et al. und Krause et al. im Verdacht, dass sie häufiger mit Troponinerhöhungen einhergeht als thrombotische Verschlüsse in anderen Hirnregionen (13, 64). Innerhalb unserer Studie zeigte sich ebenfalls, dass Schädigungen in diesem Hirnbereich häufiger mit Troponinerhöhungen einhergegangen sind als ohne Troponinerhöhung. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant.

#### 4.2.6. EKG-Befund

Der Anteil der Patienten, die im Langzeit-EKG ein paroxysmales Vorhofflimmern diagnostiziert bekommen haben, war bei den Troponin-negativen Patienten gegenüber dem der Troponin-positiven Patienten signifikant vergrößert ( $p = 0.006$ ). Hatten 11,5% der Patienten ohne eine Troponinerhöhung ein paroxysmales Vorhofflimmern, so waren es bei den Troponin-positiven Patienten nur 0,7%. Ebenfalls hatte die Gruppe der Troponin-negativen Patienten einen größeren Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern im Langzeit-EKG. Allerdings war der Unterschied nicht so ausgeprägt wie beim paroxysmalen Vorhofflimmern und im Ruhe-EKG kehrt sich diese Beobachtung sogar um. Dort hatten 20,1% der Troponin-positiven Patienten und 11,5% der Troponin-negativen Patienten ein Vorhofflimmern gezeigt. Beide Unterschiede waren nicht signifikant.

Grundsätzlich hatten signifikant mehr Patienten ohne Troponinerhöhung ein Langzeit-EKG erhalten als Patienten mit Troponinerhöhung. Das lässt die Vermutung zu, dass bei Patienten ohne Troponinerhöhung häufiger eine



rhythmologische Diagnostik durchgeführt wurde als bei Patienten mit Troponinerhöhung ( $p = 0.042$ ). Das entspricht ebenfalls der Auffälligkeit, dass alle Patienten, die aufgrund einer ventrikulären Tachykardie einen Herzkatheter erhalten haben, der Gruppe der Troponin-negativen Patienten angehört haben. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Patienten ohne Troponinerhöhung häufiger als Patienten mit Troponinerhöhung aufgrund einer rhythmologischen Genese den Linksherzkatheter erhalten haben. Diese Auffälligkeit widerspricht den unter 1.2. und 1.4.5. angesprochenen Beobachtungen diverser Studien, dass eine mögliche Ursache der Troponinerhöhungen bei Patienten nach AIS Rhythmusstörungen sind (7, 55, 61). Eine mögliche Ursache für diesen Unterschied könnte sein, dass in dieser Studie die Patienten zwingend eine Linksherzkatheter Untersuchung erhalten haben und dadurch die Studienkohorte sich von denen der anderen Studien unterscheidet.

#### 4.2.7. Kardiovaskuläres Risikoprofil und Niereninsuffizienz

Die Arbeitshypothese bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils der Patienten lautete, dass Patienten mit Troponinerhöhung mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren und eine schlechtere renale Funktion zeigen als Patienten ohne Troponinerhöhung.

Es zeigte sich zwar, dass der Anteil an Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in der Gruppe der Troponin-positiven Patienten dem der Troponin-negativen Patienten leicht überlegen ist. Dennoch konnten die Unterschiede nicht als signifikant nachgewiesen werden. Hatten von den Troponin-negativen Patienten nur 30,7% ein hohes kardiovaskuläres Risiko, waren es bei den Patienten mit Troponinerhöhung 35,1%.

Ebenfalls hat sich gezeigt, dass bei Patienten mit Troponinerhöhung eher eine hochgradige renale Insuffizienz vorlag als bei Patienten ohne Troponinerhöhung. Patienten mit Troponinerhöhung hatten in 7,5% der Fälle eine hochgradige renale Insuffizienz. Demgegenüber konnten nur 3,8% der Patienten ohne Troponinerhöhung dieser Kategorie zugeordnet werden. Dieses Ergebnis entspricht dem Verdacht, dass Patienten mit Troponinerhöhung eine schlechtere

Nierenfunktion zeigen als Patienten ohne Troponinerhöhung. Dieser Unterschied zeigte sich aufgrund der geringen Fallzahl ebenfalls als nicht signifikant.

Eine weitere Studie hatte beschrieben, dass Patienten mit chronisch renaler Insuffizienz tendenziell ein erhöhtes Troponin haben. Zwar ist der Zusammenhang zwischen der chronischen Niereninsuffizienz und erhöhten Troponin-Werten noch nicht abschließend geklärt, aber deskriptiv konnte erfasst werden, dass häufig ein erhöhter Troponin-Wert bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vorliegt (106).

Neben einer erhöhten Häufigkeit der Troponin-positiven Patienten zum Auftreten einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, zeigte sich bei Patienten mit einer Erhöhung des Troponins signifikant häufiger eine hochgradige Karotisstenose nach NASCET über 50% ( $p = 0.028$ ). Diese Ergebnisse stehen mit dem Wissen im Einklang, dass die koronare Herzkrankheit, pAVK und die Karotisstenose durch den gleichen Pathomechanismus verursacht werden und ebenfalls auf die gleichen kardiovaskulären Risikofaktoren zurückgehen (17).

#### 4.2.8. Laborwerte:

Patienten mit Troponinerhöhung hatten signifikant höhere Werte der CK ( $p = 0.045$ ) und des NT-pro BNP ( $p = 0.007$ ) gehabt. Hatten Patienten ohne Troponinerhöhung einen Median der CK von 109 U/l, so war es bei den Patienten mit Erhöhung des Troponins ein Median von 147 U/l. Noch größere Unterschiede ließen sich bei der Streuung feststellen. Der IQR der Patienten mit Troponinerhöhung liegt bei 247 U/l, wohingegen der IQR der Troponin-negativen Patienten nur bei 101 U/l liegt.

Beim NT-pro BNP zeigte sich bei Patienten ohne Erhöhung des Troponins ein Median von 1084 pg/ml und bei solchen mit Erhöhung ein Median von 3122 pg/ml. Beim NT-pro BNP liegt bei den Troponin-positiven Patienten ebenfalls eine deutlich höhere Streubreite vor wie bei Troponin-negativen Patienten. Liegt der IQR bei den Troponin-positiven Patienten bei 6916 pg/ml, waren es bei den Patienten ohne Troponinerhöhung nur 2491 pg/ml.

Die CK und CK-MB korrelieren mit der Infarktgröße des Herzens und der Prognose des Infarkts (29). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen somit auf, dass Patienten mit Troponinämie gehäuft ausgeprägte myokardiale Ischämien haben – im Gegensatz zu Patienten ohne Troponinerhöhung. Die Erhöhung des NT-pro BNP spricht für eine Überlastung des Herzens. Es schüttet NT-pro BNP und BNP aus, um einer Überanstrengung entgegen zu wirken (35). Somit scheinen Patienten, die eine Troponinerhöhung haben, eher eine Überlastung des Herzens aufzuweisen als Patienten, deren Troponin nicht erhöht ist. Ebenfalls wiesen Núñez et al. im Jahr 2008 eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit erhöhtem BNP nach (107). Das könnte ein weiterer Faktor für die höhere Mortalität der Patienten mit Troponinerhöhung sein. Ebenfalls passen diese Ergebnisse zu den Vermutungen, dass Patienten mit Troponinerhöhung eine schlechtere Prognose zeigen als Patienten ohne Troponinerhöhung (88–90, 97). Somit müssen Patienten mit Troponinerhöhung nach einem Schlaganfall oder kardiovaskulären Ereignis besser überwacht werden als Patienten ohne Troponinerhöhung.

#### 4.2.9. Events im Follow-Up

Beim kardiologischen Follow-Up zeigte sich, dass tendenziell mehr Patienten mit Troponinerhöhung ein nachfolgendes Event entwickelten als Patienten ohne Troponinerhöhung. Die Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Wie bereits in Punkt 4.2. beschrieben, ist ein strukturelles Problem dieser Studie, dass ausschließlich die Events aufgenommen werden konnten, die sich am UKT präsentierten. Es ist demnach nicht auszuschließen, dass die wahren Unterschiede deutlich größer oder kleiner sind als nach unseren Studienergebnissen anzunehmen.

Entgegen der Vermutung, dass Patienten mit Troponinerhöhung ebenfalls häufiger wieder einen Linksherzkatheter im Follow-Up erhalten, ließ sich zeigen, dass Patienten mit Troponinerhöhung in 19,4% der Fälle erneut eine LHK erhalten haben und Patienten ohne Troponinerhöhung in 23,1%. Damit überwiegt der Anteil der Troponin-negativen Patienten dem der Troponin-positiven Patienten leicht. Ebenfalls sind diese Ergebnisse aus den oben genannten Gründen nicht signifikant. Ein Grund dafür, dass mehr Patienten ohne

Troponinerhöhung einen erneuten HK bekommen haben, könnte sein, dass in einem größeren Anteil der Patienten mit Troponinerhöhung bereits eine PCI durchgeführt wurde und man vermuten könnte, dass dadurch die Rezidivrate geringer ist.

Bei den neurologischen Events zeigten sich ebenfalls keine großen Unterschiede hinsichtlich der beiden Gruppen. Troponin-negative Patienten hatten minimal häufiger neurologische Events, wohingegen Troponin-positive Patienten häufiger einen Schlaganfall im Follow-Up entwickelt haben. Allerdings ließ sich hier ebenfalls kein signifikanter Unterschied darstellen.

#### 4.3. Limitation der Studienmethodik

Die Hauptlimitation dieser Studie ist die Tatsache, dass es eine retrospektive Untersuchung darstellt. Ein weiteres Problem des Studiendesigns ist, dass sämtliche Daten ausschließlich aus dem ISH System des UKT stammen. Dadurch können eventuelle Angaben zum Gewicht oder Risikofaktoren unzureichend oder fehlerhaft sein. Ebenfalls sind einige Laborwerte nicht umfassend erhoben worden, weshalb eine genaue Nachverfolgung der Troponin-Dynamik nicht möglich war. Aufgrund der monozentrischen Datenerhebung stellt die relativ geringe Fallzahl ebenfalls einen limitierenden Faktor dar. Kleine Abweichungen in den Daten können dadurch große Auswirkungen auf das Ergebnis und mögliche Signifikanzen haben.

Zusätzlich können regionale Unterschiede nicht ausgeschlossen werden, die mögliche Unterschiede verfälschen können. Es konnte weiterhin keine Erhebung der Ethnien vorgenommen werden, weil die Daten des Uniklinikums Tübingen eine solche Differenzierung nicht ermöglicht haben.

Innerhalb des Patientenkollektivs herrscht weiterhin ein Ungleichgewicht zwischen Männern und Frauen, was eine mögliche Aussagekraft verringern kann. Hinzu kommt, dass das mediane Alter der Patienten deutlich über dem Durchschnittsalter liegt.

Bezüglich der Nachbeobachtung möglicher Folgeaufenthalte kann es sein, dass diese nicht erfasst wurden, wenn Patienten in eine andere Klinik als das UKT eingeliefert wurden.

Die Nachverfolgung konnte im Median 3,5 Jahre durchgeführt werden. Einschränkend ist zu sagen, dass manche Patienten 6 Jahre und andere nur ein paar Monate nachverfolgt werden konnten. Dieser Umstand liegt daran, dass das Follow-Up eine Momentaufnahme ist und nicht bei jedem Patienten nach bestimmten Zeiträumen durchgeführt werden konnte.

#### 4.4. Schlussfolgerung und Ausblick

Abschließend lässt sich sagen, dass die häufigsten neurologischen Erkrankungen für eine Troponinerhöhung und darauffolgendem Linksherzkatheter der AIS und die TIA sind. Weitere neurologische Diagnosen zeigten sich in der Gesamtzahl als weitgehend unbedeutend. Die Indikation zur Linksherzuntersuchung wurde wegen verschiedenster Indikationen gestellt. Die häufigsten Ursachen stellten das akute Koronarsyndrom sowie die eingeschränkte EF dar. Der NSTEMI war die mit Abstand häufigste Ursache. Demgegenüber stellt die eingeschränkte EF die häufigste Indikation zum Linksherzkatheter bei Patienten dar, bei denen keine Troponinerhöhung nachgewiesen wurde.

Darüber hinaus können die Ergebnisse dieser Studie anknüpfen an Ergebnisse von Biso, Heidenreich und Antnman et al., die gezeigt haben, dass Patienten mit Troponinerhöhung eine höhere Mortalität aufweisen als Patienten ohne Troponinerhöhung (88–90, 97). Eine besonders hohe Sterblichkeit zeigte sich in dieser Studie bei Frauen, was den Schluss zulässt, dass Frauen mit einer Troponinerhöhung infolge eines AIS einer besonders hohen Aufmerksamkeit und Nachsorge bedürfen.

Neben der Mortalität ließ sich in gewissen Bereichen ebenfalls eine erhöhte Morbidität der Patienten mit Troponinämie feststellen. Es zeigte sich, dass Patienten mit Troponinerhöhung eher eine schlechtere Nierenfunktion und ein leicht erhöhtes kardiales Risikoprofil hatten. Entgegen den Ergebnissen aktueller Studien zeigten sich in dieser Studie EKG-Veränderungen eher bei Troponin-

negativen Patienten. Außerdem hatten Troponin-negative Patienten häufiger einen erneuten Herzkatheter im Follow-Up.

Es zeigte sich, dass Patienten mit Troponinerhöhung eher eine Schädigung im Stromgebiet der MCA aufgewiesen haben. Dieses Versorgungsgebiet ist unter anderem für die Versorgung des insulären Kortex zuständig. Diese Auffälligkeit entspricht unter anderem den Studienergebnissen von Scheitz et al. und Krause et al., dass Patienten nach einem AIS des insulären Kortex gehäuft Troponinerhöhungen aufgewiesen haben (13, 64). Daraus lässt sich schließen, dass v.a. bei Patienten, die einen thrombotischen Verschluss des MCA-Stromgebiets aufweisen, eine Überwachung von kardialen Folgeerkrankungen notwendig ist.

## 5. Zusammenfassung

Die Wechselwirkungen zwischen Herz und Gehirn sind vielseitig und in ihrem gesamten Umfang noch nicht hinreichend verstanden. Einen weiteren Baustein dieses Zusammenhangs soll diese Arbeit bilden. Sie soll die Frage beantworten, welche kardiologischen Indikationen nach einem neurologischen Ereignis dazu führen können, dass eine Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt wird und ob aus den Ergebnissen der Herzkatheteruntersuchungen Rückschlüsse auf die Notwendigkeit gezogen werden kann. Weiterhin knüpft sie an Studien an, die sich mit der Frage beschäftigen haben, wie sich Erhöhungen des Troponins auf das Outcome oder die Morbidität auswirken.

Die neurologischen Aufnahmediagnosen wurden in 4 Gruppen eingeteilt: AIS, TIA, ICB oder sonstige. Daneben wurden weitere Parameter bestimmt, wie die kardiologischen Biomarker, kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Befunde aus dem Herzkatheterlabor. Es wurde ein Follow-Up bis zum 14.03.2021 durchgeführt und Todesfälle, kardiologische oder neurologische Events und erneute Herzkatheter erfasst.

Die Kohorte wurde in die beiden Gruppen der Troponin-positiven Patienten und negativen Patienten eingeteilt. Als positiv galten Patienten, die eine Erhöhung des Troponins über die 99. Perzentile aufwiesen. Die beiden Gruppen wurden bezüglich sämtlicher erhobener Daten gegenübergestellt und Auffälligkeiten auf Signifikanz geprüft. Zur Signifikanztestung wurden der McNeymar und der Chi-Quadrat Test verwendet.

Insgesamt konnten 160 Patienten in die Studie aufgenommen und ausgewertet werden. Es zeigte sich, dass insgesamt 10 verschiedene Ursachen zum Herzkatheter führten. Am häufigsten wurde das akute Koronarsyndrom als Indikation angeführt, wobei der NSTEMI mit Abstand am häufigsten angegeben wurde. Weiterhin zeigte sich, dass insgesamt 60,6% der Herzkatheter als notwendig betrachtet werden konnten. Umgekehrt waren 39,4% der Herzkatheter nicht notwendig. Vor allem bei den Indikationen Klappenerkrankungen, Endokarditis und Herzrhythmusstörungen zeigten sich unterdurchschnittlich wenige notwendige Herzkatheteruntersuchungen, was die Schlussfolgerung

zulässt, dass bei diesen Erkrankungen, die Indikation zum Herzkatheter strenger gestellt werden sollte.

Überraschenderweise ließ sich zeigen, dass bei Patienten ohne Troponinerhöhung häufiger kardiologische Symptome vorgelegen haben als bei Patienten mit Troponinerhöhung. Diese Beobachtung lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass bei Patienten ohne nachweisbare Troponinerhöhung die Symptomatik als entscheidender Faktor für die Indikation eines Linksherzkatheters gewertet werden könnte. Eindeutig sagen lässt sich dies aber nicht.

Insgesamt verstarben innerhalb dieser Arbeit mehr Patienten mit Troponinerhöhung als ohne Troponinerhöhung. Diese Erkenntnisse gliedern sich einer Reihe an aktueller Studien an (88–90). Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit ist, dass Frauen eine höhere Sterblichkeit nach Schlaganfall und darauffolgendem Herzkatheter aufweisen als Männer. Die Ursachen und Schlussfolgerungen daraus sind noch nicht hinreichend geklärt. Daraus folgt, dass die Versorgungsqualität von Frauen in den oben beschriebenen Fällen in weiteren Studien in den Fokus gerückt werden muss. Das könnte im Rahmen von prospektiven multizentrischen Studien erfolgen, die sich der Frage widmen, wie ein sinnvolles Screening für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen aussehen könnte und ob Frauen von der gleichen Therapie profitieren wie Männer.

Letztlich müssen zur weiteren Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Herz und Gehirn und der Prognose von Patienten mit Troponinerhöhung noch weitere multizentrische Studien mit größerer Fallzahl stattfinden. Ebenfalls empfiehlt sich ein verlängertes Follow-up, um Mortalität und mögliche neurologischen und kardiologischen Ereignisse besser zu erfassen.



## Literaturverzeichnis

1. Voigtländer et al. 34. Deutscher Herzbericht: Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland 2022; 2022. Available from: URL: <https://epaper.herzstiftung.de/epaper/ausgabe.pdf>.
2. Heidemann C, Scheidt-Nave C, Beyer A-K, Baumert J, Thamm R, Maier B et al. Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS; 2021.
3. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland [cited 2024 Jan 22]; 2023. Available from: URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html).
4. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016; 388(10053):1603–58.
5. Hufschmidt A, editor. *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis* ; [+ auch online. 6., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013.
6. Hamer HM. Epileptische Anfälle und Epilepsien nach "Schlaganfall". *Nervenarzt* 2009; 80(4):405–14.
7. Kallmünzer B, Breuer L, Kahl N, Bobinger T, Raaz-Schrauder D, Huttner HB et al. Serious cardiac arrhythmias after stroke: incidence, time course, and predictors--a systematic, prospective analysis. *Stroke* 2012; 43(11):2892–7.
8. Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, Ducrocq G, Juliard J-M, Feldman L et al. Prevalence of coronary atherosclerosis in patients with cerebral infarction. *Stroke* 2011; 42(1):22–9.
9. Hofmann Bowman MA, Liao JK. Relative Lack of Culprit and Obstructive Coronary Lesions in Patients With Acute Ischemic Stroke and Elevated Cardiac Troponin. *Circulation* 2016; 133(13):1228–9.
10. Kerr G, Ray G, Wu O, Stott DJ, Langhorne P. Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2009; 28(3):220–6.
11. Scheitz JF, Pare G, Pearce LA, Mundl H, Peacock WF, Czlonkowska A et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T for Risk Stratification in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke* 2020; 51(8):2386–94.
12. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllyä VV. Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. *Stroke* 1996; 27(11):2059–63.
13. Scheitz JF, Erdur H, Haeusler KG, Audebert HJ, Roser M, Laufs U et al. Insular cortex lesions, cardiac troponin, and detection of previously unknown atrial fibrillation in acute ischemic stroke: insights from the troponin elevation in acute ischemic stroke study. *Stroke* 2015; 46(5):1196–201.
14. Litmeier S, Meinel TR, Rennenberg R von, Kniepert JU, Audebert HJ, Endres M et al. Coronary angiography in acute ischemic stroke patients: frequency and

determinants of pathological findings in a multicenter cohort study. *J Neurol* 2022; 269(7):3745–51.

15. Mengel A, Nenova L, Müller KAL, Poli S, Kowarik MC, Feil K et al. Troponin of Unknown origin in STroke evaluated by multi-component cardiac Magnetic resonance Imaging - The TRUST-MI study. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:989376.

16. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mentz A, Hystad P et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet* 2020; 395(10226):795–808.

17. Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2022 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2022.

18. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115–26.

19. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33):3021–104.

20. Nef HM, Achenbach S, Birkemeyer R, Bufe A, Dörr O, Elsässer A et al. Manual der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK). *Kardiologie* 2021; 15(4):370–403.

21. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38):2949–3003.

22. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42(14):1289–367.

23. Bouisset F, Ruidavets J-B, Dallongeville J, Moitry M, Montaye M, Biasch K et al. Comparison of Short- and Long-Term Prognosis between ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med* 2021; 10(2).

24. Brinkmann C, Schofer J. 4. Allgemeine Definition des Myokardinfarkts 2018 : Was ist neu? *Herz* 2018; 43(8):681–8.

25. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011; 32(4):404–11.

26. Januzzi JL, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghide M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J* 2012; 33(18):2265–71.

27. Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(14):1846–60.

28. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39(2):119–77.
29. Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin İ, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2019; 15:1–10.
30. Bonzel T, Erbel R, Hamm CW, Levenson B, Neumann F-J, Rupprecht H-J et al. Perkutane Koronarinterventionen (PCI). *Clin Res Cardiol* 2008; 97(8):513–47.
31. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, Fer TM de, Diamond GA 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(23):2427–63.
32. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014; 35(9):552–6.
33. Wrigley P, Khoury J, Eckerle B, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D et al. Prevalence of Positive Troponin and Echocardiogram Findings and Association With Mortality in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2017; 48(5):1226–32.
34. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C et al. Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2018; 64(9):1347–60.
35. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr* 2013; 24(7):286–9.
36. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36):3599–726.
37. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27(23):2784–814.
38. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2017 Nov 20. Available from: URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/diagnosedaten-krankenhaus-2120621167004.html>.
39. Diener H-C, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Zerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(15):1804–18.

40. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141(9):e139-e596.
41. Robert Koch-Institut. 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland; 2017.
42. Ringleb P., Köhrmann M., Jansen O., et al. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2021 [cited 2021 Nov 1]. Available from: URL: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien).
43. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284(22):2901–6.
44. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2000; 55(7):952–9.
45. Yakhkind A, McTaggart RA, Jayaraman MV, Siket MS, Silver B, Yaghi S. Minor Stroke and Transient Ischemic Attack: Research and Practice. *Front Neurol* 2016; 7:86.
46. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24(1):35–41.
47. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res* 2017; 120(3):514–26.
48. Broughton BRS, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke* 2009; 40(5):e331-9.
49. Steiner T., Unterberg A. et al. Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2021 [cited 2021 Dec 25]; 2021. Available from: URL: <https://dgn.org/leitlinien/II-030-002-behandlung-von-spontanen-intrazerebralen-blutungen/>.
50. Hakimi R, Garg A. Imaging of Hemorrhagic Stroke. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22(5, Neuroimaging):1424–50.
51. Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. *Radiol Clin North Am* 2019; 57(6):1093–108.
52. Grube MM, Koennecke H-C, Walter G, Meisel A, Sobesky J, Nolte CH et al. Influence of acute complications on outcome 3 months after ischemic stroke. *PLoS One* 2013; 8(9):e75719.
53. Bustamante A, Giralto D, García-Berrocoso T, Rubiera M, Álvarez-Sabín J, Molina C et al. The impact of post-stroke complications on in-hospital mortality depends on stroke severity. *Eur Stroke J* 2017; 2(1):54–63.

54. Fiebach J, Jansen O, Schellinger P, Knauth M, Hartmann M, Heiland S et al. Comparison of CT with diffusion-weighted MRI in patients with hyperacute stroke. *Neuroradiology* 2001; 43(8):628–32.
55. Mochmann H-C, Scheitz JF, Petzold GC, Haeusler KG, Audebert HJ, Laufs U 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(13):1264–71.
56. Scheitz JF, Mochmann H-C, Erdur H, Tütüncü S, Haeusler KG, Grittner U 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(3):886–93.
57. Scheitz JF, Nolte CH, Doehner W, Hachinski V, Endres M. Stroke–heart syndrome: clinical presentation and underlying mechanisms. *The Lancet Neurology* 2018; 17(12):1109–20.
58. Nolte CH, Scheitz JF, Endres M. Troponinerhöhung nach ischämischem Schlaganfall. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2017; 112(3):222–6.
59. Alpert JS, Thygesen KA, White HD, Jaffe AS. Diagnostic and therapeutic implications of type 2 myocardial infarction: review and commentary. *Am J Med* 2014; 127(2):105–8.
60. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44(3):870–947.
61. Ahn S-H, Kim Y-H, Shin C-H, Lee J-S, Kim B-J, Kim Y-J et al. Cardiac Vulnerability to Zerebrogenic Stress as a Possible Cause of Troponin Elevation in Stroke. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(10).
62. Oppenheimer S. The anatomy and physiology of cortical mechanisms of cardiac control. *Stroke* 1993; 24(12 Suppl):13-5.
63. Coote JH. Landmarks in understanding the central nervous control of the cardiovascular system. *Exp Physiol* 2007; 92(1):3–18.
64. Krause T, Werner K, Fiebach JB, Villringer K, Piper SK, Haeusler KG et al. Stroke in right dorsal anterior insular cortex is related to myocardial injury. *Ann Neurol* 2017; 81(4):502–11.
65. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992; 42(9):1727–32.
66. Tokgözoğlu SL, Batur MK, Topçuoğlu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 1999; 30(7):1307–11.
67. van Bree MDR, Roos YBWEM, van der Bilt IAC, Wilde AAM, Sprengers MES, Gans K de et al. Prevalence and characterization of ECG abnormalities after intrazerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010; 12(1):50–5.

68. van der Bilt IAC, Hasan D, Vandertop WP, Wilde AAM, Algra A, Visser FC et al. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2009; 72(7):635–42.
69. Wittebole X, Hantson P, Laterre P-F, Galvez R, Duprez T, Dejonghe D et al. Electrocardiographic changes after head trauma. *J Electrocardiol* 2005; 38(1):77–81.
70. Brobbey A, Ravakhah K. Elevated serum cardiac troponin I level in a patient after a grand mal seizure and with no evidence of cardiac disease. *Am J Med Sci* 2004; 328(3):189–91.
71. Hays A, Diringner MN. Elevated troponin levels are associated with higher mortality following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66(9):1330–4.
72. Sandhu R, Aronow WS, Rajdev A, Sukhija R, Amin H, D'aquila K et al. Relation of cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage. *The American Journal of Cardiology* 2008; 102(5):632–4.
73. Lee VH, Oh JK, Mulvagh SL, Wijedicks EFM. Mechanisms in Neurogenic Stress Cardiomyopathy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006; 5(3):243–9.
74. Syverud G. Electrocardiographic changes and intracranial pathology. *AANA J* 1991; 59(3):229–32.
75. Riera M, Llompарт-Pou JA, Carrillo A, Blanco C. Head injury and inverted Takotsubo cardiomyopathy. *J Trauma* 2010; 68(1):E13-5.
76. Fawaz A, Nasreddine W, Makke Y, Atweh S, Wazne J, Arabi M et al. Association of cardiovascular risk factors and troponin elevation after generalized tonic-clonic seizures. *Seizure* 2014; 23(2):146–50.
77. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med* 2017; 12(2):147–55.
78. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(5):483–500.
79. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2021.
80. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5):373–498.
81. Siciliano RF, Gualandro DM, Bittencourt MS, Paixão M, Marcondes-Braga F, Soeiro AdM et al. Biomarkers for prediction of mortality in left-sided infective endocarditis. *Int J Infect Dis* 2020; 96:25–30.

82. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R et al. Zerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008; 47(1):23–30.
83. Duval X, lung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F et al. Effect of early zerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010; 152(8):497-504, W175.
84. Das AS, McKeown M, Jordan SA, Li K, Regenhardt RW, Feske SK. Neurological Complications and Clinical Outcomes of Infective Endocarditis. *J Stroke Zerebrovasc Dis* 2022; 31(8):106626.
85. Brignole M, Moya A, Lange FJ de, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; 39(21):1883–948.
86. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert S de et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35(35):2383–431.
87. Gavin D Perkins. Reanimation 2021 Leitlinien Kompakt, German Resuscitation Council und Deutscher Rat für Wiederbelebungen. 1. Auflage; 2021.
88. Biso SM, Lu M, Venecia TA de, Wongrakpanich S, Rodriguez-Ziccardi M, Yadlapati S et al. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Suspected Poststroke Acute Coronary Syndrome. *Cardiol Res Pract* 2017; 2017:3762149.
89. Heidenreich PA, Alloggiamento T, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA, Melsop K. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(2):478–85.
90. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335(18):1342–9.
91. Budincevic H, Sremec J, Crnac P, Ostojic V, Galic E, Bielen I. Impact of troponin I on outcome of ischemic stroke patients. *Rom J Intern Med* 2017; 55(1):19–22.
92. Davis E, Gorog DA, Rihal C, Prasad A, Srinivasan M. "Mind the gap" acute coronary syndrome in women: A contemporary review of current clinical evidence. *Int J Cardiol* 2017; 227:840–9.
93. Rucker V, Heuschmann PU, O'Flaherty M, Weingärtner M, Hess M, Sedlak C et al. Twenty-Year Time Trends in Long-Term Case-Fatality and Recurrence Rates After Ischemic Stroke Stratified by Etiology. *Stroke* 2020; 51(9):2778–85.

94. Rucker V, Wiedmann S, O'Flaherty M, Busch MA, Heuschmann PU. Decline in Regional Trends in Mortality of Stroke Subtypes in Germany From 1998 to 2015. *Stroke* 2018; 49(11):2577–83.
95. Martin Möckel. Indikation, Prognose und regionale Unterschiede der Herzkatheterversorgung in Deutschland; 2014. Available from: URL: [https://www.qualitaetssicherung-mit-routinedaten.de/imperia/md/qsr/publikationen/wido\\_qsr\\_region\\_untersch\\_herzkatheter\\_2014.pdf](https://www.qualitaetssicherung-mit-routinedaten.de/imperia/md/qsr/publikationen/wido_qsr_region_untersch_herzkatheter_2014.pdf).
96. Park TH, Hong K-S, Choi JC, Song P, Lee JS, Lee J et al. Validation of minor stroke definitions for thrombolysis decision making. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(4):482–90.
97. Su Y-C, Huang K-F, Yang F-Y, Lin S-K. Elevation of troponin I in acute ischemic stroke. *PeerJ* 2016; 4:e1866.
98. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286(19):2405–12.
99. Kravev S, Schneider K, Lang S, Süselbeck T, Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One* 2011; 6(9):e24964.
100. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13(6):368–78.
101. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P, Mejhert M, Szulkin R, Ljunggren G et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(9):995–1002.
102. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauser W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *The American Journal of Cardiology* 1992; 69(8):729–32.
103. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, Bettencourt N, Shah AM, Hussain ST et al. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *N Engl J Med* 2019; 380(25):2418–28.
104. DeVon HA, Mirzaei S, Zègre-Hemsey J. Typical and Atypical Symptoms of Acute Coronary Syndrome: Time to Retire the Terms? *J Am Heart Assoc* 2020; 9(7):e015539.
105. Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion ; [mit dem Plus im Web ; Zugangscod im Buch. 5. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2012. Available from: URL: <http://els.pdn.ipublishcentral.com/reader/neuroanatomie23913>.
106. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005; 142(9):786–91.
107. Núñez J, Núñez E, Robles R, Bodí V, Sanchis J, Carratalá A et al. Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptide in Acute Heart Failure: Mortality and Hospital



Readmission. Revista Española de Cardiología (English Edition) 2008; 61(12):1332–7. Europäische Datenbank „Gesundheit für alle“ [Online-Datenbank]. Kopenhagen, WHO Regionalbüro für Europa, 2012 (<http://www.euro.who.int/de/what-we-do/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db2>, eingesehen am 25. Februar 2013)

## 6. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Frau PD Dr. med. Annerose Mengel durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch meine Doktormutter Frau PD Dr. med. Annerose Mengel.

Die Erhebung der Daten aus dem ISH-System und Lauris des UKT wurde zu 100% durch mich eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig in Absprache zu meiner Doktormutter durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

---

Dennis Witter

## 7. Anhang

**Tabelle 1 – Lokalisation der AIS und TIA**

Übersicht über die einzelnen Lokalisationen in Abhängigkeit der Troponinerhöhung

<sup>1</sup>Es konnte nur bei 118 der Patienten eine Lokalisation aus den ISH Daten des UKT erfasst werden; \*: Chi-Quadrat Test; MCA = Arteria zerebri media; PCA = Arteria zerebri posterior; ACA = Arteria zerebri anterior; AIS = akuter ischämischer Schlaganfall; TIA = transitorisch ischämische Attacke

	Gesamt Anzahl der Patienten mit AIS/TIA (n=126)	Troponin- Negative mit AIS/TIA (n=23)	Troponin- Positive mit AIS/TIA (n=103)	P
Lokalisation des AIS/TIA <sup>1</sup>				
MCA rechts (n(%))*	36 (28,6%)	5 (21,7%)	31 (30,1%)	0.422
MCA links (n(%))*	44 (33,3%)	5 (21,7%)	38 (35,9%)	0.192
PCA (n(%))*	15 (10,3%)	3 (13%)	12 (9,7%)	0.635
ACA (n(%))*	5 (4%)	1 (4,3%)	4 (3,9%)	0.918
Basilaris (n(%))*	1 (0,8%)	-	1 (1%)	-
Hirnstammarterie (n(%))*	16 (11,1%)	5 (21,7%)	11 (8,7%)	0.073
Zentralarterie (n(%))*	1 (0,8%)	-	1 (1%)	-

**Tabelle 2 – Grundcharakteristika**

<sup>1</sup>Stent oder Herzinfarkt in der Vergangenheit; <sup>2</sup>wenigstens drei kardiovaskuläre Risikofaktoren; <sup>3</sup>GFR <30ml/min; \*Chi-Quadrat Test; #Mann-Whitney-U Test; IQR = Interquartile range; BMI = Body-Mass-Index; NYHA = New York Heart Assoziation; KHK = Koronare Herzkrankheit; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; NASCET = North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial; TIA = Transient ischemic attack; STEMI = ST-Elevation myocardial infarct; NSTEMI = Non-ST Elevation myocardial infarct; EF = Ejektionsfraktion; NT-pro-BNP = N terminale pro brain natriuretic peptide; GFR = Glomerular filtration rate; TAVI = transcatheter aortic valve implantation

	Alle Patienten (n=160)	Troponin- Negative (n=26)	Troponin- Positive (n=134)	P
Alter (a) (Median (IQR))#	76 (63-81)	75.5 (62,75-80)	76 (62,75-82,25)	0.492
Geschlecht (m (w))*	105 (55)	18 (8)	87 (47)	0.672
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (Median (IQR)) #	25 (23-29)	26 (24-29)	25 (23-29)	0.277
Zeit zum Herzkatheter (d) (Median (IQR)) #	5 (1-8,5)	10 (6-36,75)	4 (1-7,25)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Symptome</b>				
Dyspnoe (n(%))*	38 (23.8%)	13 (50%)	25 (18.7%)	<b>0.001</b>
Tachykardie (n(%))*	5 (3.1%)	2 (7.7%)	3 (2.2%)	0.144
Palpitationen (n(%))*	3 (1.9%)	2 (7.7%)	1 (0.7%)	0.017
Angina pectoris (n(%))*	24 (15%)	4 (15.4%)	20 (14.9%)	0.952
Synkope (n(%))*	5 (3.1%)	3 (11.5%)	2 (1.5%)	<b>0.007</b>
<b>NYHA</b>				
NYHA I (n (%))	7 (4.4%)	3 (11.5%)	4 (3%)	0.051
NYHA II (n (%))*	11 (6.9%)	3 (11.5%)	8 (6%)	0.304
NYHA III (n (%))*	14 (8.8%)	6 (23.1%)	8 (6%)	<b>0.005</b>
NYHA IV (n (%))*	2 (1.3%)	-	2 (1.5%)	-
Bekannte KHK <sup>1</sup> (n (%))*	27 (16.9%)	2 (7.7%)	25 (18.7%)	0.172
Vorheriger Bypass (n (%))*	9 (5.6%)	2 (7.7%)	7 (5.2%)	0.617
<b>Kardiovaskuläres Risikoprofil</b>				
Adipositas Grad I oder höher (n (%))*	35 (21.9%)	8 (30.8%)	27 (20.1%)	0.231
Nikotinabusus (n (%))*	23 (14.4%)	3 (11.5%)	20 (14.9%)	0.652
Diabetes mellitus (n (%))*	39 (24.4%)	4 (15.1%)	35 (26.1%)	0.243
Hyperlipoproteinämie (n (%))*	64 (40.6%)	13 (50%)	52 (38.8%)	0.288
Arterielle Hypertonie (n (%))*	124 (77.5%)	21 (80.8%)	103 (76.9%)	0.663
Positive Familienanamnese (n (%))*	13 (8.1%)	4 (15.4%)	9 (6.7%)	0.142
Hohes kardiovaskuläres Risiko <sup>2</sup> (n (%))*	55 (34.4%)	8 (30.7%)	47 (35.1%)	0.672

	Alle Patienten (n=160)	Troponin- Negative (n=26)	Troponin- Positive (n=134)	P
Hochgradige renale Insuffizienz <sup>3</sup> (n (%))*	11 (6.9%)	1 (3.8%)	10 (7.5%)	0.505
pAVK (n (%))*	16 (10%)	1 (3.8%)	15 (11.2%)	0.249
Karotisstenose NASCET > 50% (n (%))*	24 (15%)	1 (3.8%)	23 (17.2%)	<b>0.028</b>
Neurologische Diagnose:				
Ischämie (n (%))*	109 (68.1%)	15 (57.7%)	94 (70.1%)	0.212
TIA (n (%))*	17 (10.6%)	8 (30.8%)	9 (6.7%)	<0.001
Intrakraniell Hämorrhagie (n (%))*	6 (3.8%)	1 (3.8%)	5 (3.7%)	0.978
sonstige (n (%))*	28 (17.5%)	2 (7.7%)	26 (19.4%)	0.150
Indikation zum Linksherzkatheter:				
STEMI (n(%))*	2 (1.3%)	-	2 (1.5%)	-
NSTEMI (n(%))*	110 (68.8%)	-	110 (82.1%)	-
Angina pectoris (n(%))*	7 (4.4%)	4 (15.0%)	3 (2.2%)	<b>0.003</b>
Eingeschränkte EF (n(%))*	19 (11.9%)	12 (46.2%)	7 (5.2%)	<0.001
Klappenvitium (n (%))*	5 (3.1%)	2 (7.7%)	3 (2.2%)	0.144
Ventrikuläre Tachykardie (n(%))*	5 (3.1%)	5 (19.2%)	-	-
Endokarditis (n(%))*	7 (4.4%)	-	7 (5.2%)	-
Synkope (n(%))*	2 (1.3%)	2 (7.7%)	-	-
Kardiale Risikostratifizierung (n(%))*	2 (1.3%)	1 (3.8%)	1 (0.7%)	0.193
Post Reanimation (n(%))*	1 (0.6%)	-	1 (0.7%)	-
Laborwerte				
Kreatininkinase (U/l) (Median (IQR)) #	139 (75-293)	109 (67,5-168,5)	147 (78-325)	<b>0.045</b>
NT_Pro_BNP (pg/ml) (Median (IQR)) #	2800 (701- 7248)	1084 (174-2665)	3122 (1014- 7930)	<b>0.007</b>
GFR (Median (IQR)) #	70.3 (48,45- 92,45)	74.1 (59,35- 84,95)	69.10 (47-93,8)	0.563
Behandlung				
Schrittmacher (n (%))*	12 (7.5%)	2 (7.7%)	10 (7.5%)	0.968
Chirurgischer Klappeneratz (n (%))*	16 (10%)	3 (11.5%)	13 (9.7%)	0.775
Bypass (n (%))*	7 (4.4%)	-	7 (5.2%)	-
TAVI (n (%))*	4 (2.5%)	-	4 (3.0%)	-

**Tabelle 3 – Kardiale Befunde**

<sup>1</sup>als notwendig gilt ein Herzkatheter, wenn eine Stenose > 75% detektiert oder eine PCI durchgeführt wurde; \*Chi-Quadrat Test; #Mann-Whitney-U Test; EKG = Elektrokardiogramm; IQR = Interquartile range; EF = Ejektionsfraktion; PCI = Percutaneous coronary intervention; CAD = Coronary artery disease

	Alle Patienten (n=160 <sup>1</sup> )	Troponin- Negative (n=26)	Troponin- Positive (n=134)	P
<b>EKG</b>				
EKG (n (%))*	145 (90.6%)	25 (96.2%)	120 (89.6%)	0.291
Sinusrhythmus (n (%))*	101 (63.1%)	20 (76.9%)	81 (60.4%)	0.216
Vorhofflimmern (n (%))*	30 (18.8%)	3 (11.5%)	27 (20.1%)	0.238
Rechtsschenkelblock (n (%))*	15 (9.4%)	1 (3.8%)	14 (10.4%)	0.252
Linksschenkelblock (n (%))*	13 (8.1%)	1 (3.8%)	12 (9.0%)	0.339
ST-Veränderung (n (%))*	15 (9.4%)	1 (3.8%)	14 (10.4%)	0.252
ST-Erhöpfung (n (%))*	4 (2.5%)	-	4 (3.0%)	-
Deszendierende ST- -Senkung (n (%))*	4 (2.5%)	-	4 (3.0%)	-
T-Negativierung (n (%))*	32 (20%)	6 (23.1%)	26 (19.4%)	0.798
Horizontale ST-Senkung (n (%))*	3 (1.9%)	-	3 (2.2%)	-
<b>Langzeit-EKG</b>				
Langzeit-EKG (n (%))*	108 (67.5%)	22 (84.6%)	86 (64.2%)	<b>0.042</b>
Sinusrhythmus (n (%))*	89 (55.6%)	18 (69.2%)	71 (53.0%)	0.83
Supraventrikuläre Extrasystole (n (%))*	12 (7.5%)	1 (3.8%)	11 (8.2%)	0.291
Vorhofflimmern (n (%))*	14 (8.8%)	3 (11.5%)	11 (8.2%)	0.872
Paroxysmales Vorhof- flimmern (n (%))*	4 (2.5%)	3 (11.5%)	1 (0.7%)	<b>0.006</b>
Ventrikuläre Extrasystolen (n (%))*	9 (5.6%)	2 (7.7%)	7 (5.2%)	0.85
Ventrikuläre Tachykardie (n (%))*	1 (0.6%)	1 (3.8%)	-	-
Atrial runs (n (%))*	5 (3.1%)	1 (3.8%)	4 (3.0%)	1.0
<b>Ejektionsfraktion</b>				
EF in % (Median (IQR)) #	50 (20)	52.5 (26)	50 (20)	0.572
EF > 60 (n (%))*	70 (43.8%)	11 (42.3%)	59 (44.0%)	0.871
EF 45-59 (n (%))*	46 (28.7%)	6 (23.1%)	40 (29.9%)	0.485
EF 31-44 (n (%))*	24 (15%)	5 (19.2%)	19 (14.2%)	0.509
EF < 30 (n (%))*	20 (12.5%)	4 (15.4%)	16 (11.9%)	0.627

	Alle Patienten (n=160 <sup>1</sup> )	Troponin- Negative (n=26)	Troponin- Positive (n=134)	P
<b>Klappenvitium</b>				
Klappenvitium (n (%))*	58 (36.3%)	10 (38.5%)	48 (35.8%)	0.71
Endokarditis (n (%))*	10 (6.3%)	-	10 (7.5%)	-
<b>Ergebnisse im Herzkatheter</b>				
PCI (n (%))*	65 (40.6%)	9 (34.6%)	56 (41.8%)	0.495
Notwendiger Herzkatheter <sup>1</sup> (n (%))*	97 (60.6%)	13 (50.0%)	84 (62.7%)	0.226
Stenose $\geq$ 75%, aber keine PCI (n (%))*	32 (20.0%)	4 (15.4%)	28 (20.9%)	0.4
<b>Hochgradige Stenosen</b>				
Stenose $\geq$ 75% (n (%))*	96 (60%)	13 (50%)	83 (61.9%)	0.255
Stenose $\geq$ 90% (n (%))*	75 (46.9%)	11 (42.3%)	64 (47.8%)	0.61
<b>KHK</b>				
KHK (n (%))*	123 (76.9%)	17 (65.4%)	106 (79.1%)	0.129
1 Gefäß-KHK (n (%))*	29 (18.1%)	3 (11.5%)	26 (19.4%)	0.341
2 Gefäß-KHK (n (%))*	31 (19.4%)	6 (23.1%)	25 (18.7%)	0.602
3 Gefäß-KHK (n (%))*	63 (39.4%)	8 (30.8%)	55 (41%)	0.326

#### Tabelle 4 – Übersicht Indikationen und Befund im Herzkatheter

<sup>1</sup>Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtmenge der jeweiligen Indikation.

<sup>2</sup>p = 0,028; <sup>3</sup> p=0,024; alle anderen Ergebnisse waren mit p >0,05 nicht signifikant

PCI = percutaneous coronary intervention; STEMI = ST-Elevation myocardial infarct; NSTEMI = Non-ST Elevation myocardial infarct; EF = Ejektionsfraktion

	Gesamt n	Stenose ≥ 75% n (% <sup>1</sup> )	Stenose ≥ 90% n (% <sup>1</sup> )	PCI n (% <sup>1</sup> )	notwendiger Herzkatheter n (% <sup>1</sup> )
STEMI	2	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)
NSTEMI	110	70 (63,6%)	56 (50,9%)	50 (45,5%)	71 (64,5%)
Instabile AP	7	6 (85,7%)	4 (57,1%)	5 (71,4%)	6 (85,7%)
Ventrikuläre Tachykardie	5	1 (20%)	1 (20%)	0 (0%)	1 (20%)
Verringerte EF	19	7 (36,8%) <sup>2</sup>	6 (31,6%)	4 (21,1%)	7 (36,8%) <sup>3</sup>
Endokarditis	7	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0 (0%)	4 (57,1%)
Klappenvitium	5	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)
Synkope	2	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
Risikostratifizierung	2	2 (100%)	1 (50%)	2 (100%)	2 (100%)
Nach Reanimation	1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alle Patienten	160	96 (60%)	75 (46,9%)	65 (40,6%)	97 (60,6%)



### Tabelle 5 – Follow-Up

<sup>1</sup>Innerhalb des Nachverfolgungszeitraums von durchschnittlich 3,5 Jahren

\*Chi-Quadrat Test; #Mann-Whitney U Test; IQR = Interquartile range; STEMI = ST-elevation myocardial infarct; NSTEMI = Non-ST elevation myocardial infarct; TIA = Transient ischemic attack

	Alle Patienten (n=160 <sup>1</sup> )	Troponin- Negative (n=26)	Troponin- Positive (n=134)	P
Tod im stationären Aufenthalt (n (%))*	7 (4.4%)	-	7 (5.2%)	-
Tod im Follow-up (n (%))*	8 (5%)	2 (7.7%)	6 (4.5%)	0.491
<b>Todesursachen im follow-up</b>				
Kardiogener Schock (n (%))*	2 (1.3%)	1 (3.8%)	1 (0.7%)	0.193
Septischer Schock (n (%))*	2 (1.3%)	-	2 (1.5%)	-
Lungenvenenthrombose (n (%))*	1 (0.6%)	-	1 (0.7%)	-
Nephrokardiogenes Syndrom (n (%))*	1 (0.6%)	-	1 (0.7%)	-
Arrythmie mit hochgradiger Aortenstenose (n (%))*	1 (0.6%)	1 (3.8%)	-	-
Aspirationspneumonie (n (%))*	1 (0.6%)	-	1 (0.7%)	-
Zeit bis zum Folgeaufenthalt (d) (Median (IQR)) #	133.5 (51,5-319,25)	131.5 (297)	133.5 (52,75-314)	0.845
Folgeaufenthalt (n (%))*	78 (48.8%)	14 (53.8%)	64 (47.8%)	0.721
Stationärer Folgeaufenthalt (n (%))*	75 (46.9%)	13 (50%)	62 (46.3%)	0.479
<b>Events im Follow-up</b>				
Kardiologisches Event (n (%))*	18 (11.3%)	2 (7.7%)	16 (11.9%)	0.530
STEMI (n (%))*	1 (0.6%)	-	1 (0.7%)	-
NSTEMI (n (%))*	13 (8.1%)	2 (7.7%)	11 (8.2%)	0.930
Kardialer Schock (n (%))*	2 (1.3%)	-	2 (1.5%)	-
Angina pectoris (n (%))*	1 (0.6%)	-	1 (0.7%)	-
Hypertensive Krise (n (%))*	1 (0.6%)	-	1 (0.7%)	-
Neurologisches Event (n (%))*	24 (15.0%)	4 (15.4%)	20 (14.9%)	0.952
Ischämie (n (%))*	9 (5.6%)	1 (3.8%)	8 (6.0%)	0.667
TIA (n (%))*	7 (4.4%)	2 (7.7%)	5 (3.7%)	0.366
Sonstige (n (%))*	8 (5.0%)	1 (3.8%)	7 (5.2%)	0.768
Herzkatheter im Follow-up (n (%))*	32 (20%)	6 (23.1%)	26 (19.4%)	0.668

**Tabelle 6 – Neurodiagnosen der Patienten mit der Indikation Endokarditis**  
 Übersicht über die verschiedenen neurologischen Diagnosen der Patienten, die aufgrund einer Endokarditis einen Linksherzkatheter erhalten haben

	Häufigkeit	Prozent
Ischämie	5	71,4
Delir	1	14,3
septische Meningitis	1	14,3
Gesamt Anzahl Patienten mit Endokarditis	7	100,0