

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Evaluation von Sicherheit und Durchführbarkeit der
Koronarangiographie bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie
und begleitenden myokardialen Ischämiezeichen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Daniela Leuf

2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Sebastian Jander

Meiner Mutter, meiner Schwester und meinem S-Vater

In Gedenken an meinen Vater

Zusammenfassung

Die Krankheitsentitäten ischämischer zerebraler Insult und akutes Koronarsyndrom sind jeweils für sich genommen wissenschaftlich gut untersucht. Auf dem Boden der Daten wurden präzise Leitlinien der Fachgesellschaften zur Diagnostik und Therapie der beiden Krankheitsbilder etabliert. Es liegen allerdings nur rudimentäre Daten in Bezug auf ein simultanes Auftreten des kardiologischen und neurologischen Krankheitsbildes vor. Folglich ist die weitere Therapie bei Patienten mit einem ischämischen neurologischen Ereignis und zeitgleichen Zeichen der Myokardischämie unklar. Ausgehend von dieser im klinischen Alltag auftretenden Kombination wurden folgende Fragen formuliert:

Welche anamnestischen und diagnostischen Parameter können bei Patienten mit einem ischämischen neurologischen Ereignis zuverlässig eine Myokardischämie detektieren?

Ist bei diesem Patientenkollektiv eine Troponinerhöhung ein prognoserelevanter Faktor?

Wie stellt sich die Sicherheit und Machbarkeit einer Herzkatheteruntersuchung mit ggf. Intervention bei diesem Patientenkollektiv dar?

Durch die retrospektive Analyse von 104 Patienten, die mit zerebralen Ischämie aufgenommen wurden und die zeitgleich Zeichen einer akuten Myokardischämie aufwiesen und folglich koronarangiographiert wurden, konnten diese Fragen beantwortet werden.

In Bezug auf die angiographisch gesicherte, stenosegetriggerte Myokardischämie weist lediglich das hochsensitive Troponin eine ausreichende Vorhersagewahrscheinlichkeit auf. Die Herzkatheteruntersuchung ist bei diesem Patientenkollektiv nach Auswertung der primären und sekundären Sicherheitsendpunkte sicher durchführbar. Eine koronare Revaskularisation führt zu keinem signifikanten Anstieg der primären und sekundären Endpunkte. Grundsätzlich handelt es sich bei der Kombination der Krankheitsbilder um ein Hochrisikokollektiv mit einer Mortalität von 22,3%. Die Troponinerhöhung weist hier als einziger untersuchter Parameter eine signifikante prognostische Relevanz auf. Welche Therapieoptionen mortalitätsrelevant sein können, müssen zukünftige, prospektiv angelegte Studien analysieren.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung	NIH	<i>National Institutes of Health</i>
ACB	Aorto-Koronarer-Bypass	NS	Nervensystem
ACC	<i>American College of Cardiology</i>	NSTEMI	Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt
ACS	Akutes Koronarsyndrom	NSTE-ACS	Nicht-ST-Elevations-Akutes Koronarsyndrom
AHA	<i>American Heart Association</i>	NT	Neurotransmitter
aHTN	arterielle Hypertonie	PCI	Perkutane Koronarintervention
AK	Antikörper	pFA	positive Familienanamnese
ANV	Akutes Nierenversagen	PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
AP	Angina Pectoris	PTT	Partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure	RF	Risikofaktoren
ATP	Adenosintriphosphat	rtPA	Rekombinanter Tissue-Plasminogen-Aktivator
cAVK	Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit	TIA	Transitorische ischämische Attacke
CCT	kraniale Computertomographie	TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
cMRT	zerebrale Magnetresonanztomographie	TRITON-TIMI 38	<i>TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38</i>
cTnT hs	hochsensitives kardiales Troponin T	STEMI	ST-Elevations-Myokardinfarkt
d.h.	das heißt	STE-ACS	ST-Elevations-Akutes Koronarsyndrom
D.m.	Diabetes mellitus	VHF	Vorhofflimmern
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie	VT	Ventrikuläre Tachykardie
ECLIA	Elektro-ChemiLumineszenz ImmunoAssay	WHF	<i>World Heart Federation</i>
EKG	Elektrokardiogramm	WHO	<i>World Health Organization</i>
EMK	Erster medizinischer Kontakt	z.B.	zum Beispiel
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>		
ESO	<i>European Stroke Organisation</i>		
HKU	Herzkatheteruntersuchung		
HLP	Hyperlipoproteinämie		
ICB	Intrazerebrale Blutung		
INR	<i>International Normalized Ratio</i>		
i.v.	intravenös		
KHK	Koronare Herzkrankheit		
KM	Kontrastmittel		
LE	Lungenembolie		
LSB	Linksschenkelblock		
LV	linksventrikulär		
MI	Myokardinfarkt		
MOV	Multiorganversagen		

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Das Herz	1
1.1.1 Historische Entwicklung der Definition des Myokardinfarktes	1
1.1.2 Aktuelle Definition des Myokardinfarktes	1
1.1.3 Pathophysiologie des akuten Myokardinfarktes	2
1.1.4 Diagnostik und Therapie des akuten Myokardinfarktes	4
1.1.5 Das kardiale Troponin	9
1.2 Das Gehirn	10
1.2.1 Akuter zerebraler Insult	10
1.2.2 Pathophysiologie der akuten zerebralen Ischämie	10
1.2.3 Diagnostik und Therapie der akuten zerebralen Ischämie	11
1.2.4 Zusammenhang zwischen Troponin und akuter zerebraler Ischämie.....	14
1.3 Fragestellung.....	15
1.4 Hypothesen	15
2 Patientenkollektiv und Methoden	16
2.1 Patientenkollektiv	16
2.2 Untersuchungsmethoden	19
2.2.1 Zerebrale Untersuchung	19
2.2.2 12-Kanal-EKG	19
2.2.3 Hochsensitives kardiales Troponin T (cTnT hs).....	20
2.2.4 Koronarangiographie.....	21
2.3 Dokumentation	22
2.4 Statistik.....	24
2.5 Ethikvotum	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Patientencharakteristika	25
3.1.1 Altersverteilung	25
3.1.2 Ursachen der akuten zerebralen Ischämie	26
3.1.3 Therapie der akuten zerebralen Ischämie.....	27
3.1.4 Therapie der akuten myokardialen Ischämie	28
3.1.5 Risikofaktoren	29
3.2 Hochsensitives kardiales Troponin T	36
3.3 Zusammenhang zwischen Troponin T hs und neurologischer Diagnose	37
3.4 Zusammenhang zwischen Troponin T hs und KHK.....	39
3.5 Zusammenhang zwischen Troponin T hs und Intervention	41
3.6 Prognoserelevanz des Troponin T	42
3.7 Sensitivität und Spezifität des Troponin T hs	46
3.8 Sicherheit der Patienten mit PCI (53/104), ACB-OP (6/104) und ohne PCI (45/104)	48
3.10 Primäre und sekundäre Endpunkte.....	53
3.11 Todesursachen	55
3.12 Gesamtüberleben.....	57
4 Diskussion	59
5 Schlussfolgerung	68
6 Literatur- / Quellenverzeichnis	69

1 Einleitung

1.1 Das Herz

1.1.1 Historische Entwicklung der Definition des Myokardinfarktes

Bereits 1950 verwendete die Weltgesundheitsorganisation (WHO – *World Health Organization*) epidemiologische Daten um einen Myokardinfarkt (MI) zu definieren. Die WHO beschrieb folgende drei Kriterien: 1. Klinische Symptome einer myokardialen Ischämie, 2. Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) und 3. Erhöhung der Biomarker im Serum, die auf eine myokardiale Nekrose hinweisen. Um einen MI diagnostizieren zu können, muss der Patient mindestens zwei von den drei Kriterien aufweisen (1, 2). Im Jahre 2000 etablierte die europäische Fachgesellschaft der Kardiologen (ESC – *European Society of Cardiology*) und die *American College of Cardiology* (ACC) zur Diagnose des MI den Biomarker Troponin als Laborparameter der Wahl (1, 3). Die Standardisierung des Nachweises von kardialen Troponin wurde im Jahre 2007 durch eine Arbeitsgruppe aus Mitgliedern des ESC, ACC, der *American Heart Association* (AHA) und der *World Heart Federation* (WHF) bewirkt und trug somit einen Teil zur Entwicklung der Definition des MI bei (4).

1.1.2 Aktuelle Definition des Myokardinfarktes

Im Jahre 2012 wurde die derzeit gültige „*Third universal definition of myocardial infarction*“ vorgestellt. Der akute MI ist definiert durch den irreversiblen Untergang von Herzmuskelgewebe in Kombination mit der klinischen Darbietung der myokardialen Ischämie. Die Diagnose eines MI kann erst dann gestellt werden wenn neben dem Nachweis erhöhter kardialer Biomarker mindestens ein zusätzliches klinisches Zeichen für eine myokardiale Ischämie vorliegt (5).

Zu diesen klinischen Zeichen zählen:

- Ischämiesymptome (Dauer mindestens >20min)
- EKG-Veränderungen im Bereich der ST-Strecke und/oder der T-Welle, Entwicklung von pathologischen Q-Zacken, neu aufgetretener Links-schenkelblock (LSB)
- Nachweis eines neu aufgetretenen Verlustes von vitalem Herzmuskelge-webe oder Veränderungen in der regionalen Wandbewegung des Herz-muskels
- Nachweis von intracoronaren Thromben mittels Koronarangiographie oder Autopsie

Zu den Ischämiesymptomen werden z.B. Beschwerden im Bereich des Herzens, des Unterkiefers, der oberen Extremität und/oder des Magens gezählt (5).

1.1.3 Pathophysiologie des akuten Myokardinfarktes

Im Laufe des Lebens kommt es im Körper eines Menschen zu altersbedingten Veränderungen. Bestimmte Risikofaktoren begünstigen die Entstehung einer Arteriosklerose im Bereich der Herzkranzgefäße. Rauchen, arterielle Hypertonie (aHTN), Hyperlipoproteinämie (HLP), Diabetes mellitus (Dm) und eine positive Familienanamnese (pFA) zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren einer atherosklerotisch bedingten Koronaren Herzkrankheit (KHK) (6, 7).

Nachfolgend wird die Entstehung eines Atheroms als Grundlage des Myokardinfarktes beschrieben. Zu Beginn liegen im Körper eines Menschen noch gesunde Arterien vor. In der initialen Phase kommt es zu einer endothelialen Dysfunktion, welche durch die Risikofaktoren verursacht werden kann. In dieser Phase beginnt die Akkumulation von extrazellulären Lipiden in der Intima. Dadurch werden die Endothelzellen angeregt Chemokine zu produzieren, welche die Adhäsion und Einwanderung von Monozyten und T-Lymphozyten fördern (8, 9).

Nach dem Durchtritt in die Intima differenzieren sich die Monozyten zu Makrophagen. Die extrazellulären Lipide werden über sogenannte Scavenger-Rezeptoren an die Makrophagen gebunden und phagozytiert. Dadurch entstehen aus den Makrophagen die sogenannten Schaumzellen. Zudem kommt es zur Ausschüttung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren durch Leukozyten, wodurch glatte Muskelzellen einwandern und proliferieren. Es entsteht ein atheromatöser Plaque mit einer fibrösen Kappe. Daraufhin kommt es zu einer Ausschüttung von Proteinasen und weiteren Entzündungsmediatoren, wodurch es zu einer Matrixdegradation kommt. Durch diese Matrixdegradation wird die fibröse Kappe des Plaques abgeschwächt. Ab einem bestimmten Zeitpunkt kann diese fibröse Kappe so abgeschwächt sein, dass es zu einer Plaque-Ruptur kommt. Durch diese Plaque-Ruptur wird Tissue-Factor freigesetzt wodurch die Thrombusbildung angeregt wird. Besteht ein Ungleichgewicht zwischen prothrombotischen und fibrinolytischen Mechanismen, kann es zu einem Verschluss der Arterie durch den Thrombus kommen. Dies kann zu einem akuten koronaren Syndrom (ACS) führen. Wenn aber der Thrombus vollständig resorbiert werden kann kommt es zunächst zu keiner Symptomatik. Jedoch wächst der Plaque weiterhin und verkalkt oft mit der Zeit. Dadurch kann eine signifikante Stenose in diesem Gefäß entstehen, wodurch es zu Symptomen einer stabilen Angina Pectoris kommen kann. In manchen Fällen entsteht ein gefäßverschießender Thrombus durch eine oberflächliche Endothelläsion. Dabei spricht man dann von einem muralen Thrombus, der mit der Zeit einen akuten Myokardinfarkt bedingen kann (8, 9).

Aufgrund des akuten thrombotischen Ereignisses innerhalb der Koronararterien kommt es zu einer Durchblutungsstörung des Herzens. Durch die Minderversorgung des Herzgewebes mit Sauerstoff kommt es zum myokardialen Zelltod.

1.1.4 Diagnostik und Therapie des akuten Myokardinfarktes

Laut aktuellen Leitlinien des ESC beinhaltet das Management eines akuten Myokardinfarktes sowohl die Diagnostik als auch die Therapie und beginnt in dem Moment in dem der erste medizinische Kontakt (EMK) zum Patienten hergestellt wird. Dies kann außerhalb des Krankenhauses oder in der Notfallambulanz eines Krankenhauses sein. Bevor die weiterführende Diagnostik und Therapie eines akuten Myokardinfarktes eingeleitet wird, muss zunächst eine Arbeitsdiagnose aufgestellt werden (10). Diese orientiert sich vor allem an der klinischen Symptomatik des Patienten, die während der klinischen Untersuchung, dem ersten Teil der Diagnostik, festgestellt wird. Das führende Leitsymptom ist hierbei der Schmerz in der Brust (*chest pain*), der auch in den Hals, Unterkiefer und in den linken Arm ausstrahlen kann. Bei Patienten >75 Jahren, Patienten mit Diabetes mellitus und/oder chronischer Niereninsuffizienz und/oder Demenz und bei Frauen können auch atypische Beschwerden auftreten. Dazu zählen unter anderem epigastrische Missempfindungen, Schmerzen im Abdomen oder zunehmende Dyspnoe. Diese können die Diagnosefindung erschweren. (10,11) Vor allem bei typischen Beschwerden lautet die Arbeitsdiagnose „Akutes Koronarsyndrom“ (ACS). Um danach die richtige Diagnose zu stellen und die richtigen Therapiemaßnahmen zu wählen, erfolgt die Klassifizierung der Patienten abhängig von Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) (11).

Die Darstellung der Extremitäten- und Brustwandableitungen mittels 12-Kanal-EKG, gilt als primäres Diagnostikum und sollte innerhalb der ersten 10 Minuten nach dem medizinischen Erstkontakt zum Patienten erfolgen und von kardiologischem Fachpersonal ausgewertet werden (10).

Es werden zwei Kategorien unterschieden:

- I Patienten mit akutem Brustschmerz und persistierender (>20min) ST-Strecken-Hebung (STE-ACS) (11)
- II Patienten mit akutem Brustschmerz ohne persistierende ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS) (11)

Zu der Kategorie I gehört das akute Koronarsyndrom mit persistierender ST-Strecken-Hebung (STE-ACS). Dies stellt in den meisten Fällen einen akuten totalen Verschluss einer Koronararterie dar. Bei der Mehrzahl dieser Patienten wird sich das STE-ACS zu einem ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) entwickeln (11).

Von Kategorie II spricht man, wenn ein akutes Koronarsyndrom ohne persistierender ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) auftritt. In den EKG-Befunden dieser Patienten kann man unterschiedliche Veränderungen finden. Es können persistierende oder transiente ST-Strecken-Senkungen, T-Negativierungen oder T-Abflachung auftreten. In manchen Fällen kann das EKG auch ohne Auffälligkeiten sein. Daher wird in dieser Kategorie zur weiteren Diagnostik laborchemisch die Messung des Biomarkers Troponin durchgeführt. Innerhalb von 60 Minuten sollte das Ergebnis dieser Messung vorliegen. Mit dem Messergebnis wird dann die Arbeitsdiagnose NSTEMI weiter unterschieden (11).

Man spricht von einem Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) wenn Veränderungen im EKG zu finden sind und das Troponin ansteigt oder fällt. Ist das EKG unauffällig und das Troponin normal spricht man von einer instabilen Angina pectoris. Da der Biomarker Troponin bei einem Myokardinfarkt erst nach 3-4 Stunden nach Symptombeginn ansteigt, sollte immer eine Kontrolle nach 3 Stunden durchgeführt werden (11).

Bei allen Patienten mit der Arbeitsdiagnose „Akutes Koronarsyndrom“ werden, unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und unabhängig vom EKG-Befund, bestimmte Basismaßnahmen durchgeführt. Zu den Basismaßnahmen gehören:

- **Monitoring** der Vitalparameter, EKG-Kontrolle
- Gabe von **Sauerstoff** bei Atemnot, akuter Herzinsuffizienz und bei Hypoxämie mit Sauerstoffsättigungen < 95% (10)

- **Analgesie** mit Opioiden intravenös (i.v.) mit zum Beispiel (z.B.) Morphin, um eine Vasokonstriktion und eine ansteigende Arbeitsbelastung des Herzens durch die schmerzbedingte Sympathikusaktivierung zu minimieren (10)
- **Tranquillizer** bei sehr ängstlichen Patienten zur Anxiolyse (10)
- Gabe von **antiischämischen Substanzen** zur Senkung des Sauerstoffbedarfs oder zur Steigerung der Sauerstoffversorgung des Myokards z.B. Nitra-
te, β -Blocker (11)
- **Antithrombotische Therapie** zur Hemmung der Thrombusentstehung (11)
 - Thrombozytenaggregationshemmung: Acetylsalicylsäure (ASS),
P2Y₁₂-Inhibitoren (Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel), Glykoprotein
IIb/IIIa-Inhibitoren
 - Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularem
Heparin

Die weitere Behandlung ist abhängig vom EKG-Befund, von Vital- und Laborpa-
rametern, von zeitlichen Aspekten, sowie von bestehenden Vorerkrankungen und
in diesem Zusammenhang auftretenden Kontraindikationen für Therapieoptionen.

Wird bei einem Patienten nach dem EMK ein STEMI diagnostiziert und besteht
die Möglichkeit für eine invasive Reperfusion unter zwei Stunden von Beginn an
des EMK, dann erfolgt die primäre perkutane Koronarintervention (PCI). Patien-
ten bei denen die Diagnose eines großen Myokardinfarktes innerhalb von zwei
Stunden nach Symptombeginn gestellt wird, sollten innerhalb von 90 Minuten ei-
ne primäre PCI erhalten. Wenn diese zeitlichen Grenzen nicht eingehalten wer-
den können, müssen Patienten mit STEMI und fehlenden Kontraindikationen ei-
ne zeitnahe Lysetherapie erhalten. Auch bei erfolgreicher Lysetherapie soll bei
diesen Patienten innerhalb von 24 Stunden eine Herzkatheteruntersuchung in
PCI-Bereitschaft durchgeführt werden. Bei Patienten mit Schock und Kontraindi-
kationen für eine Lysetherapie ist die primäre PCI auch unabhängig vom Zeitfen-
ster indiziert (10).

Bei Patienten mit einem NSTEMI/ACS gehören nicht invasive, bildgebende Verfahren zur weiteren Diagnostik dazu. Diese werden individuell für jeden einzelnen Patienten ausgewählt und durchgeführt. Im Rahmen der Echokardiographie kann die Beweglichkeit des Myokards, und die linksventrikuläre (LV-) Pumpfunktion des Herzens beurteilt werden. Eine segmentale Hypokinesie oder Akinesie des Myokards kann während einer Ischämie beobachtet werden. Eine eingeschränkte LV-Pumpfunktion kann auch Hinweis auf eine bestehende KHK sein. Ein weiteres nicht invasives Diagnostikum ist ein Belastungs-Elektrokardiogramm. Die Durchführung eines Belastungs-EKGs erfolgt nur bei symptomfreien Patienten (ohne thorakale Schmerzen) und bei denen sich sowohl im Ruhe-EKG als auch bei der Messung der kardialen Biomarker keine Auffälligkeiten zeigten. Neben den bereits genannten Verfahren können die Kardio-Magnetresonanztomographie, die Myokardszintigraphie und die computertomographische Angiographie zur Darstellung des Gefäßstatus, zur Darstellung oder zum Ausschluss eines ACS oder der unterschiedlichsten Differentialdiagnosen verwendet werden (11).

Die Durchführung einer Koronarangiographie bei Patienten mit NSTEMI/ACS ist abhängig vom individuellen Mortalitätsrisiko jedes einzelnen Patienten. Es werden vier Kategorien unterschieden.

1. **Akut invasiv** (<120min nach EMK)

- *high-risk* Patienten: refraktäre Angina, rezidivierende Angina trotz intensiver antianginöser Therapie, klinische Symptome einer Herzinsuffizienz oder hämodynamische Instabilität (Schock), lebensbedrohliche Arrhythmien (Vorhofflimmern (VHF), ventrikuläre Tachykardie (VT)) (11)
- diese Patienten benötigen vor der Koronarangiographie in PCI-Bereitschaft eine antithrombotische Therapie (siehe Leitlinien ESC) (11)

2. **Früh invasiv** (<24h nach EMK)

- Patienten profitieren initial von der antianginösen Therapie, somit keine refraktäre Angina, jedoch erhöhtes Mortalitätsrisiko (11)

3. **Invasiv** (<72h nach EMK)

- Patienten mit geringerem akuten Risiko, ohne erneutes Auftreten der Symptome (11)

4. **Konservativ** (keine oder elektive Koronarangiographie)

- *low-risk* Patienten: kein erneutes Auftreten der Brustschmerzen, keine Herzinsuffizienzzeichen, keine Auffälligkeiten im initialen EKG und/oder im Kontroll-EKG nach 6-9 Stunden, kein Troponinanstieg zu Beginn oder nach 6-9 Stunden, keine belastungsinduzierte Ischämie (11)

Die weitere Behandlung dieser Patienten ist abhängig vom Ausmaß der Koronaren Herzkrankheit und dementsprechend individuell anzupassen.

1.1.5 Das kardiale Troponin

Troponin ist ein wichtiger Bestandteil des kontraktiven Apparates der Herzmuskelzelle. Es handelt sich dabei um einen Proteinkomplex, bestehend aus drei Troponineinheiten (Troponin I, T und C), der zusammen mit Tropomyosin auf einem Aktinfilament lokalisiert ist. Dieser Proteinkomplex ist wichtig für die Calciumvermittelte Regulation der regelrechten Herzmuskelkontraktion. Im Vergleich zu Troponin T und I ist Troponin C nicht herzspezifisch. Die beiden anderen Isoformen unterscheiden sich hauptsächlich hinsichtlich ihres biochemischen Aufbaus und ihres molekularen Gewichts (12). Die Mehrheit des kardialen Troponins ist an dem kontraktiven Apparat der Herzmuskelzelle gebunden. Etwa 7% des Troponin T und 3-5% des Troponin I liegen ungebunden im Zytoplasma vor (1). Kommt es im Zuge eines akuten Myokardinfarktes zu einer Schädigung von Herzmuskelzellen und somit auch zur Schädigung des kontraktiven Apparates wird das zuvor gebundene Troponin freigesetzt. Dadurch steigt die Konzentration von freiem ungebundenen Troponin im Blut an, welche mittels laborchemischer Verfahren gemessen werden kann (6). Es handelt sich somit beim kardialen Troponin um einen hochsensitiven und spezifischen biochemischen Marker zur Diagnose eines akuten Myokardinfarktes. Mit dem neueren hochsensitiven Troponin T (cTnT hs) können sogar kleinste Schädigungen des Herzmuskels nachgewiesen werden (13).

Ein erhöhtes Troponin T kann allerdings auch unabhängig von einem thrombotischen Ereignis innerhalb einer Koronararterie auftreten. Akute Herzinsuffizienz, Perimyokarditis, supraventrikuläre Tachykardie, Lungenembolie und Niereninsuffizienz können andere Ursachen für einen akuten Anstieg von Troponin T sein (13, 14, 15, 16, 17).

Eine weitere wichtige Ursache für einen erhöhten Troponinwert stellt der Insult dar. Es wurde bisher in mehreren Publikationen darüber berichtet, dass bei 10-36% der Patienten mit einem Insult erhöhte Troponinwerte nach dem Ereignis gefunden werden konnten (18, 19, 20, 21).

1.2 Das Gehirn

1.2.1 Akuter zerebraler Insult

Der akute zerebrale Insult zählt mit zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Wird solch ein einschneidendes Ereignis überlebt, können dennoch Einschränkungen in der körperlichen und geistigen Aktivität zurückbleiben.

Es werden zwei Formen des Insultes unterschieden. Zum einen gibt es den ischämischen und zum anderen den hämorrhagischen Insult. Über 80% der zerebralen Insulte sind ischämischer Genese. Ursachen hierfür können Thrombosen, Embolien oder eine systemische Minderperfusion sein (22). Zu den Risikofaktoren, für die Entstehung eines ischämisch bedingten Insultes zählen die arterielle Hypertonie, die KHK, hohes Alter, Rauchen, Alkoholabusus, Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie. (23, 24, 25)

1.2.2 Pathophysiologie der akuten zerebralen Ischämie

Im Rahmen einer Thrombose, einer Embolie oder bei einer systemischen Minderperfusion kommt es zu einem verminderten Blutfluss zum Gehirn. Dieser verminderte Blutfluss kann dazu führen dass die Nervenzellen nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff und Glucose versorgt werden. Bedingt durch den Sauerstoff- und Glucosemangel wird eine Kaskade von zellschädigenden Prozessen angeregt. Zunächst steigern die Nervenzellen ihre anaerobe Glykolyse um Energie zu produzieren, wodurch vermehrt Laktat als Abbauprodukt anfällt. Das Laktat akkumuliert und führt zu einer Nekrose mit darauf folgendem Zelltod. Gleichzeitig wird die Adenosintriphosphat (ATP)-Produktion reduziert, um Energie einzusparen. Dies hat eine Fehlfunktion von ATP-abhängigen Ionenpumpen zur Folge, wodurch vermehrt exzitatorische (erregende) Neurotransmitter (NT, z.B. Glutamat) freigesetzt werden bzw. die präsynaptische Wiederaufnahme von diesen NT reduziert wird. Aufgrund dessen häufen sich die NT im Überschuss

außerhalb der Zellen an. Es folgt eine Überstimulation von Glutamatrezeptoren, welche einen Ioneneinstrom in die Nervenzellen bedingt. Der Ioneneinstrom führt auf der einen Seite zu einem zytotoxisches Ödem mit nachfolgender Nekrose und Zelltod und auf der anderen Seite kommt es zu einem Anstieg von Calciumionen. Durch den erhöhten Calciumgehalt in der Nervenzelle werden Calciumabhängige Enzyme aktiviert, die zur Entstehung von freien Radikalen beitragen. Sobald die Konzentration der freien Radikale ansteigt wird die Apoptose-Kaskade eingeleitet. Am Ende der Apoptose steht ebenfalls der Zelltod (19, 26).

1.2.3 Diagnostik und Therapie der akuten zerebralen Ischämie

Gemäß der Leitlinie „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft, welche unter anderem auf den im Jahre 2008 veröffentlichten Empfehlungen der *European Stroke Organisation (ESO)* basiert, ist das Konzept „*Time is brain*“ ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik und Therapie der akuten zerebralen Ischämie. Ein Patient mit einer akuten zerebralen Ischämie gilt als ein akuter medizinischer Notfall. Für eine erfolgsversprechende Patientenversorgung ist das zügige Erkennen von typischen Symptomen und das sofortige Handeln von wichtigster Bedeutung. Zu der wichtigsten Maßnahme gehört die Kontaktaufnahme zu einem medizinischen Notdienst (27).

Nach Eintreffen des medizinischen Notdienstes, benötigt dieser zunächst Informationen über den Patienten: Beginn der Symptome, vor kurzem stattgehabte Ereignisse (Insult, Myokardinfarkt, Trauma, OP oder Blutung), Vorerkrankungen des Patienten (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus), aktuelle Medikation (Antikoagulation, Insulin, Antihypertensiva). Währenddessen erfolgt unter anderem die Beurteilung der Atemwege, der Atmung und des Kreislaufes des Patienten und wenn notwendig die Stabilisierung des Patienten. Danach sollte der schnellstmögliche Transport des Patienten in ein geeignetes Krankenhaus mit der Möglichkeit der Durchführung einer cranialen Computertomographie (cCT)

zur weiteren Diagnostik und Therapie erfolgen (28, 29).

Weitere empfohlene Maßnahmen, bereits während des Transportes, sind: (28, 29)

- Monitoring der vitalen Parameter (Herzfunktion, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Körpertemperatur, Blutzucker)
- Anlage von peripheren intravenösen Zugängen
- eventuell: Gabe von Sauerstoff bei Sauerstoffsättigungen unter 92%
- eventuell: Gabe von Nitraten per os

Eine Hypotension, das exzessive Senken des arteriellen Druckes, eine dextrosehaltige Infusion bei Patienten ohne Hypoglykämie und die massive intravenöse Flüssigkeitssubstitution werden dagegen nicht empfohlen (28, 29).

Im Krankenhaus wird die Situation erneut evaluiert und der Patient wenn nötig zunächst weiterhin stabilisiert. Es folgt die klinische Untersuchung des Patienten begonnen mit der Inspektion des gesamten Körpers. Dabei achtet man auf bestimmte Auffälligkeiten, die hinweisend sein können, welcher Ätiologie die akute Ischämie entstammt. Purpura oder Petechien können hinweisend sein auf eine hepatische Dysfunktion, eine Koagulopathie oder eine Thrombozytenstörung. Eine Jugularvenenstauung dagegen spricht eher für eine kardiale Genese. Verletzungen am Schädel oder z.B. an der Zunge können Zeichen eines Traumas oder Hinweis auf einen stattgehabten Krampfanfall sein. Die Auskultation des Herzens gibt eventuelle Hinweise auf ein kardioembolisches Ereignis. Mit Hilfe eines Bewertungssystem (*National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale*) können die neurologischen Fähigkeiten eines Patienten beurteilt werden, wodurch auch auf den möglichen Ort des Gefäßverschlusses geschlossen werden kann (28, 29).

Zur weiteren Diagnostik gehört vor allem die kranielle Bildgebung mittels der cCT und der zerebralen Magnetresonanztomographie (cMRT), wobei die cCT zur Diagnostik der akuten zerebralen Ischämie die erste Wahl darstellt (27, 28, 29).

Die cCT sollte innerhalb von 25 Minuten nach Ankunft im Krankenhaus erfolgen und innerhalb von weiteren 20 Minuten von erfahrenen Radiologen ausgewertet werden (27).

Neben der kraniellen Bildgebung ist die Durchführung anderer Tests ebenso von wichtiger Bedeutung. Dazu zählen folgende Untersuchungen: (28, 29)

- Messung des Blutzuckers
- laborchemische Untersuchung des Blutbildes inklusive der Thrombozytenzahl
- laborchemische Untersuchung der Blutgerinnung anhand der *International Normalized Ratio* (INR) und anhand der Partiellen Thromboplastinzeit (PTT)
- laborchemische Untersuchung der Elektrolyte und der Nierenparameter
- laborchemische Untersuchung der kardialen Biomarker als Hinweis auf eine kardiale Ischämie
- Elektrokardiogramm
- Messung der Sauerstoffsättigung

Zur Therapie eines Patienten mit akuter zerebraler Ischämie gehört auch die Behandlung akuter Komplikationen. Dazu zählen: Hypoxie, Hypo- oder Hyperglykämie, Hypo- oder Hypertonie, Fieber und/oder EKG-Veränderungen (28, 29).

Die Entscheidung für eine rekanalisierende Therapie wird in Abhängigkeit von einer Vielzahl bestimmter Faktoren gefällt. Es wird empfohlen die rekanalisierende Therapie mit intravenösem rekombinatem Tissue-Plaminogen-Aktivator (rtPA) innerhalb von einem 3-Stunden-Zeitfenster, von Symptombeginn an, zu beginnen (27, 28, 29). Weitere wichtige Bestandteile der Therapie sind die frühe Sekundärprophylaxe und das Vorbeugen und Behandeln von Spätkomplikationen (27).

1.2.4 Zusammenhang zwischen Troponin und akuter zerebraler Ischämie

Der Grund für die Troponinerhöhung bei Patienten mit einer akuten zerebralen Ischämie ist noch nicht vollständig geklärt.

Bei Betrachtung der Risikofaktoren des akuten Insultes und des akuten Myokardinfarktes ist eine große Schnittmenge zu erkennen. Es liegt folglich eine hohe Krankheitswahrscheinlichkeit für eine gleichzeitig auftretende KHK bei Insultpatienten vor (30). Die Troponinerhöhung könnte somit durch eine akute Plaqueruptur oder aber durch eine progrediente chronische Ischämie getriggert werden, welche wiederum durch die Stresssituation mit häufigen Blutdruckspitzen im Rahmen des akuten Insultes verursacht wird.

Eine neurogen verursachte Stresssituation des Herzens, bedingt durch ein akutes zerebrovaskuläres Ereignis, wäre eine weitere mögliche Erklärung. Verschiedene Studien zeigen, dass ein akutes zerebrovaskuläres Ereignis, z.B. im Bereich der Inselrinde des Cortex, an solch einer neurogenen Stresssituation des Herzens beteiligt sein kann (31, 32, 33, 34, 35). Innerhalb einer Studie am Menschen wurde beobachtet, dass die Stimulation der rechten Inselrinde am Herzen zu einer Zunahme der Herzfrequenz und des Blutdruckes führt. Bei Stimulation der linken Inselrinde wurde dementsprechend das Gegenteil beobachtet (34). Somit spielt die Inselrinde des Cortex eine wichtige Rolle für das autonome Nervensystem (NS).

Im Rahmen einer experimentellen Studie fand man heraus, dass es bei einem Insult, im Bereich der Inselrinde, zu einer Steigerung der sympathischen Aktivität kommt (37). Die Steigerung der sympathischen Aktivität führt zur Aktivierung des sympathoadrenergen Systems wodurch es zum Anstieg von Katecholaminen im Blut kommt (38). Aufgrund der vermehrten adrenergen Stimulation kann es zu einer Akkumulation von Calcium mit zunehmender Überlastung der Myozyten kommen. Dies hat eine Abnahme der metabolischen Aktivität der Myozyten zur

Folge und kann zu einer verminderten Überlebenschance dieser Zellen führen (39). Zudem besteht durch die vermehrte adrenerge Stimulation auch ein erhöhtes Risiko für kardiale Arrhythmien (40).

Ob die Troponinerhöhung einer akuten Myokardischämie, einem catecholaminerg induziertem Myokardschaden oder einem Epiphänomen unklarer Ätiologie entspricht, ist zum derzeitigen Stand der Wissenschaft unbekannt. Gleichmaßen gibt es keine Daten oder Evidenz, wie man kardiologisch diagnostisch oder therapeutisch weiter vorgeht.

1.3 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Fragestellung nach der Sicherheit und Durchführbarkeit einer Koronarangiographie und einer perkutanen Koronarintervention bei Patienten mit einem akuten zerebralen Insult und gleichzeitig bestehenden Hinweisen auf eine akute Myokardischämie untersucht.

1.4 Hypothesen

1. Patienten mit einer akuten zerebralen Ischämie und simultanen Hinweisen auf eine akute Myokardischämie stellen ein Hochrisikokollektiv dar.
2. Die Herzkatheteruntersuchung mit oder ohne Revaskularisation in diesem Risikokollektiv ist sicher und mit guten Resultaten durchführbar.

2 Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv besteht aus 104 Patienten mit akuter zerebraler Ischämie (akuter Stroke (Insult) oder Transitorische ischämische Attacke (TIA)) und Hinweis auf ein akutes Koronarsyndrom (NSTEMI oder STEMI), die in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie und in der Klinik für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in den Jahren 2007 bis 2010 aufgenommen wurden. Das mittlere Alter der Patienten beträgt 70 +/- 10 Jahre. Das Patientenkollektiv besteht zu 41,3% (43/104) aus Frauen und zu 58,7% (61/104) aus Männern. Alle Patienten zeigen Kriterien eines ACS: 1. Kardiale Symptome 2. Veränderungen im Elektrokardiogramm ((EKG), ST-Hebung, ST-Senkung, T-Negativierung, Linksschenkelblock (LSB)), 3. positive Werte des hochsensitiven kardialen Troponin T (cTNT hs). Nur wenn der Patient mindestens zwei von drei Kriterien erfüllt hat, wurde dieser in die retrospektive Studie eingeschlossen. Ausgeschlossen von der retrospektiven Analyse wurden Patienten im kardiogenen Schock, Patienten mit einer intracraniellen Blutung (ICB) und Patienten die eine Herzkatheteruntersuchung (HKU) ablehnten. Alle von uns retrospektiv untersuchten Patienten erhielten entsprechend der Einschlußkriterien eine Herzkatheteruntersuchung ((HKU) 100%; 104/104). Tabelle 1 listet die Ein- und Ausschlusskriterien der retrospektiven Analyse auf. Die Abbildung 1 zeigt die prozentuale Verteilung der neurologischen Aufnahmediagnose hinsichtlich Insult (84,6%; 88/104) oder TIA (15,4%; 16/104).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<u>Hauptkriterien:</u> Insult TIA	ICB HKU abgelehnt Kardiogener Schock
<u>Nebenkriterien:</u> kardiale Symptome EKG-Veränderungen Positive cTNT-Werte	
Mindestens 2 der 3 Nebenkriterien müssen zusätzlich zu einem der Hauptkriterien vorliegen	

Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien

Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden retrospektiven Arbeit. Unterteilung der Einschlusskriterien in Haupt- und Nebenkriterien.

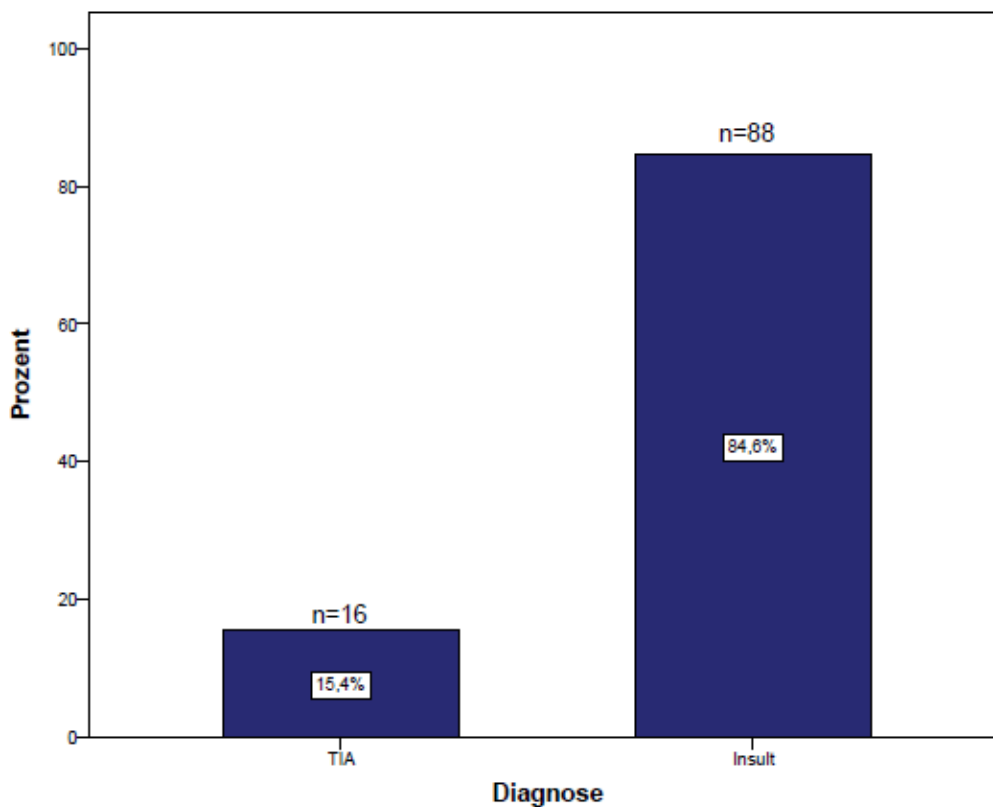


Abb. 1 Neurologische Aufnahme Diagnosen

Graphische Darstellung der prozentualen Verteilung der neurologischen Aufnahme Diagnosen TIA und Insult.

Bei der Auswertung der EKG-Dokumentation wurden bei 51,9% (54/104) der Patienten ischämietypische Veränderungen gefunden. Die restlichen 48,1% (50/104) wiesen keine EKG-Veränderungen auf (Tabelle 2).

EKG-Veränderungen	Prozent (%)	Anzahl (n)
ja	51,9	54
nein	48,1	50
EKG-Veränderungen: ST-Hebung, ST-Senkung, T-Negativierung, Linksschenkelblock (LSB)		

Tabelle 2 Häufigkeit von EKG-Veränderungen

Tabellarische Auflistung der prozentualen Verteilung von Veränderungen im Elektrokardiogramm.

Bezüglich der Langzeitbeobachtung erfolgt ein Follow up 12 Monate nach Entlassung. Hierbei wurden primäre (Re-Insult, Re-Myokardinfarkt, Re-Intervention und Tod) und sekundäre (Akutes Nierenversagen (ANV), punktionsassoziierte und medikamentös induzierte Blutungen) Endpunkte erhoben. Nach 12 Monaten konnten 90,4% (94/104) der Patienten kontaktiert werden. In 9,6% (10/104) der Fälle konnte kein Kontakt, während des Follow up Zeitraumes, hergestellt werden.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Zerebrale Untersuchung

Im Rahmen der neurologischen Notfall-Diagnostik wurde zum Nachweis einer zerebralen Ischämie und zum Ausschluss einer ICB, bei jedem einzelnen Patienten des Patientenkollektivs, eine Bildgebung mittels cranialer Computertomographie (cCT) (64- und 128-Zeilen CT, Siemens AG, Erlangen) oder mittels cerebraler Magnetresonanztomographie ((cMRT), Magnetom Avanto 1,5 Tesla, Siemens AG, Erlangen; Magnetom Trio 3 Tesla, Siemens AG, Erlangen) gemäß dem Standardprotokoll des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Die Beurteilung der cMRT- und/oder cCT-Bilder erfolgte durch erfahrene Neuroradiologen.

2.2.3 12-Kanal-EKG

Das 12-Kanal-Elektrokardiogramm (12-Kanal-EKG) gehört laut Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie bei Verdacht auf eine akute zerebrale Ischämie zur frühzeitigen Basisdiagnostik. Deswegen erfolgte während des stationären Aufenthaltes, zusätzlich zur Anamnese, klinischen Untersuchung und zerebralen Bildgebung, bei jedem Patienten ein 12-Kanal-EKG (MACTM 1600 EKG-Analysesystem Softwareversion 1.0, GE Medical Systems, Freiburg).

Beim 12-Kanal-EKG handelt es sich um ein Elektrokardiogramm, dass 12 Ableitungen simultan aufzeichnet. Dazu gehören die bipolaren Extremitätenableitungen nach Einthoven, die unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger und die unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson. Mit Hilfe dieser diagnostischen Untersuchungsmethode kann der Zustand des Herzmuskels und das Reizleitungssystem beurteilt werden. Dadurch können frühzeitig kardiogene Ursachen und Komplikationen detektiert werden.

Die Auswertung der EKG-Dokumentation erfolgte durch erfahrene Kollegen der Kardiologie.

2.2.4 Hochsensitives kardiales Troponin T (cTnT hs)

Zusätzlich zu den oben bereits erwähnten Untersuchungsmethoden wurde aufgrund von kardialer Symptomatik und/oder EKG-Veränderungen das hochsensitive kardiale Troponin T (Troponin T hs) im Labor des Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik am Universitätsklinikum Düsseldorf gemessen. Der entscheidende klinische Wert (*Cutoff*) für das hochsensitive Troponin im hiesigen Labor des Zentralinstituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik liegt unter 14 ng/L.

Bei dem sogenannte Elecsys Troponin T hs Test (Roche Elecsys® Troponin T hs, Mannheim) handelt es sich um einen immunologischen in vitro Test (**Elektro-ChemiLumineszenz ImmunoAssay (ECLIA)**), der eine quantitative Bestimmung von cTnT im Humanserum und -plasma ermöglicht und somit z.B. zur Identifizierung einer Nekrose bei einem akuten Myokardinfarkt beiträgt. Für diesen Test werden zwei, spezifisch gegen humanes cTnT gerichtete, monoklonale Antikörper verwendet. Diese AK erkennen zwei Epitope (Aminosäurepositionen 125-131 und 136-147), die sich im zentralen Teil des aus 288 Aminosäuren bestehenden cTnT-Proteins befinden. Das Testprinzip entspricht dem sogenannten Sandwichprinzip. Hierbei werden im ersten Schritt beide Antikörper zusammengeführt, die daraufhin einen Sandwich-Komplex bilden. Der eine AK ist dabei an Biotin kovalent gebunden und der andere mit einem Ruthenium-Komplex markiert (41).

Im zweiten Schritt werden Streptavidin-beschichtete Mikropartikel zur Lösung hinzugegeben, die über eine Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung den Sandwich-Komplex an die Festphase binden. Dieses Reaktionsgemisch wird daraufhin in die Messzelle überführt, wo dann die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Die ungebundenen Substanzen werden entfernt (41).

Nach spannungsgetriggelter Induktion der Chemilumineszenzemission kann diese mit Hilfe des Photomultiplier gemessen werden. Die Ermittlung der Ergebnisse erfolgt anhand einer Kalibrationskurve (41).

2.2.5 Koronarangiographie

Entsprechend der bereits erhobenen Befunde wurden Patienten mit ACS oder NSTEMI und Ausschluss einer ICB koronarangiographiert.

Unter Koronarangiographie versteht man die Darstellung der Koronararterien, mittels eines diagnostischen Bildgebungsverfahrens. Es handelt sich dabei um eine spezielle Form der Röntgenuntersuchung bei der die Koronararterien abgebildet werden. Die Koronarangiographie wird im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung durchgeführt (42). Gemäß dem Standardprotokoll des Herzkatheterlabors der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wird bei dieser Untersuchung nach Lokalanästhesie die Arteria femoralis communis, Arteria brachialis oder die Arteria radialis punktiert. Nach Anlage einer Schleuse wird über diese der Herzkatheter über die Aorta zum Herzen geführt. Über diesen Herzkatheter kann Kontrastmittel (KM) in die Lumina der Koronararterien injiziert werden, welches dann mittels Röntgenstrahlen sichtbar gemacht wird. Dafür wurde eines der Angiographiesysteme von Philips (Philips AlluraClarity, Philips Deutschland GmbH, Hamburg) verwendet.

Die Koronarangiographie wird zur Diagnostik der morphologischen Verhältnisse der Koronararterien und zur Lokalisierung und Beschreibung von Stenosen verwendet. Mittels Ballonkatheter können Koronarstenosen in derselben Sitzung aufgedehnt (Perkutane transluminale koronare Angioplastie, PTCA) und mit Hilfe eines Stents offengehalten werden. Zur Beurteilung einer Stenose werden entsprechend der Empfehlung der *American Heart Association* (AHA) der Stenosegrad (Einengung des Gefäßquerschnitts) und die Stenosemorphologie beschrieben (43).

Für eine vollständige Beurteilung einer Stenose wird mit Hilfe der TIMI- (*Thrombolysis in myocardial infarction*)-Klassifikation der noch bestehende Koronarfluss beurteilt (44).

Die Herzkatheteruntersuchung und die Beurteilung der Stenosen führten ebenfalls erfahrene Kollegen der Kardiologie durch.

2.3 Dokumentation

Die Angaben über die jeweiligen Grunderkrankungen, Risikofaktoren (Tabelle 3), Schädel-CT- und Schädel-MRT-Befunde und Herzkatheterbefunde der Patienten, sowie die Angaben über die Patientencharakteristika und über die primären und sekundären Endpunkte zum Zeitpunkt des initialen stationären Krankenhausaufenthaltes wurden aus den schriftlichen sowie aus den elektronischen Patientenakten der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie und der Klinik für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf entnommen.

Die Daten für das 12 monatige Follow up bezüglich primärer und sekundärer Endpunkte wurden durch telefonische Befragung der Patienten oder der Angehörigen und durch die elektronischen Patientenakten ermittelt. Es konnten für das Follow up 94 Patienten von 104 kontaktiert werden.

Als primäre Endpunkte werden postinterventionelle Komplikationen wie Re-Insult, Re-Myokardinfarkt, Re-Intervention und Tod definiert. Zu den sekundären Endpunkten zählen ANV, punktionsassoziierte und medikamentös induzierte Blutungen (Tabelle 4).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Vom Patienten <u>nicht</u> beeinflussbare RF	<ul style="list-style-type: none"> - Alter - Geschlecht - Familiäre Prädisposition
Vom Patienten beeinflussbare RF	<ul style="list-style-type: none"> - Koronare Herzkrankheit - Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit - Adipositas - Diabetes mellitus Typ I/II - Arterielle Hypertonie - Hyperlipoproteinämie - Nikotinkonsum

Tabelle 3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Tabellarische Auflistung der vom Patienten des Patientenkollektivs beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren.

Primäre und Sekundäre Endpunkte	
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> - Re-Insult - Re-Myokardinfarkt - Re-Intervention - Tod
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> - Punktionsassoziierte Blutungen - Medikamentös induzierte Blutungen - ANV

Tabelle 4 Primäre und Sekundäre Endpunkte

Tabellarische Auflistung der postinterventionellen Komplikationen als primäre und sekundäre Endpunkte.

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung und Erstellung von Graphiken erfolgte zum größten Teil durch das Programm SPSS-Statistics Version 21.0 (IBM). Nur vereinzelt wurde zur Erstellung von Diagrammen auch das Programm Microsoft Excel (*Microsoft Corporation*) benutzt.

Zur Überlebenszeitanalyse wurden die Kaplan Meier Methode und der Log-Rank-Test verwendet. Diese Methode ermöglicht es bei bekannten Überlebenszeiten die Überlebensrate zu schätzen. Beim Log-Rank-Test handelt es sich um einen statistischen Test der zwei Überlebenszeitkurven miteinander vergleicht. Somit konnte mit dem Log-Rank-Test die Signifikanz bestimmt werden. P-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant bewertet.

Der H-Test nach Kruskal und Wallis und der U-Test nach Mann und Whitney wurden als weitere statistische Tests zur Berechnung von Signifikanzen bei unabhängigen Stichproben angewandt. (Signifikanzniveaus: $p < 0,001$ höchst signifikant, $p < 0,01$ hoch signifikant, $p < 0,05$ signifikant)

Zur Beurteilung von Sensitivität und Spezifität einiger Daten in dieser Arbeit wurden die Grundlagen der Vierfeldertafel verwendet.

2.5 Ethikvotum

Die Studiennummer des Ethikvotums lautet: 4359 vom 09.08.2013

Die Überprüfung des Ethikantrages ergab keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der retrospektiven Datenanalyse.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Altersverteilung

Von den 104 Patienten waren 41,3% (43/104) Frauen und 58,7% (61/104) Männer. Das Durchschnittsalter betrug für beide Geschlechter zusammen im Median 70 Jahre (Abb. 2).

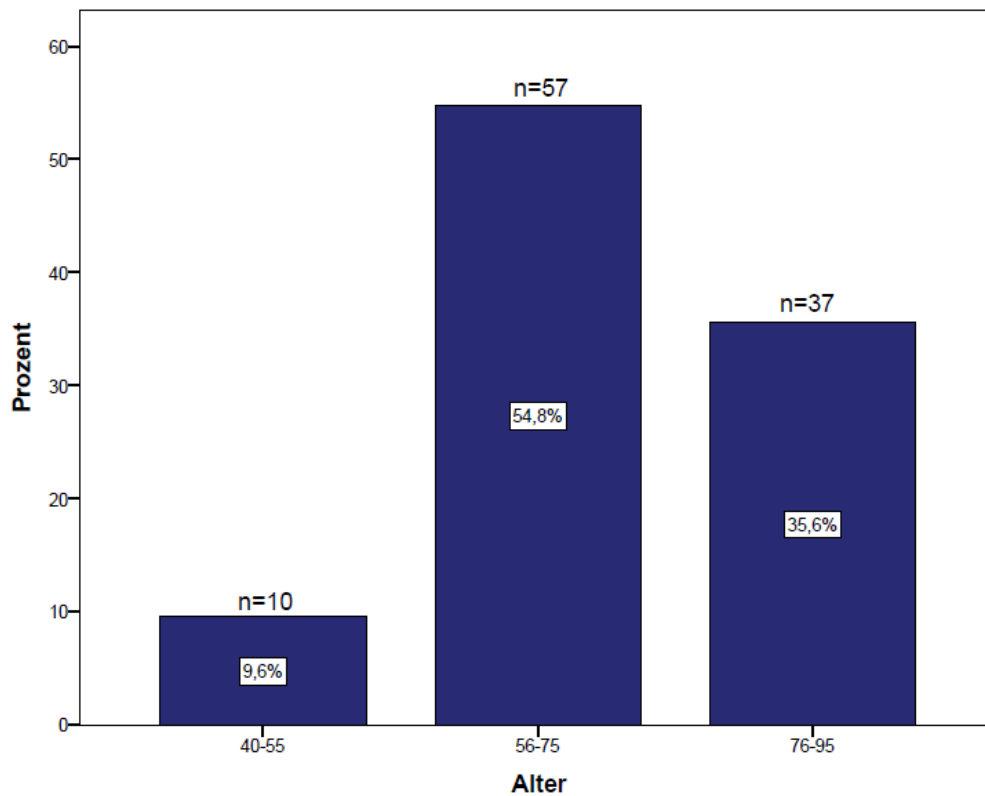


Abb. 2 Altersverteilung des Patientenkollektivs

Graphische Darstellung der Altersverteilung des Patientenkollektiv (n=104) in Prozentangaben.

3.1.2 Ursachen der akuten zerebralen Ischämie

15,4% (16/104) der erfassten Patienten hatten eine TIA und 84,6% (88/104) einen Insult. Die häufigste Genese der akuten zerebralen Ischämie waren arterio-arterielle Embolien hervorgehend aus arteriosklerotischen Veränderungen der großen hirnversorgenden Arterien (Makroangiopathie). Häufiger Ursprung dieser Embolien waren die Karotisgabel und die linke und rechte Arteria carotis. Betrachtet man aber isoliert den Insult war die häufigste Genese kardioembolischer Natur (Tabelle 5 und Abb. 3).

Ursachen	Insult		TIA		Gesamt	
	Prozent (%)	Anzahl (n/88)	Prozent (%)	Anzahl (n/16)	Prozent (%)	Anzahl (n/104)
Arteriosklerose/ Mikroangiopathie	18,2	16	31,3	5	20,2	21
arterio-arteriell/ Makroangiopathie	37,5	33	68,6	11	42,3	44
kardioembolisch	42,1	37	0	0	35,5	37
Polyglobulie	1,1	1	0	0	1,0	1
Paraneoplastisch	1,1	1	0	0	1,0	1
Gesamt	100	88	100	16	100	104

Tabelle 5 Ursachen der akuten zerebralen Ischämie

Tabellarische Auflistung der prozentualen Verteilung der Ursachen der akuten zerebralen Ischämie bezogen auf Insult und TIA.

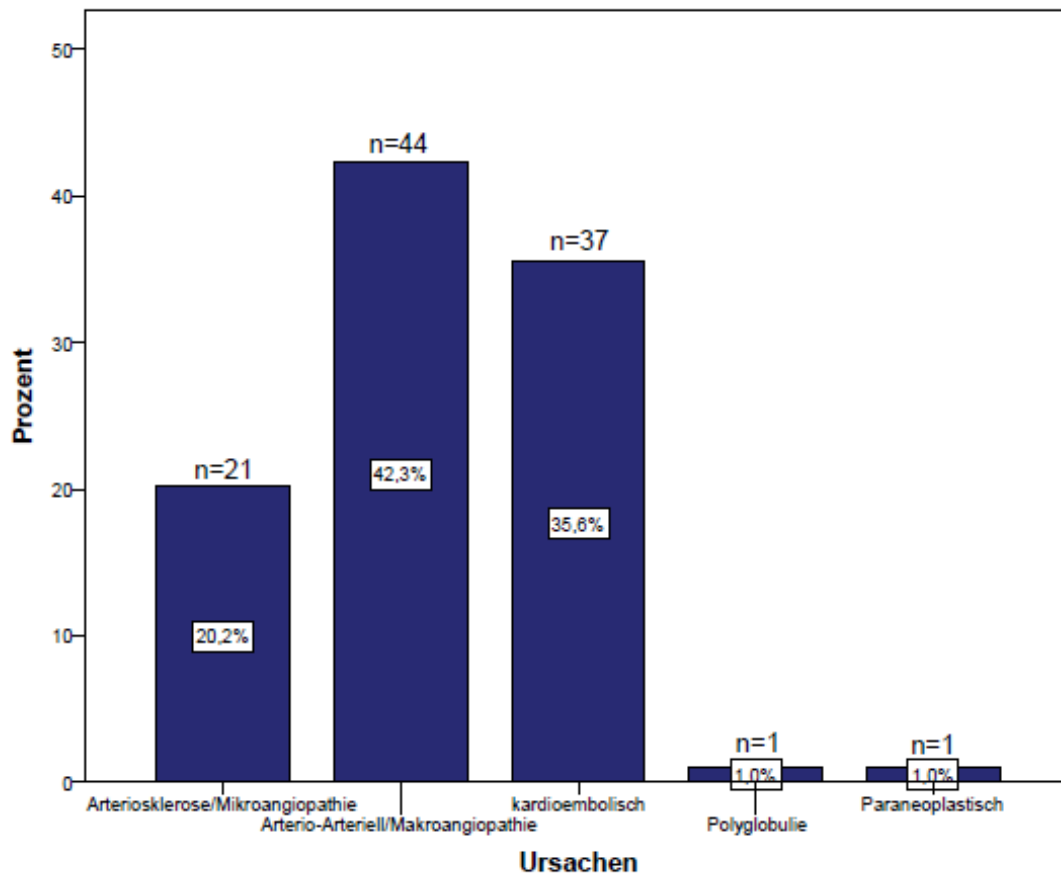


Abb. 3 Ursachen der akuten zerebralen Ischämie

Graphische Darstellung der Häufigkeit unterschiedlicher Ursachen der akuten zerebralen Ischämie in Prozentangaben.

3.1.3 Therapie der akuten zerebralen Ischämie

Bei 24,0% (25/104) der Patienten dieser Studie erfolgte die Therapie der akuten zerebralen Ischämie mittels einer intravenösen Thrombolyse mit einem rekombinanten Tissue-Plaminogen-Aktivator (rtPA). Aufgrund eines unklaren Lysezeitfensters oder anderer Ursachen der akuten zerebralen Ischämie erfolgten in den übrigen 76% der Patienten andere Therapien wie z.B. die perkutane coronare Intervention (PCI).

3.1.4 Therapie der akuten myokardialen Ischämie

Wie oben bereits beschrieben und tabellarisch dargestellt, war die kardiale Embolie eine der häufigsten Ursache des Insultes. Aus diesem Grund ist es daher sehr wichtig neben den neurologischen auch die kardiologischen Erkrankungen zu therapieren.

In dieser retrospektiven Studie erfolgte die Therapie der akuten myokardialen Ischämie (Tabelle 6) in 51,0% (53/104) der Patienten durch eine perkutane coronare Intervention und in 5,8% (6/104) operativ durch Anlage eines aortocoronaren Bypasses (ACB). 19,2% (20/104) der Patienten mit KHK wurden nur medikamentös behandelt. Die Patienten erhielten ASS, Clopidogrel, Tirofiban, β -Blocker und/oder Statine. Und in 24% (25/104) wurde eine KHK ausgeschlossen.

Therapie des ACS/NSTEMI/STEMI	Prozent (%)	Anzahl (n/104)
interventionell	51,0	53
operativ	5,8	6
medikamentös	19,2	20
Ausschluss KHK	24,0	25
Gesamt	100	104
interventionell: PCI, operativ: ACB medikamentös: ASS, Clopidogrel, Tirofiban, β -Blocker, Statine		

Tabelle 6 Therapie der akuten myokardialen Ischämie

Tabellarische Auflistung der unterschiedlichen Therapieoptionen und ihre prozentuale Verteilung auf das Patientenkollektiv.

3.1.5 Risikofaktoren

Bezüglich des kardiovaskulären Risikos der Patienten wurden vom Patienten nicht beeinflussbare und beeinflussbare Risikofaktoren unterschieden (Tabelle 7). Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren gehörten das Alter, das Geschlecht und die familiäre (genetische) Prädisposition. Es zeigte sich, dass bei 7,7% (8/104) der Patienten eine positive Familienanamnese vorlag. In 92,3% (96/104) der Fälle fiel sie negativ aus (Abb. 4).

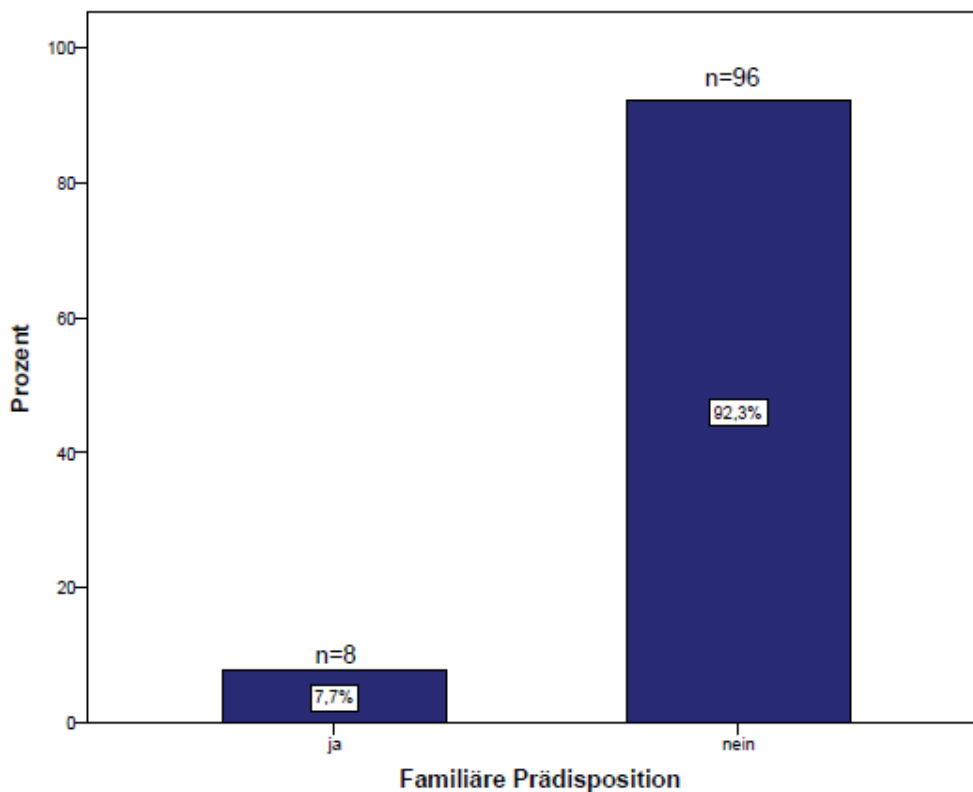


Abb. 4 Risikofaktor „Familiäre Prädisposition“

Darstellung der prozentualen Verteilung des Risikofaktors „Familiäre Prädisposition“ in einem Balkendiagramm.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Prozent (%)	Anzahl (n/104)
Geschlecht		
weiblich	41,3	43
männlich	58,7	61
Alter		
40-55 Jahre	9,6	10
56-75 Jahre	54,8	57
76-95 Jahre	35,6	37
Familiäre Prädisposition		
positiv	7,7	8
negativ	92,3	96
BMI		
BMI 18,5 – 24,9 (Normalgewicht)	65,4	68
BMI 25 – 29,9 (Präadipositas)	7,7	8
BMI 30 – 40 (Adipositas Grad I-III)	26,9	28
aHTN		
ja	95,2	99
nein	4,8	5
HLP		
ja	48,1	50
nein	51,9	54
Diabetes mellitus Typ I/II		
ja	34,6	36
nein	65,4	68
Nikotinkonsum		
Raucher	39,4	41
Ex-Raucher	10,6	11
Nichtraucher	50,0	52
KHK		
bekannt	22,1	23
unbekannt	77,9	81
cAVK		
ja	40,4	42
nein	59,6	62

Tabelle 7 Kardiovaskuläre Risikofaktoren des gesamten Patientenkollektivs

Tabellarische Auflistung der prozentualen Verteilung der beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren dieses Patientenkollektivs.

Zu den vom Patienten beeinflussbaren Risikofaktoren zählten Adipositas, Diabetes mellitus Typ I oder II, aHTN, HLP, KHK und Nikotinkonsum. Mit Hilfe des Body Mass Index wurde das Gewicht der Patienten in Normalgewicht (BMI von 18,5 – 24,9), Präadipositas (BMI 25 – 29,9) und Adipositas Grad I-III (BMI 30 – 40) eingeteilt. In Abbildung 5 ist die Verteilung unseres Patientenkollektives in die drei Schweregrade (Normalgewichtig 65,4% (68/104), Präadipositas 7,7% (8/104) und Adipositas Grad I-III 26,9% (28/104)) dargestellt.

Um auf einen weiteren beeinflussbaren Risikofaktor einzugehen, wurde jeder Patient nach dem Rauchverhalten befragt. Anhand dieser Auswertung kann gezeigt werden, dass 50% (52/104) des Patientenkollektivs Nichtraucher, 39,4% (41/104) Raucher und 10,6% (11/104) Exraucher waren (Abb.6).

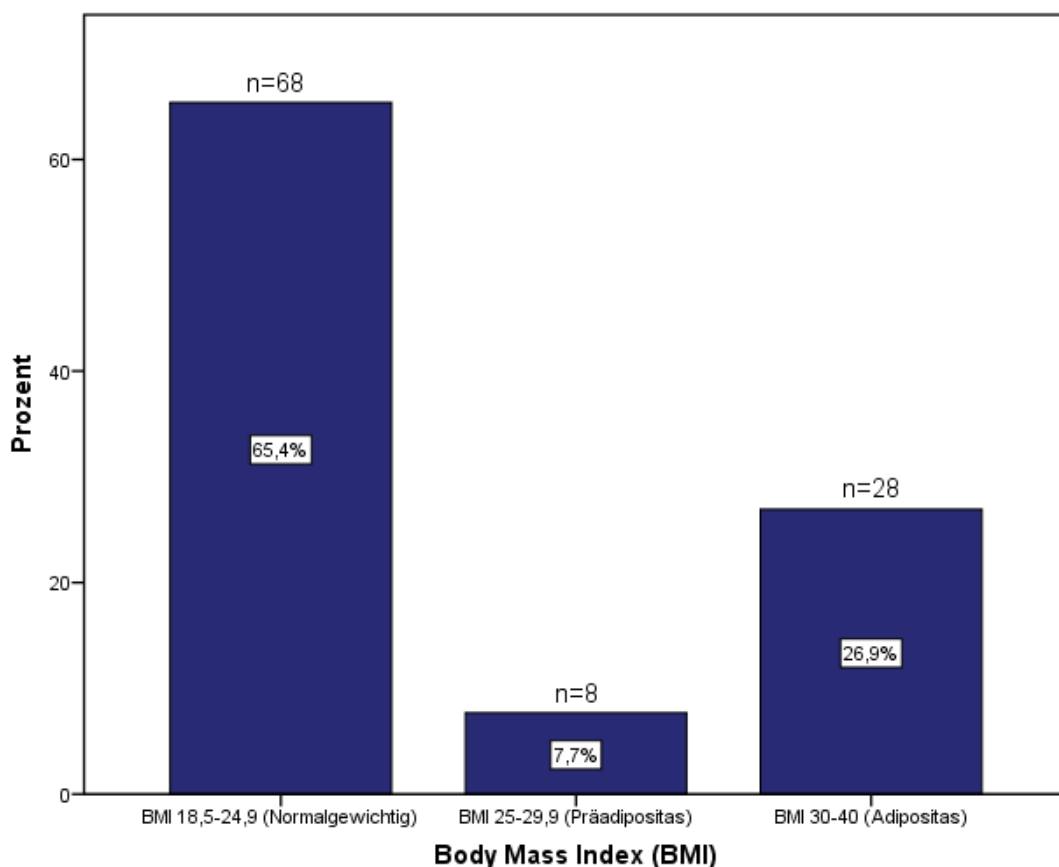


Abb. 5 Risikofaktor „Body Mass Index“

Graphische Darstellung der prozentualen Verteilung des Patientenkollektivs anhand des Body Mass Index in Normalgewichtig, Präadipositas und Adipositas.

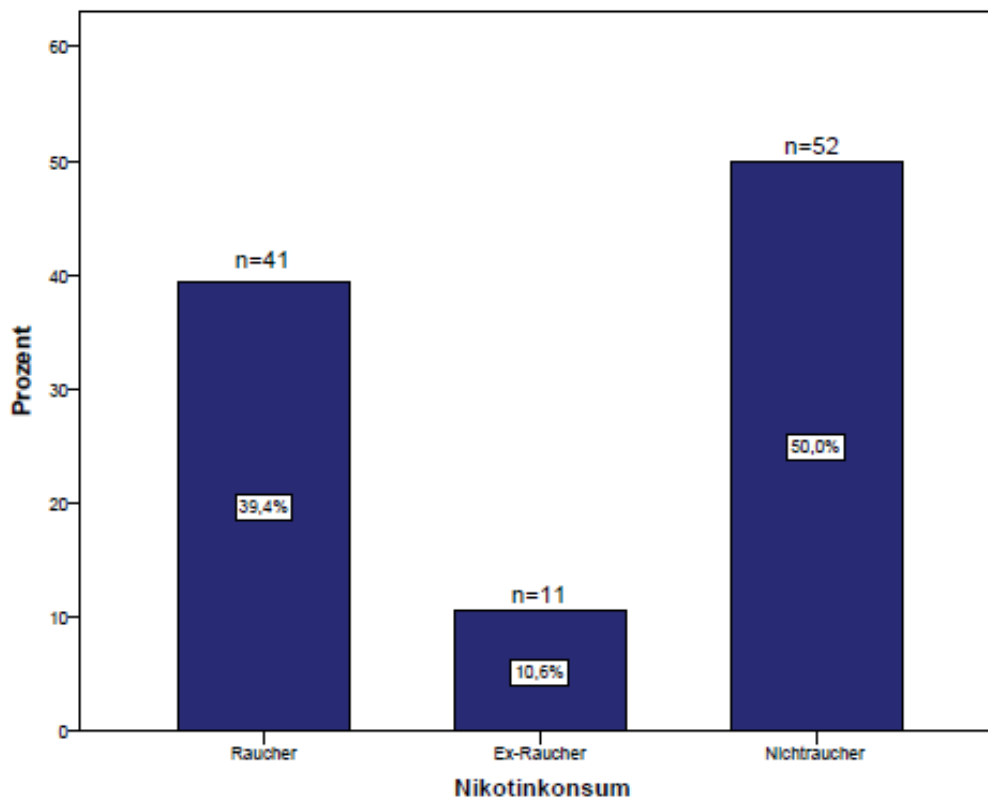


Abb. 6 Risikofaktor „Rauchen“

Darstellung der prozentualen Verteilung des Risikofaktors „Rauchen“ innerhalb des Patientenkollektivs in einem Balkendiagramm. Die Unterteilung erfolgt in Raucher, Ex-Raucher und Nichtraucher.

Die Koronare Herzkrankheit ist ein relevanter Risikofaktor für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. 22,1% der Patienten (23/104) hatten eine bekannte KHK bei der stationären Aufnahme (Tabelle 8 und Abb 7).

Koronare Herzkrankheit	Prozent (%)	Anzahl (n/104)
bekannt	22,1	23
unbekannt	77,9	81

Tabelle 8 Risikofaktor „KHK“

Tabellarische Auflistung des Risikofaktors „KHK“ und dessen prozentuale Verteilung hinsichtlich bekannter KHK oder unbekannter KHK zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme.

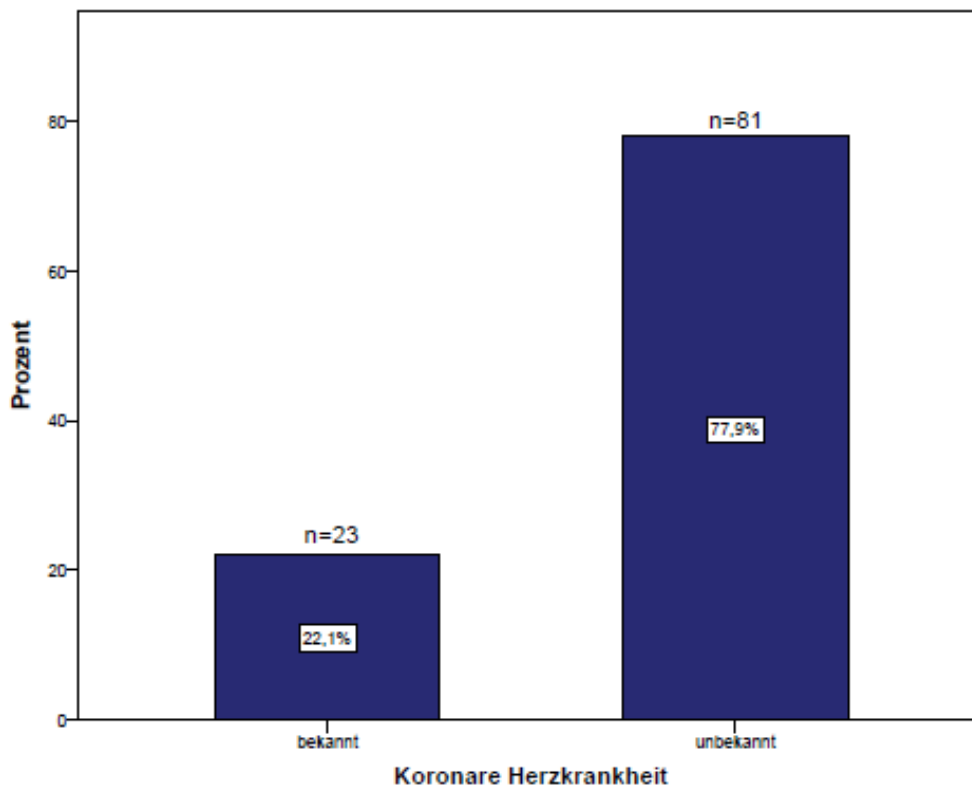


Abb. 7 Risikofaktor „KHK“

Darstellung der prozentualen Verteilung von bekannter und unbekannter KHK zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in Form eines Balkendiagramms.

Die nachfolgenden drei Abbildungen (Abb. 8 – Abb. 10) stellen drei weitere wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren dar. Eine begleitende arterielle Hypertonie wiesen 95,2% (99/104) der Patienten auf. In 48,1% (50/104) der Fälle war eine Hyperlipoproteinämie und in 34,6% (36/104) ein Diabetes mellitus Typ I oder Typ II als Vorerkrankung bekannt. Bei Betrachtung aller kardiovaskulärer Risikofaktoren wurde deutlich, dass die arterielle Hypertonie quantitativ den relevantesten Risikofaktor darstellt.

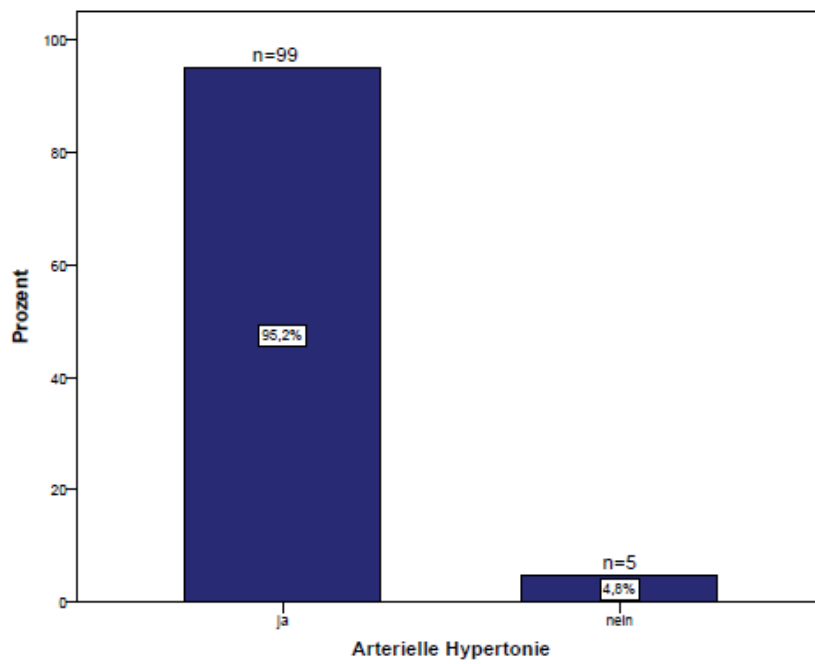


Abb. 8 Risikofaktor „Arterielle Hypertonie“

Darstellung der prozentualen Verteilung des Risikofaktors „Arterielle Hypertonie“ in Form eines Balkendiagramms.

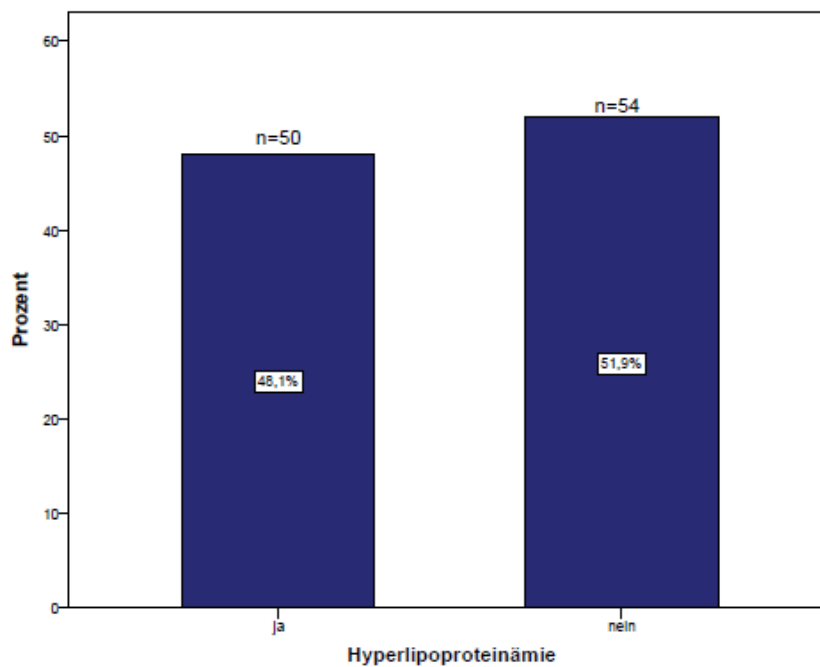


Abb. 9 Risikofaktor „Hyperlipoproteinämie“

Graphische Darstellung der prozentualen Verteilung des Risikofaktors „Hyperlipoproteinämie“.

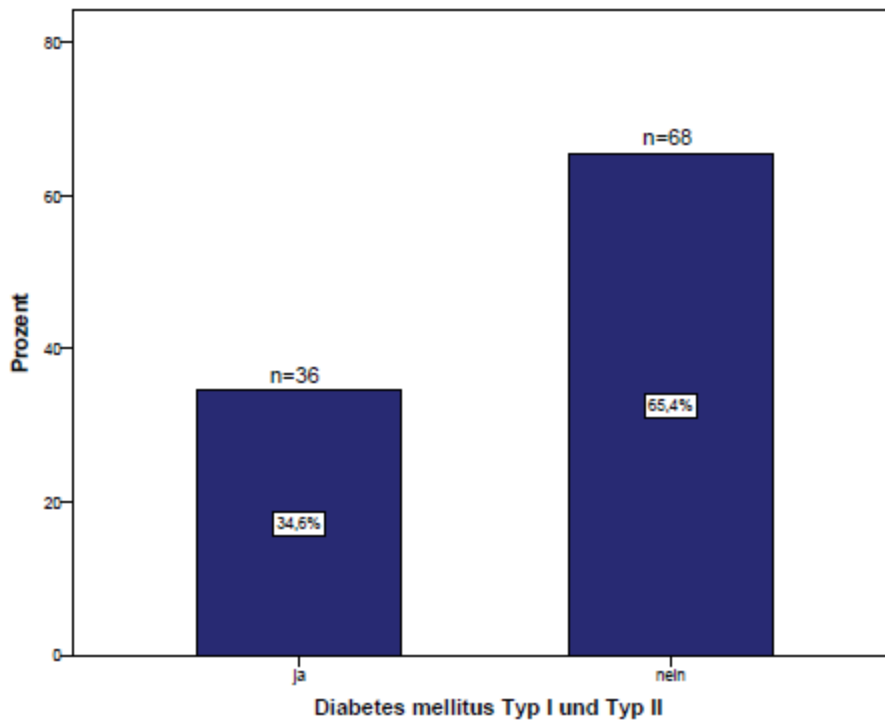


Abb. 10 Risikofaktor „Diabetes mellitus“

Darstellung der prozentualen Verteilung des Risikofaktors „Diabetes mellitus“ in Form eines Balkendiagramms ohne Unterteilung in die unterschiedlichen Diabetes mellitus Typen I und II.

3.2 Hochsensitives kardiales Troponin T

Bei allen Patienten, die klinisch Zeichen einer myokardialen Ischämie oder pathologische EKG-Veränderungen hatten, wurde das hochsensitive cTNT beim initialen stationären Krankenhausaufenthalt bestimmt. Es konnte bei 67,3% (70/104) der Patienten ein positiver und bei 32,7% (34/104) ein negativer Troponinwert nachgewiesen werden (Abb. 11 und Tabelle 9).

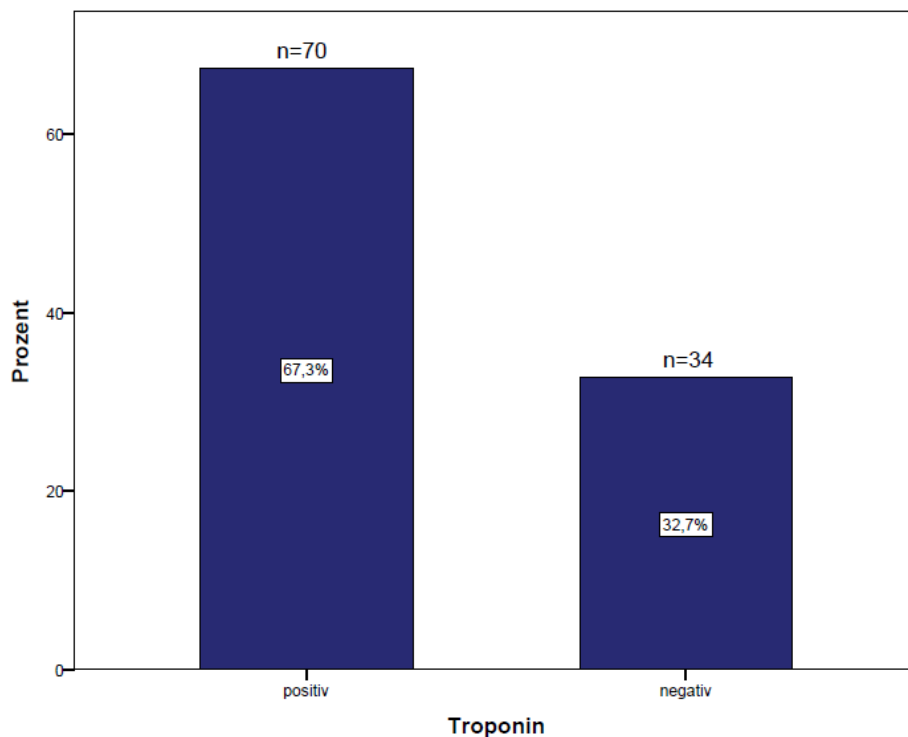


Abb. 11 Hochsensitives kardiales Troponin T

Graphische Darstellung der prozentualen Verteilung des Messergebnisses des hochsensitiven kardialen Troponin T.

Hochsensitives kardiales Troponin T	Prozent (%)	Anzahl (n)
positiv	67,3	70
negativ	32,7	34

Tabelle 9 Hochsensitives kardiales Troponin T

Tabellarische Auflistung des Messergebnisses des hochsensitiven kardialen Troponin T in Prozent.

3.3 Zusammenhang zwischen Troponin T hs und neurologischer Diagnose

Bei Betrachtung des Verhältnisses zwischen den Ergebnissen der laborchemischen Untersuchung des hochsensitiven kardialen Troponin T und den neurologischen Diagnosen der Patienten, stellte sich heraus, dass bei den Troponin positiven Patienten in 95,7% (67/70) der Fälle ein Insult als Diagnose vorlag und in 4,3% (3/70) eine TIA. Bei den Troponin negativen Patienten fand man bei 61,8% (21/34) der Patienten einen Insult und bei 38,2% (13/34) eine TIA (Tabelle 10 und Abb.12).

			Diagnose		Gesamt	Signifikanz p
			TIA	Insult		
Troponin	positiv (n=70)	Anzahl	3	67	70	p < 0,001
		% innerhalb von Troponin	4,3%	95,7%	100,0%	
	negativ (n=34)	Anzahl	13	21	34	p < 0,001
		% innerhalb von Troponin	38,2%	61,8%	100,0%	
Gesamt		Anzahl	16	88	104	
		% Gesamt	15,4%	84,6%	100,0%	

Tabelle 10 Zusammenhang zwischen Troponin T und neurologischer Diagnose

Kreuztabelle zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen Troponin T und der neurologischen Diagnose. Darstellung der Signifikanz zwischen Patienten mit oder ohne Troponin im Hinblick auf die neurologischen Diagnosen TIA und Insult. Signifikanzniveaus: $p < 0,001$ höchst signifikant, $p < 0,01$ hoch signifikant, $p < 0,05$ signifikant

Sowohl Troponin positive als auch Troponin negative Patienten wiesen mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ deutlich mehr Insulte als Transitorisch Ischämische Attacken als neurologische Diagnose auf.

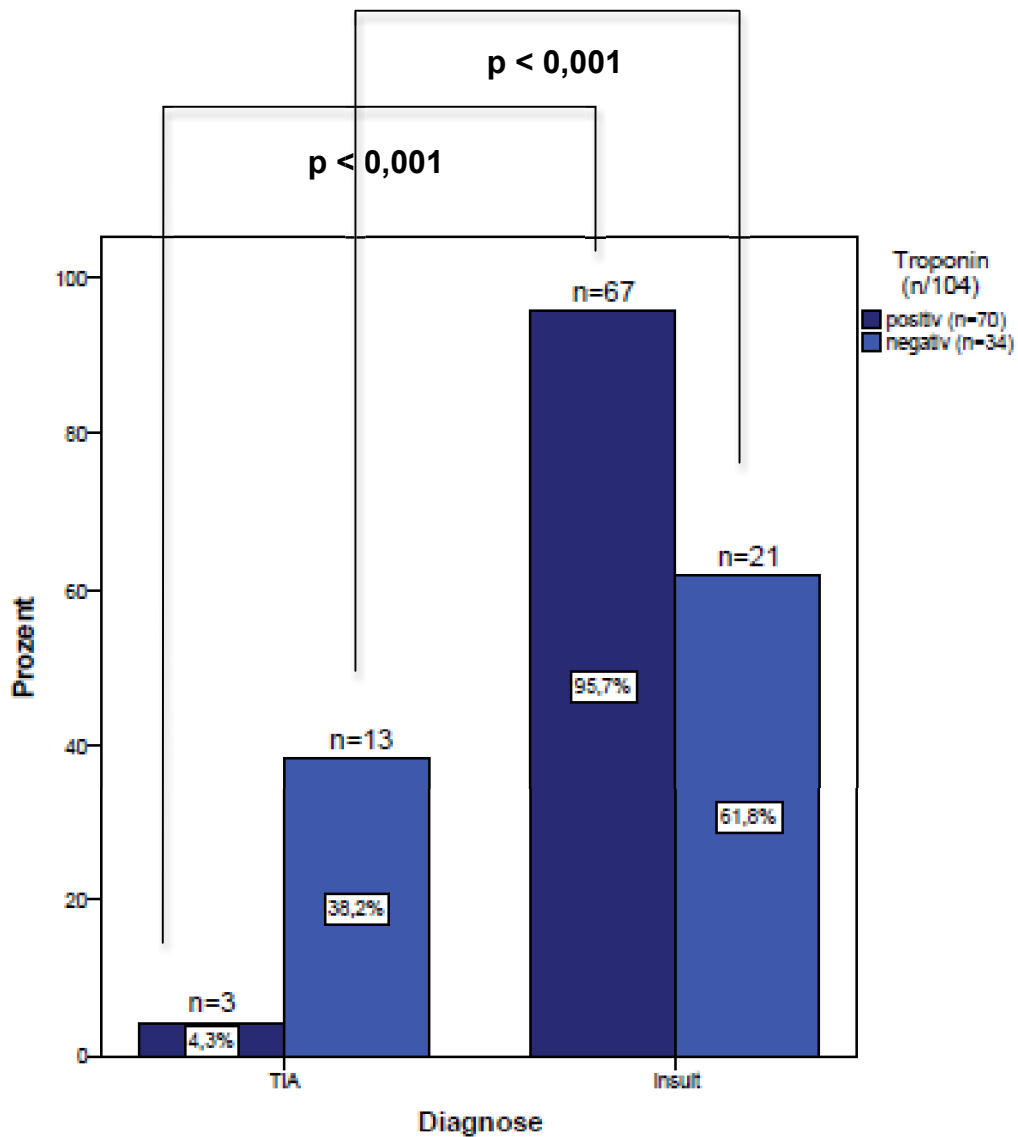


Abb. 12 Zusammenhang zwischen Troponin T und neurologischer Diagnose

Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Troponin T und der neurologischen Diagnose in Form eines Gruppen-Balkendiagrammes.

3.4 Zusammenhang zwischen Troponin T hs und KHK

Alle von uns retrospektiv untersuchten Patienten erhielten entsprechend der Einschlusskriterien eine Herzkatheteruntersuchung (100%; 104/104). Die Auswertung der 104 Patienten bezüglich KHK ergab, dass 56,7% (59/104) der Patienten eine interventionsbedürftige und 19,2% (20/104) eine nicht interventionsbedürftige KHK aufwiesen. In 24% (25/104) der Fälle wurde eine KHK ausgeschlossen. Bei Betrachtung des Verhältnisses zwischen Troponin T und KHK wurde deutlich, dass in 62,9% (44/70) der Troponin positiven Patienten eine interventionsbedürftige KHK vorlag. Von den restlichen Troponin positiven Patienten hatten 15,7% (11/70) eine nicht interventionsbedürftige KHK und bei 21,4% (15/70) kommt es zum Ausschluss einer KHK. Betrachtet man die Troponin negativen Patienten fand man hier in 44,1% (15/34) der Fälle eine interventionsbedürftige KHK, in 26,5% (9/34) der Fälle eine nicht interventionsbedürftige KHK und in 29,4% (10/34) der Fälle kam es ebenfalls zum Ausschluss einer KHK (Abb.13). Die Gruppe „KHK mit Intervention“ beinhaltet die Patienten bei denen eine PCI oder eine ACB-OP durchgeführt wurde.

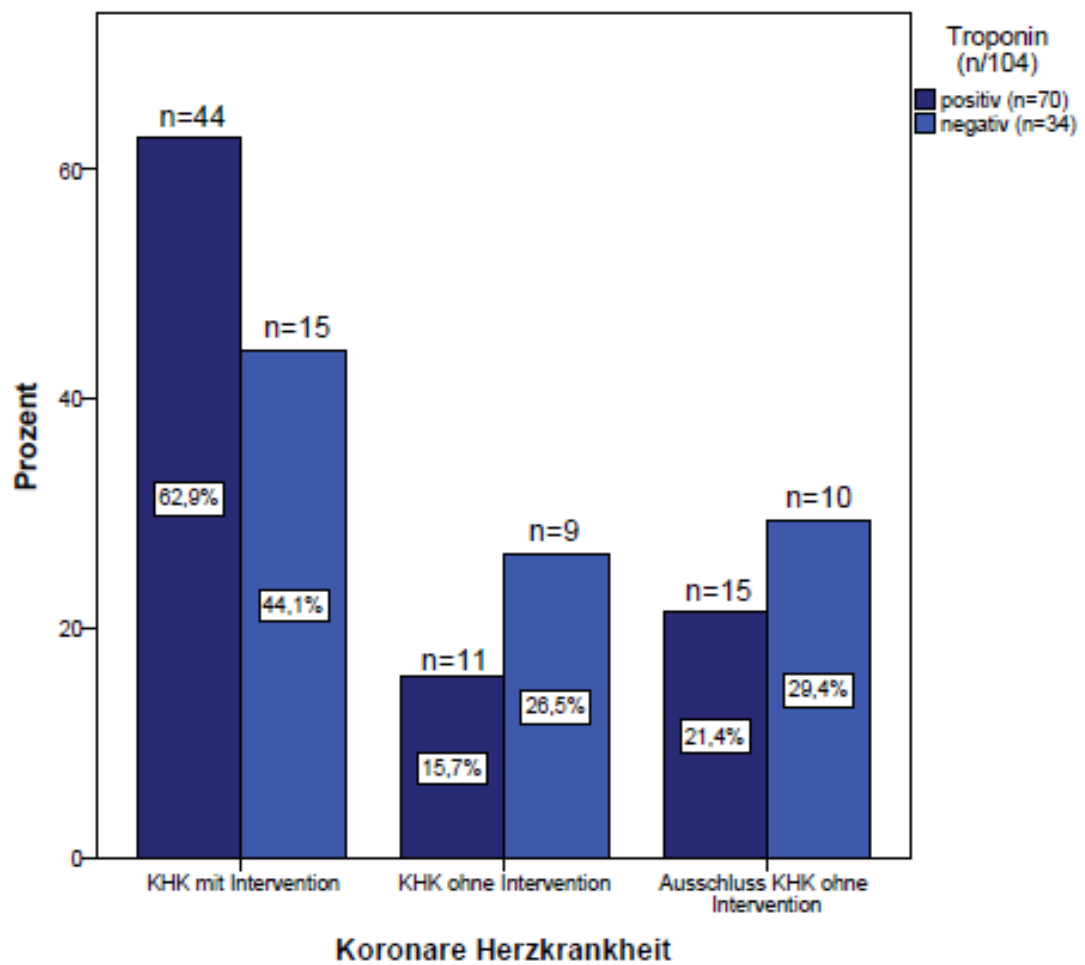


Abb. 13 Zusammenhang zwischen Troponin T und KHK

Gruppen-Balkendiagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen Troponin T und einer interventionsbedürftigen bzw. nicht interventionsbedürftigen KHK und einem KHK-Ausschluss.

3.5 Zusammenhang zwischen Troponin T hs und Intervention

Insgesamt erhielten von den 104 Patienten 56,7% (59/104) eine Intervention. Als Intervention wurden die PCI und die ACB-OP zusammengefasst. 51% (53/104) der Patienten erhielten eine PCI und 5,8% (6/104) benötigten eine operative Revascularisation. Betrachtet man das Verhältnis zwischen Troponin T und Intervention war zu erkennen, dass bei 57,1% (40/70) der Troponin positiven Patienten eine PCI und in 5,7% (4/70) eine ACB-OP durchgeführt wurde. Auch bei den Troponin negativen Patienten erfolgte in 38,2% (13/34) der Fälle eine PCI und in 5,9% (2/34) eine ACB-OP. Von den insgesamt 53 durchgeführten PCI's waren 11% (6/53) frustrane Koronarinterventionen. (Abb. 14).

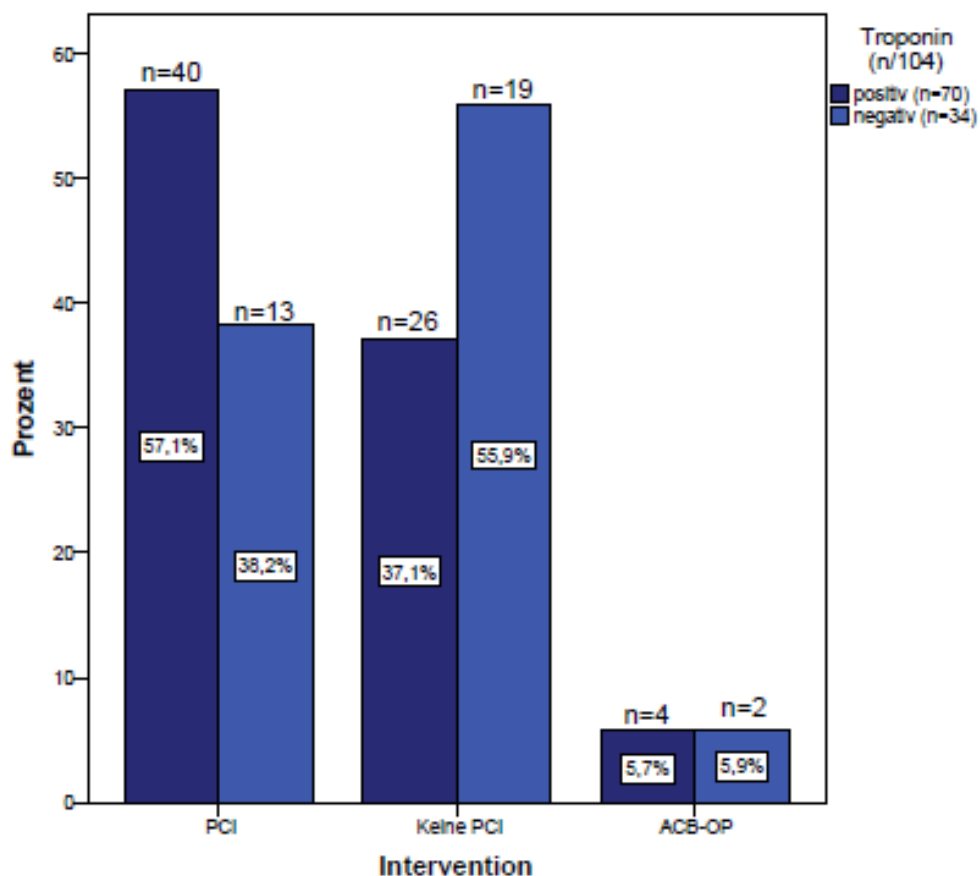


Abb. 14 Zusammenhang zwischen Troponin T und Intervention (PCI+ACB)

Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Troponin T und der Durchführung einer PCI oder ACB.

3.6 Prognoserelevanz des Troponin T hs

Die prognostische Relevanz des cTnT hs zeigte sich deutlich im Vergleich von Troponin positiven und negativen Patienten im Hinblick auf die primären und sekundären Endpunkte. Insgesamt wiesen die Troponin positiven Patienten mehr als doppelt so häufig eines der primären oder sekundären Endpunkte auf als Troponin negativen Patienten. Es hatten 30% (21/70) der Troponin positiven Patienten und 23,5% (8/34) der Troponin negativen Patienten einen primären Endpunkt. Ein sekundärer Endpunkt fand sich bei 5,7% (4/70) der Troponin positiven und bei 5,9% (2/34) der Troponin negativen Patienten (Abb.15 und Abb.16).

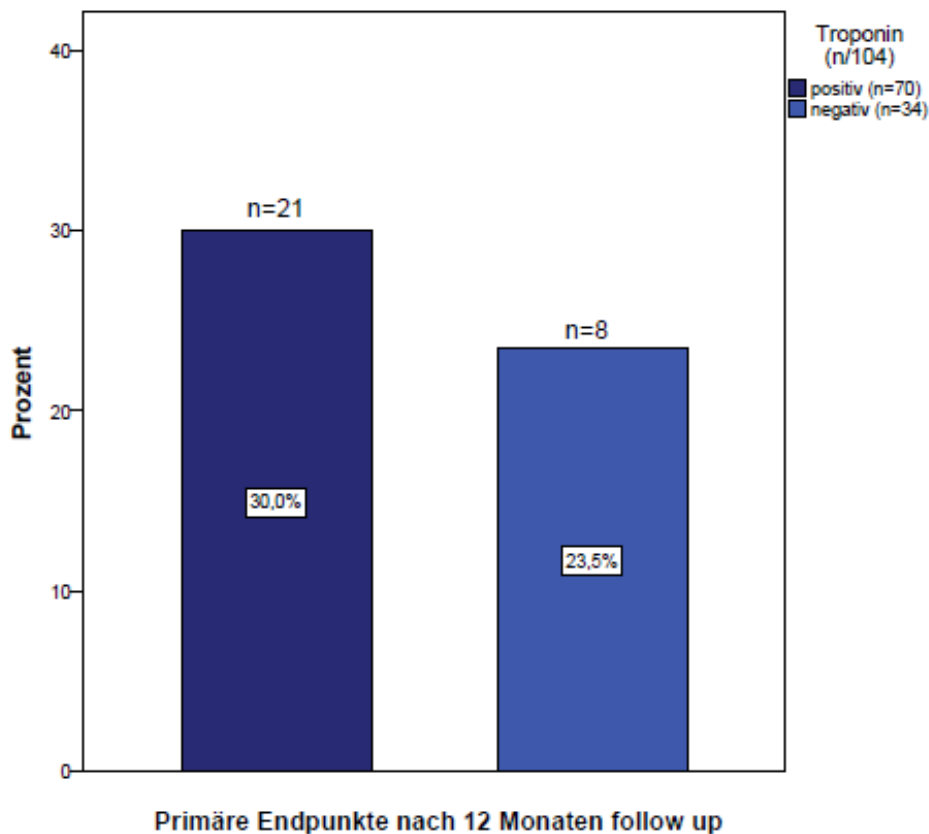


Abb. 15 Primäre Endpunkte nach 12 Monaten follow up

Graphische Darstellung des prognostischen Zusammenhanges zwischen Troponinwerten und primären Endpunkten nach 12 Monaten Follow up.

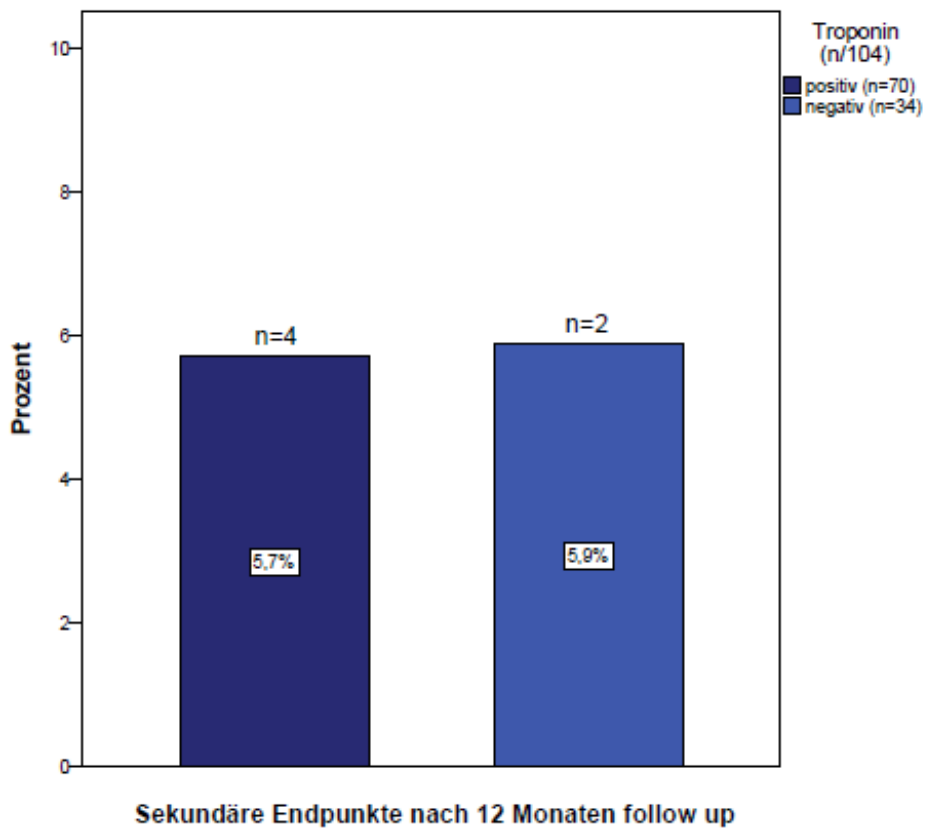


Abb.16 Sekundäre Endpunkte nach 12 Monaten follow up

Graphische Darstellung des prognostischen Zusammenhangs zwischen Troponinwerten und sekundären Endpunkten nach 12 Monaten Follow up.

Betrachtet man die einzelnen Endpunkte genauer, trat bei 27,1% (19/70) der Troponin positiven Patienten und bei nur 5,9% (2/34) der Troponin negativen Patienten der Tod als primärer Endpunkt auf. In 2,9% (2/70) der Fälle wiesen Troponin positive Patienten andere primäre Endpunkte auf. Darunter ein Re-Myokardinfarkt und eine Re-Intervention. Im Gegensatz zu den Troponin positiven Patienten fanden sich bei den Troponin negativen Patienten in 5,9% (2/34) der Fälle eine Re-Intervention und in 11,8% (4/34) ein Re-Insult als primärer Endpunkt. Sekundäre Endpunkte traten bei den Troponin positiven Patienten in Form von Blutungen (4,3%; 3/70) und einem ANV (1,4%; 1/70) auf. Bei den Troponin negativen Patienten kam es bei 5,9% (2/34) der Patienten zu Blutungen. Andere sekundäre Endpunkte wurden nicht gefunden (Tabelle 11 – 12).

	Troponin positiv (n=70)		Troponin negativ (n=34)	
Primäre Endpunkte	(%)	(n/70)	(%)	(n/34)
Re-Insult	0	0	11,8	4
Re-Myokardinfarkt	1,4	1	0	0
Re-Intervention	1,4	1	5,9	2
Tod	27,1	19	5,9	2
Gesamt	30	21	23,5	8

Tabelle 11 Primäre Endpunkte bei Troponin positiven und Troponin negativen Patienten

Tabellarische Auflistung der Häufigkeiten der einzelnen primären Endpunkte bei Troponin positiven und Troponin negativen Patienten nach den 12 Monaten Follow up.

	Troponin positiv (n=70)		Troponin negativ (n=34)	
Sekundäre Endpunkte	(%)	(n/70)	(%)	(n/34)
Blutungen	4,3	3	5,9	2
ANV	1,4	1	0	0
Gesamt	5,7	4	5,9	2

Tabelle 12 Sekundäre Endpunkte bei Troponin positiven und Troponin negativen Patienten

Tabellarische Auflistung der Häufigkeiten der einzelnen sekundären Endpunkte bei Troponin positiven und Troponin negativen Patienten nach den 12 Monaten Follow up.

Es zeigte sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit positiven Troponinwerten im Vergleich zu Patienten mit negativen Troponinwerten hinsichtlich der primären Endpunkte. Troponin positive Patienten wiesen mit einer Signifikanz von $p=0,002$ deutlich mehr primäre Endpunkte und somit eine schlechtere Prognose auf als Troponin negative Patienten.

Die statistischen Auswertung der Daten zwischen Troponin positiven und Troponin negativen Patienten hinsichtlich der sekundären Endpunkte ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied. Mit einer Signifikanz von $p=0,740$ wiesen sowohl Troponin positive Patienten als auch Troponin negative Patienten gleich häufig sekundäre Endpunkte auf (Tabelle 13).

	Troponin positiv (n=70)	Troponin negativ (n=34)	Signifikanz p
Primäre Endpunkte	21 (30%)	8 (23,5%)	p = 0,002
Sekundäre Endpunkte	4 (5,7%)	2 (5,9%)	p = 0,740

Tabelle 13 Prognoserelevanz des Troponin T

Tabellarische Auflistung in Form einer Kreuztabelle zum Vergleich der Prognoserelevanz zwischen Troponin positiven und Troponin negativen Patienten in Bezug auf primäre und sekundäre Endpunkte. Darstellung der Signifikanzen zwischen Patienten mit oder ohne Troponinerhöhung im Hinblick auf primäre und sekundäre Endpunkte. Signifikanzniveaus: $p < 0,001$ höchst signifikant, $p < 0,01$ hoch signifikant, $p < 0,05$ signifikant

3.7 Sensitivität und Spezifität des Troponin T hs

Bezogen auf die Durchführung einer Intervention wiesen Patienten mit erhöhten Troponinwerten mit einer Wahrscheinlichkeit von 75% eine interventionspflichtige Stenose auf (Sensitivität 75%). Somit wurden Risikopatienten relativ gut aufgrund der Messung des Troponin T hs erkannt. Im Vergleich dazu hatten Patienten mit normalen Troponinwerten mit einer Wahrscheinlichkeit von 42% keine interventionspflichtige Stenose (Spezifität 42%). Bedingt durch eine hohe Falsch-Positiv-Rate wurden risikofreie Patienten häufig nicht aussortiert. Zu den Patienten mit einer Intervention gehörten die Patienten bei denen eine PCI oder eine ACB-OP durchgeführt wurde (Tabelle 14).

	Sensitivität (Troponin positiv)	Spezifität (Troponin negativ)
Intervention	75%	42%
PCI	77%	57%
ACB	67%	33%

Tabelle 14 Sensitivität und Spezifität von cTnT hs im Hinblick auf die Durchführung einer Intervention, einer PCI oder einer operativen Revaskularisation

Tabelle zur Darstellung der Sensitivität und Spezifität des cTnT hs allgemein im Hinblick auf die Durchführung einer Intervention. Zudem Darstellung der Sensitivitäten und Spezifitäten speziell auf die PCI und die operative Revaskularisation bezogen.

Im Hinblick auf die primären Endpunkte wiesen Patienten mit einem positiven Troponin T hs in 72% einen dieser primären Endpunkt auf (Sensitivität 72%). Bei den Troponin negativen Patienten lagen dagegen nur in 35% keine primären Endpunkte vor (Spezifität 35%). Somit ergab sich eine hohe Falsch-Positiv-Rate wodurch bei Troponin negativen Patienten fälschlicherweise mehr primäre Endpunkte detektiert wurden als sie eigentlich vorlagen. Mit einer 67%igen Wahrscheinlichkeit wiesen Patienten mit einem positiven Troponin T hs einen sekundären Endpunkt auf (Sensitivität 67%). Mit einer Spezifität von 36% fanden sich bei Troponin negativen Patienten keine sekundären Endpunkte. Somit lag auch hier eine hohe Falsch-Positiv-Rate vor (Tabelle 15).

Patienten mit einem positiven Troponin T hs hatten eine 90%ige Wahrscheinlichkeit zu versterben (Sensitivität 90%). Troponin negative Patienten dagegen mit nur 61% (Spezifität 39%) (Tabelle 15).

	Sensitivität (Troponin positiv)	Spezifität (Troponin negativ)
Primäre Endpunkte	72%	35%
Sekundäre Endpunkte	67%	36%
Tod	90%	39%

Tabelle 15 Sensitivität und Spezifität von cTnT hs bezüglich der primären und sekundären Endpunkte und des primären Endpunktes „Tod“

Tabellarische Darstellung der Sensitivität und Spezifität von cTnT hs allgemein im Hinblick auf die primären und sekundären Endpunkte und bezüglich des primären Endpunktes Tod alleine.

3.8 Sicherheit der Patienten mit PCI (53/104), ACB-OP (6/104) und ohne PCI (45/104)

Es zeigte sich, dass im Follow up Zeitraum von 12 Monaten insgesamt 27,9% (29/104) aller untersuchten Patienten primäre Endpunkte und 5,8% (6/104) sekundäre Endpunkte aufwiesen. Es benötigten 51% (53/104) der Patienten eine PCI und 5,8% (6/104) eine operative Revaskularisation. Bei den restlichen 43,3% (45/104) lag keine interventionsbedürftige KHK vor. Betrachtet man die Patienten mit PCI zeigten sich hier in 30,2% (16/53) primäre Endpunkte und in 7,6% (4/53) sekundäre Endpunkte. Im Vergleich dazu fanden sich bei den Patienten ohne PCI in 26,7% (12/45) der Fälle primäre und in 4,4% (2/45) sekundäre Endpunkte. Bei der Auswertung der Patienten mit einer operativen Behandlung wurden in 16,7% (1/6) primäre Endpunkte und keine sekundären Endpunkte gefunden (Tabelle 16 und Tabelle 17).

Sieht man sich im Rahmen der statistischen Auswertung die Beziehung zwischen der Interventionsgruppe (PCI und ACB-OP) und den primären Endpunkten an, so zeigt sich hier keine Signifikanz ($p= 0,908$). Bezüglich der Patienten mit PCI und ACB-OP und der sekundären Endpunkte konnte ebenfalls keine Signifikanz ($p= 0,673$) gesehen werden. (Tabelle 18).

	PCI (n=53)		ACB (n=6)	
Primäre Endpunkte	(%)	(n/53)	(%)	(n/6)
Re-Insult	1,9	1	0	0
Re-Myokardinfarkt	1,9	1	0	0
Re-Intervention	5,7	3	0	0
Tod	20,8	11	16,7	1
Gesamt	30,2	16	16,7	1
	PCI (n=53)		ACB (n=6)	
Sekundäre Endpunkte	(%)	(n/53)	(%)	(n/6)
Blutungen	5,7	3	0	0
ANV	1,9	1	0	0
Gesamt	7,6	4	0	0

Tabelle 16 Sicherheit der Patienten mit PCI (53/104) oder ACB-OP (6/104)

Tabellarische Auflistung der primären und sekundären Endpunkte zum Vergleich der Sicherheit zwischen Patienten mit PCI oder ACB-OP.

	Keine PCI (n=45)	
Primäre Endpunkte	(%)	(n/45)
Re-Insult	6,7	3
Re-Myokardinfarkt	0	0
Re-Intervention	0	0
Tod	20	9
Gesamt	26,7	12
	Keine PCI (n=45)	
Sekundäre Endpunkte	(%)	(n/45)
Blutungen	4,4	2
ANV	0	0
Gesamt	4,4	2

Tabelle 17 Sicherheit der Patienten ohne PCI (45/104)

Tabellarische Auflistung der primären und sekundären Endpunkte zur Beurteilung der Patienten ohne PCI.

	Intervention (n=59)	Keine Intervention (n=45)	Signifikanz p
Primäre Endpunkte	17 (28,8%)	12 (26,7%)	p = 0,908
Sekundäre Endpunkte	4 (7,6%)	2 (4,4%)	p = 0,673

Tabelle 18 Signifikanz p

Darstellung der Signifikanzen im Hinblick auf primäre und sekundäre Endpunkte bei Patienten mit oder ohne PCI. Signifikanzniveaus: $p < 0,001$ höchst signifikant, $p < 0,01$ hoch signifikant, $p < 0,05$ signifikant.

3.9 Relevanz der klinischen Symptomatik und EKG zur Intervention

Patienten aus dem Patientenkollektiv dieser vorliegenden Arbeit wurden zu Beginn des stationären Aufenthaltes nach Symptomen wie z.B. Angina pectoris und/oder Dyspnoe während der Anamnese befragt. Mit einer 95%igen Sicherheit fanden sich bei Patienten ohne interventionsbedürftigen Stenosen keine Symptome (Spezifität 95%). Jedoch wiesen Patienten mit interventionsbedürftigen Stenosen nur mit einer 5%igen Wahrscheinlichkeit Symptome auf (Sensitivität 5%). Dahingegen werden in 95% (Falsch-Negativ-Rate) tatsächlich erkrankte Patienten aufgrund von fehlenden Symptomen bei der Befragung nicht erkannt. Somit muss auch bei Patienten ohne Symptome eine weitere Diagnostik zur Abklärung erfolgen (Tabelle 19).

	Intervention (+)	Intervention (-)	Gesamt
Symptome (+)	3	2	5
Symptome (-)	56	43	99
Gesamt	59	45	104
Symptome (+) = AP und/oder Dyspnoe			

Tabelle 19 Sensitivität und Spezifität bezüglich initialer Symptome

Tabellarische Darstellung der Sensitivität und Spezifität bezüglich der initialen Symptomen des Patienten in Form einer Vierfeldertafel. Als Intervention werden die PCI und die ACB-OP zusammengefasst.

Bei jedem Patienten wurde zu Beginn des stationären Aufenthaltes ein Elektrokardiogramm geschrieben. Bei Betrachtung des initialen Elektrokardiogrammes, wiesen Patienten ohne interventionsbedürftige Stenosen mit einer Wahrscheinlichkeit von 53% (Spezifität) keine der folgenden EKG-Veränderungen (ST-Hebung, ST-Senkung, T-Negativierung, LSB) auf. Mit einer Sensitivität von 56% wurden somit etwas mehr erkrankte Patienten aufgrund von sichtbaren EKG-Veränderungen detektiert. Aufgrund der hohen Falsch-Positiv- und Falsch-Negativ-Rate sind weitere diagnostische Maßnahmen sinnvoll (Tabelle 20).

	Intervention	Keine Intervention	Gesamt
EKG (+)	33	21	54
EKG (-)	26	24	50
Gesamt	59	45	104
EKG (+) = mindestens eine der folgenden EKG-Veränderung (ST-Hebung, ST-Senkung, T-Negativierung, LSB)			

Tabelle 20 Sensitivität und Spezifität bezüglich des initialen EKG's

Tabellarische Darstellung der Sensitivität und Spezifität bezüglich des initialen Elektrokardiogrammes der Patienten in Form einer Vierfeldertafel. Als Intervention werden die PCI und die ACB-OP zusammengefasst.

3.10 Primäre und sekundäre Endpunkte

Während des initialen stationären Krankenhausaufenthalts erlitten 10,6% (11/104) der Patienten einen der primären Endpunkte. Sekundäre Endpunkte erlitten 5,8% (6/104) der Patienten. Nach dem 12 monatigen Follow up fand man primäre Endpunkte in 27,9% (29/104) der Fälle und sekundäre Endpunkte in 5,8% (6/104) der Fälle. Dies bedeutet, dass nach dem 12 monatigen Follow up bei weiteren 19,1% (18/94) einer der primären Endpunkte ermittelt wurde. Dadurch verändert sich die Gesamtsumme im Vergleich zum initialen stationären Krankenhausaufenthalt. Im Bezug auf die sekundären Endpunkte wurden während des Follow up Zeitraumes keine zusätzlichen Endpunkte gefunden. Daher bleibt hier die angegebene Prozentzahl identisch. In 9,6% (10/104) der Fälle konnte kein Kontakt mehr hergestellt werden. Aufgrund dessen fehlen zu diesen Patienten die Angaben im Follow up Zeitraum (Tabelle 29, Abb. 17-18).

	Initialer stationärer Aufenthalt (n/104 (%))	12 Monate follow up (n/94 (%))
Primäre Endpunkte		
Re-Insult	1 (1,0%)	4 (4,3%)
Re-Myokardinfarkt	0 (0%)	1 (1,1%)
Re-Intervention	0 (0%)	3 (3,2%)
Tod	10 (9,6%)	21 (22,3%)
Sekundäre Endpunkte		
Blutungen	5 (4,8%)	5 (5,3%)
ANV	1 (1,0%)	1 (1,1%)

Tabelle 29 Zusammenfassung der primären und sekundären Endpunkte

Tabellarische Zusammenfassung der primären und sekundären Endpunkte im direkten Vergleich zwischen stationärem Aufenthalt und nach 12 Monaten Follow up Zeitraum.

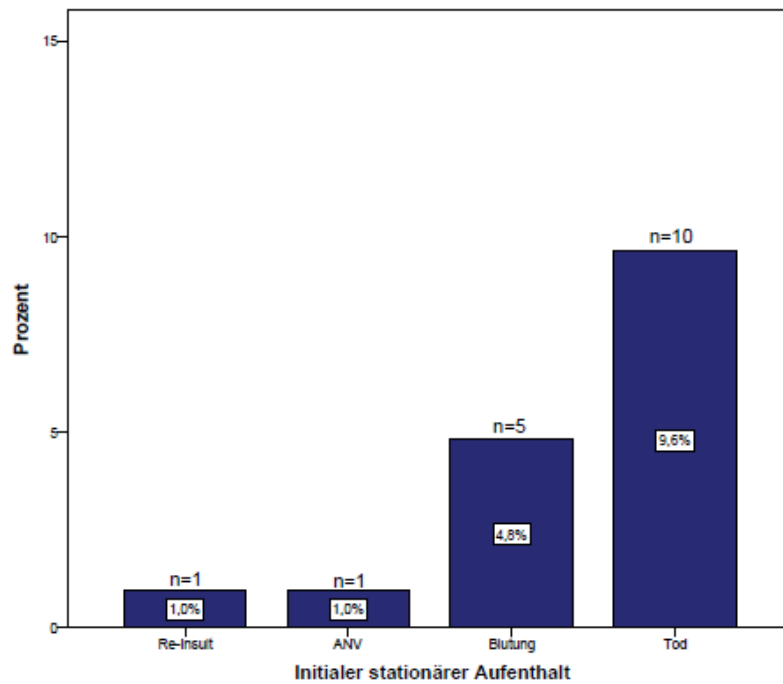


Abb. 17 Primäre und sekundäre Endpunkte während des stationären Aufenthaltes

Graphische Darstellung der prozentualen Verteilung der primären und sekundären Endpunkte während des stationären Aufenthaltes.

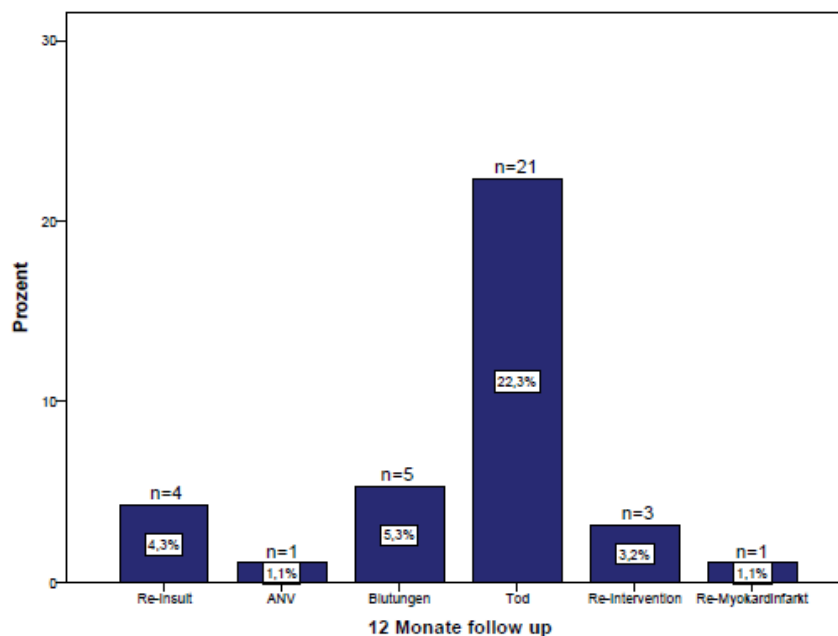


Abb. 18 Primäre und sekundäre Endpunkte nach 12 Monaten follow up

Graphische Darstellung der prozentualen Verteilung der primären und sekundären Endpunkte nach 12 Monaten follow up.

3.11 Todesursachen

Insgesamt, nach dem 12 Monats follow up, verstarben 22,3% (21/94) der Patienten und 77,7% (73/94) überlebten. In 9,6% (10/104) fehlten Angaben zum weiteren Verlauf der Patienten, da zu diesen Patienten während des Follow up Zeitraumes kein Kontakt mehr hergestellt werden konnte. Die Auswertung der verstorbenen Patienten im Hinblick auf die Todesursache ergab, dass die Mehrheit der Patienten 8,5% (8/94) durch einen Insult verstarb. Von diesen 8,5% verstarben 5,8% (6/104) bereits während des initialen stationären Aufenthaltes. Weitere Todesursachen während des initialen stationären Aufenthaltes waren in 1% (1/104) eine LE und in 1% (1/104) eine Sepsis. Bei 1,9% (2/104) der Patienten war die Todesursache unbekannt. Nach dem 12 monatigen Follow up verstarben 2,1% (2/94) der Patienten aufgrund eines Insultes, 1,1% (1/94) an einem MI und 1,1% (1/94) an einer Sepsis. Zu den bereits erwähnten Todesursachen fügte sich im Follow up in 1,1% (1/94) der Fälle noch die kardiopulmonale Dekompensation als Todesursache hinzu. Bei weiteren 6,4% (6/94) der Patienten blieb die Todesursache unbekannt. Bezüglich der Anzahl werden die Ereignisse des initialen stationären Aufenthaltes zu den Daten nach 12 Monaten follow up aufsummiert (Tabelle 30).

Primärer Endpunkt Tod	Prozent (%)	Anzahl (n/104)
Initialer stationärer Aufenthalt		
- Myokardinfarkt	0	0
- Insult	5,8	6
- LE	1,0	1
- Sepsis	1,0	1
- kardiopulmonale Dekompensation	0	0
- Unbekannte Todesursache	1,9	2
- Überleben	90,4	94
Primärer Endpunkt Tod	Prozent (%)	Anzahl (n/94)
12 Monate follow up		
- Myokardinfarkt	1,1	1
- Insult	8,5	8
- LE	1,1	1
- Sepsis	2,1	2
- kardiopulmonale Dekompensation	1,1	1
- Unbekannte Todesursache	8,5	8
- Überleben	77,7	73

Tabelle 30 Primärer Endpunkt „Tod“

Tabellarische Auflistung der Todesursachen im Bezug auf den primären Endpunkt Tod und die diesbezügliche prozentuale Verteilung im Vergleich zwischen stationärem Aufenthalt und nach 12 Monaten follow up. Bezüglich der Anzahl werden die Ereignisse des initialen stationären Aufenthaltes zu den Daten nach 12 Monaten follow up aufsummiert.

3.12 Gesamtüberleben

Von den 104 behandelten Patienten überlebten nach dem initialen stationären Aufenthalt 90,4% (94/104). Nach der Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten belief sich die Zahl um 77,7% (73/94). Insgesamt verstarben 22,3% der (21/94) Patienten. Bei 9,6% (10/104) der Patienten konnte der Überlebensstatus nicht festgestellt werden, da sie im Follow up Zeitraum nicht mehr erreichbar waren.

Betrachtet man, unabhängig von der Todesursache, das Verhältnis zwischen Troponin positiver und Troponin negativer Patienten, stellte sich heraus, dass 18,3% (19/104) der Verstorbenen, Troponin positive Patienten waren. Des Weiteren ist den Daten zu entnehmen, dass 12,5% (13/104) der Verstorbenen Troponin positiver Patienten innerhalb des ersten Monats im Follow up Zeitraum verstorben waren. Im restlichen Follow up Zeitraum verstarben weitere 5,8% (6/104) der Troponin positiven Patienten. Von den Troponin negativen Patienten verstarben 1,9% (2/104) innerhalb des gesamten Überwachungszeitraumes (Abb. 21).

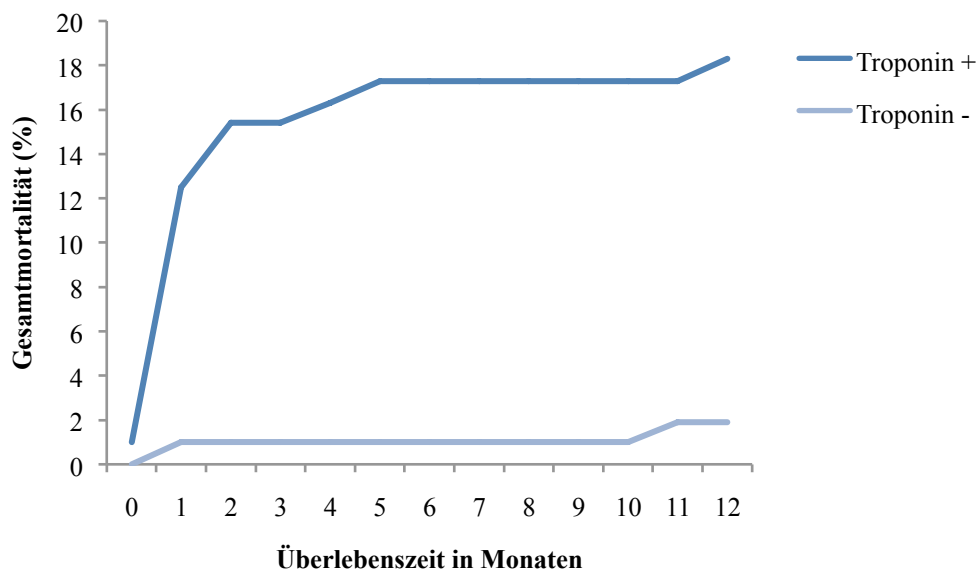


Abb. 21 Gesamt mortalität für das Patientenkollektiv im Follow up Zeitraum

Kurvendiagramm zur graphischen Darstellung der Gesamt mortalität des Patientenkollektivs in Abhängigkeit von kardialem Troponin T nach 12 Monaten Follow up.

Für das Gesamtkollektiv ergab sich ein wesentlicher Unterschied in der 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier) in Abhängigkeit von cTnT hs. Der Log-Rank-Test ($p < 0,009$) belegte einen signifikanten Unterschied zwischen Troponin positiven und negativen Patienten.

Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag für Troponin negative Patienten bei 94% und für Troponin positive Patienten bei 71%. Somit haben Troponin positive Patienten ein 0,23-fach höheres absolutes Risiko zu versterben (Abb. 22).

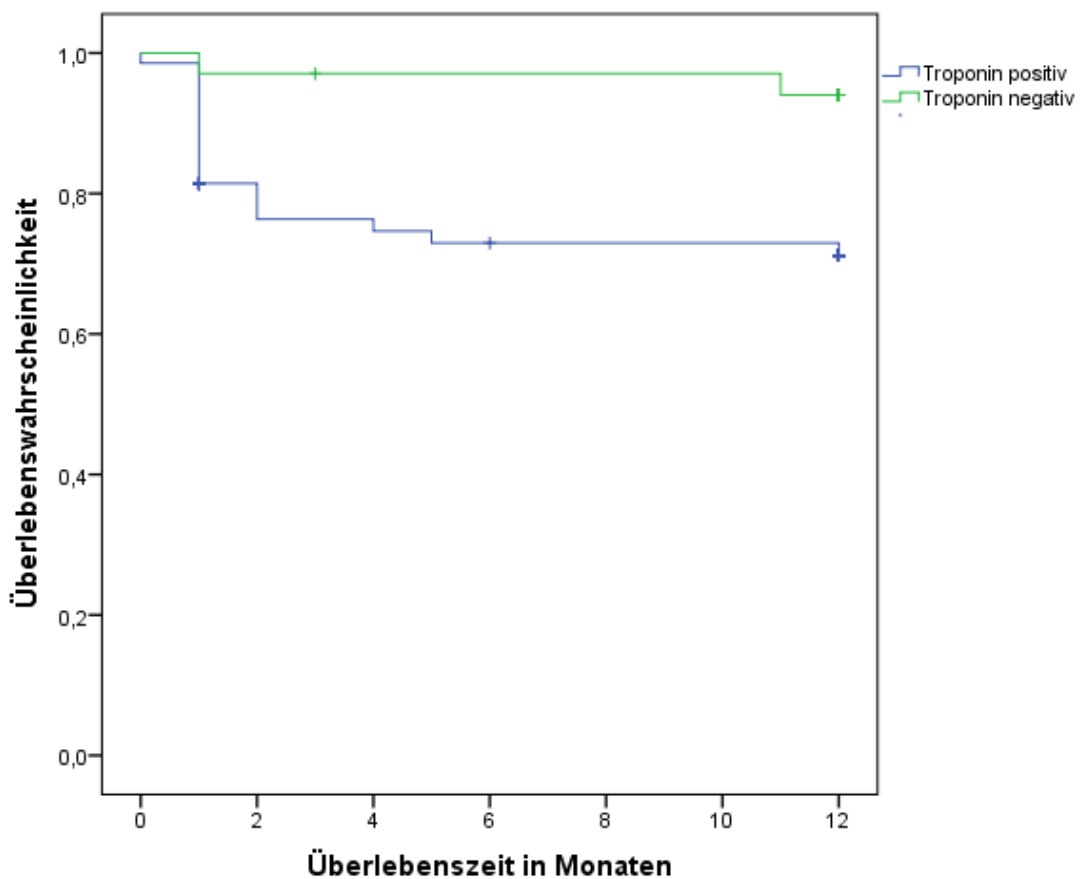


Abb. 22 Überlebenswahrscheinlichkeit für das Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von cTnT

Graphische Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit des Patientenkollektivs nach Kaplan-Meier in einem Zeitraum von 12 Monaten und in Abhängigkeit von kardialen Troponin T.

4 Diskussion

Die kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen sind weltweit, vor allem in den Industrieländern, bereits seit Jahrzehnten die führenden Todesursachen. Laut dem Bericht der Weltgesundheitsorganisation (WHO; *World Health Organization*) aus dem Jahre 2004 verstarben in diesem Jahr weltweit 58,8 Millionen Menschen. Davon verstarben 7,2 Millionen Menschen an kardiovaskulären und 5,7 Millionen an zerebrovaskulären Erkrankungen (45).

Nach den Angaben der Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes in Wiesbaden sind im Jahre 2011 in Deutschland 342.233 Menschen an Krankheiten des Kreislaufsystems verstorben. Darunter war bei 70.557 Menschen die Koronare Herzkrankheit, bei 52.113 Menschen ein akuter Myokardinfarkt und bei 21.594 Menschen ein Insult die Todesursache.

Im Hinblick auf die Risikofaktoren des akuten Insultes und des akuten Myokardinfarktes ist eine große Schnittmenge zu erkennen. Dies wird unter anderem in der Arbeit von Amarenco et al. deutlich (30). Amarenco et al. untersuchten im Zeitraum von Juni 2005 bis Dezember 2008 405 Patienten mit einer zerebralen Ischämie auf die Krankheitshäufigkeit einer koronaren Atherosklerose. Bei 15,6% (n=63) war eine KHK vorbekannt, bei 84,4% (n=342) war eine KHK nicht vorbekannt. Von diesen 342 Patienten wurde jedoch nur bei 315 Patienten eine Koronarangiographie durchgeführt. 27 Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die Patienten bei denen eine Koronarangiographie erfolgte (n=378), wurden in vier Subgruppen unterteilt: 1. Keine Veränderungen (n=120), 2. Asymptomatische Stenose <50% (n=114), 3. Asymptomatische Stenose \geq 50% (n=81) 4. Bekannte KHK (n=63). Innerhalb dieser Subgruppen lag durchschnittlich in 21,2% der Fälle eine Form der Koronararterienerkrankung als Risikofaktor vor. Bei Betrachtung der Patienten der Subgruppen zwei bis vier stellen vor allem die Risikofaktoren arterielle Hypertonie (Durchschnitt 92%), das männliche Geschlecht (Durchschnitt 80,3%), eine Dyslipidämie (Durchschnitt 53,3%) und ein Nikotinkonsum (Durchschnitt 40,3%) Risikofaktoren mit großen Schnittmengen dar (30).

Die Kernaussage dieser Arbeit ist, dass Patienten ohne bekannte KHK und mit einem nicht tödlich verlaufenden Insult eine hohe Rate an asymptomatischen Koronarstenosen aufweisen. Die Krankheitshäufigkeit für eine asymptomatische Koronarstenose ist bei Vorliegen eines Plaques in der Arteria carotis und/oder in der Arteria femoralis deutlich höher (30).

Bei Patienten mit einer akuten zerebralen Ischämie werden häufig Hinweise auf eine myokardiale Ischämie oder einen Myokardschaden gefunden. In der wissenschaftlichen Arbeit von Kerr et al. wurde eine systematische Überprüfung einer Vielzahl von Studien durchgeführt, die sich mit der Evaluation des kardialen Biomarkers Troponin bei Patienten mit einer akuten zerebralen Ischämie beschäftigten. Das Ergebnis dieser Überprüfung zeigte dass bei bis zu einem von fünf Patienten ein erhöhter Troponinspiegel vorliegt und ein erhöhter Troponinspiegel mit einem erhöhten Risiko für das Versterben der Patienten assoziiert ist (46).

Die Troponinerhöhung bei Patienten mit einer akuten zerebralen Ischämie kann unter anderem auch aufgrund einer neurogen verursachten Stresssituation des Herzens bedingt sein. In den Arbeiten von Barber et al. und Jespersen et al. wird darüber berichtet, dass ein akutes zerebrovaskuläres Ereignis zu einer Stimulation des sympathoadrenergen Systems führt, woraus sich erhöhte Katecholaminspiegel im Serum resultieren. Diese erhöhten Katecholaminspiegel sind mit erhöhten Troponinspiegeln assoziiert und gehen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher (33, 34).

Ob die Troponinerhöhung einer akuten Myokardischämie, einem katecholaminerg induziertem Myokardschaden oder einem Epiphänomen unklarer Ätiologie entspricht ist zum derzeitigen Stand der Wissenschaft noch unbekannt. Gleichmaßen gibt es keine Daten oder Evidenz, wie man sinnvollerweise kardiologisch diagnostisch oder therapeutisch bei dieser Patientengruppe weiter vorgeht.

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Analyse ist die Etablierung einer sinnvollen weiterführenden kardiologischen Diagnostik und Therapie bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie und begleitenden myokardialen Ischämiezeichen. Hierzu erfolgt zunächst eine Charakterisierung des Patientenkollektivs und eine Risikoabschätzung in Bezug auf etablierte primäre und sekundäre Endpunkte. Desweiteren wird eine Evaluation von Sicherheit und Effektivität der Koronarangiographie bei diesem Patientenkollektiv vorgenommen.

Zur Beurteilung des Krankheitsstatus des Patientenkollektivs dieser retrospektiven Arbeit wurden die in dieser Analyse ermittelten Daten bezüglich der Risikofaktoren der Patienten mit Daten aus der Literatur verglichen. In der Arbeit von Wiviott et al. bezüglich TRITON-TIMI 38 (*Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38*) detektierte man sowohl bei der Prasugrel- als auch bei der Clopidogrelgruppe in 64% eine arterielle Hypertonie, in 23% einen Diabetes mellitus, in 56% eine Hypercholesterolämie und in 38% einen aktuellen Nikotinkonsum als Risikofaktoren (47). In der PLATO (*PLATelet inhibition and patient Outcomes*) Studie von James et al. hatten in der Patientengruppe, die eine geplante invasive Behandlungsoption erhielt, 62,9% eine arterielle Hypertonie, 23,2% einen Diabetes mellitus, 46,8% eine Dyslipidämie und 39,9% eine positive Anamnese bezüglich des Nikotinkonsums als Risikofaktoren. (48) Im Vergleich zu den Daten dieser beiden Arbeiten ist das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Risikofaktoren arterielle Hypertonie (95,2%) und Diabetes mellitus (34,6%) deutlich kränker. Die Risikofaktoren Dyslipidämie (48,1%) und aktueller Nikotinkonsum (39,4%) sind annähernd gleich. Vergleicht man die Daten der vorliegenden Arbeit jedoch mit einem Strokekollektiv wie mit den Daten aus der Arbeit von Amarenco et al. findet sich bezüglich des Risikofaktors arterielle Hypertonie kein so großen Unterschied mehr. Bei Amarenco et al. lag in 81,7% der Fälle eine arterielle Hypertonie als Risikofaktor vor (30). Bezüglich des Risikofaktors Diabetes mellitus ist das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit im Vergleich zum Strokekollektiv von Amarenco et al. ebenfalls kränker. Die Risikofaktoren Dyslipidämie und aktueller Nikotinkonsum sind auch hier annähernd gleich.

In der vorliegenden Arbeit fanden sich bei 15,4% (16/104) der erfassten Patienten eine TIA und 84,6% (88/104) einen Insult. Bezüglich der 88 Insultpatienten fanden sich unterschiedliche Ursachen für den Insult. Bei 42,1% (37/88) der Patienten lag ein kardioembolisches Geschehen als häufigste Ursache für einen Insult vor. Weitere Ursachen waren in 37,5% (33/88) arterio-arterielle Embolien aus arteriosklerotischen Veränderungen der großen hirnversorgenden Arterien (Makroangiopathie) und in 18,2% (16/88) arteriosklerotische Veränderungen kleiner Gefäße (Mikroangiopathie). In 2,3% (2/88) der Fälle waren die Insulte paraneoplastisch oder aufgrund einer Polyglobulie bedingt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf die Ursachen für einen akuten ischämischen Insult spiegeln im Groben die Einteilung im Sinne der TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) Klassifikation wieder welche Adams et al. in ihrer Arbeit aus dem Jahre 1993 publizierten (49).

Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit wurden in der Arbeit von Di Angelantonio et al. 330 Patienten mit einem akuten ischämischen Insult in die Studie eingeschlossen. Hier lagen in 24% der Fälle Erkrankungen der großen und in 8,2% Erkrankungen der kleinen Gefäße vor. Desweiteren fanden sich in 24,8% der Fälle eine kardioembolische und in 5,2% andere Ätiologien als Genese. Bei dem größten Anteil der Patienten, also in 37,8% der Fälle, waren die Ursachen für den akuten ischämischen Insult unbekannt (18).

In der Arbeit von Song et al. hatten von 416 Insultpatienten insgesamt gesehen 40,1% eine Atherosklerose großer Gefäße und in 20,4% lag ein Verschluss kleiner Gefäße vor. In 17,8% fand sich ein kardioembolisches Geschehen. In 19,7% waren die Ursachen unbekannt und in 2% fanden sich andere Ätiologien. Betrachtet man jedoch nur die Patienten mit erhöhten Serum-Troponinspiegeln (45/416), wiesen diese im Vergleich zu den Patienten ohne Troponinerhöhung in 44,4% eine kardioembolische Genese als häufigste Ursache für den Insult auf. Bei Patienten mit normalen Troponinwerten stand in 41,2% die Atherosklerose der großen Gefäße an erster Stelle der Ursachen (31).

Dieser Vergleich zeigt deutlich, dass bei Patienten mit einem akuten ischämischen Insult vor allem in Kombination mit nachgewiesenen erhöhten Troponinspiegeln eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für eine kardioembolische Genese vorliegt.

Die Patienten des Patientenkollektivs dieser retrospektiven Arbeit haben klinisch und/oder diagnostisch Hinweise auf eine Schädigung des Myokards. Diese stellen sich in Form von kardialen Symptomen, Veränderungen im Elektrokardiogramm (ST-Hebung, ST-Senkung, T-Negativierung, Linksschenkelblock (LSB)) und/oder in Form von positiven Werten des kardialen Troponin T dar. Aufgrund der bisher noch unklaren weiteren kardiologischen Diagnostik und Therapie und aufgrund der vorliegenden Risikofaktoren der Patienten wurde bei diesen Patienten gemäß der Leitlinie „Diagnostische Herzkatheteruntersuchung“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, die allerdings die akute zerebrale Ischämie nicht berücksichtigt, eine Koronarangiographie gegebenenfalls mit PCI durchgeführt (50).

Innerhalb des Patientenkollektivs dieser Arbeit hatten bereits vor der Durchführung der Koronarangiographie in PCI-Bereitschaft 22,1% (23/104) eine bekannte KHK. In 77,9% (81/104) der Fälle war eine KHK zu diesem Zeitpunkt noch unbekannt. Nach der Durchführung der Koronarangiographie in PCI-Bereitschaft konnte in 24% (25/104) der Fälle eine KHK ausgeschlossen werden und bei 76% (79/104) der Patienten wurde eine KHK detektiert. Darunter waren 56,7% (59/104) interventionsbedürftig und 19,2% (20/104) nicht interventionsbedürftig. Bei den interventionsbedürftigen KHK-Befunden wurde in 51% (53/104) der Fälle eine PCI durchgeführt und bei 5,8% (6/104) war eine operative Behandlung notwendig. Bezüglich des laborchemischen Wertes Troponin T hatten 67,3% (70/104) der Patienten erhöhte und 32,7% (34/104) normale Troponinwerte. Von den Troponin positiven Patienten wiesen 78,6% (55/70) und von den Troponin negativen Patienten 70,6% (24/34) eine KHK auf. Somit lässt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen erhöhten Troponinwerten und einer vorliegenden KHK

bei dieser Patientengruppe feststellen. Aber auch Patienten mit normalen Troponinwerten weisen eine deutlich erhöhte Krankheitshäufigkeit für eine KHK auf. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Insultpatienten sowohl mit erhöhten als auch mit normalen Troponinwerten eine erhöhte kardiale Morbidität aufweisen.

Dies ist vergleichbar mit der Kernaussage aus der Arbeit von Amarenco et al.. Amarenco et al. kommen aufgrund Ihrer Ergebnisse zu dem Schluss, dass Patienten ohne bekannter KHK und mit einem nicht tödlich verlaufendem Insult eine hohe Rate an asymptomatischen Koronarstenosen aufweisen (30).

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Troponin T und der neurologischen Diagnose zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass Patienten mit einem Insult im Vergleich zu Patienten mit einer TIA mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ häufiger erhöhte Troponinwerte aufweisen. Auch bei Troponin negative Patienten findet man mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ häufiger einen Insult anstatt einer TIA.

Im Hinblick auf primäre und sekundäre Endpunkte zeigten sich bei Patienten ohne Intervention in 26,7% (12/45) der Fälle primäre und in 4,4% (2/45) sekundäre Endpunkte. Im Vergleich dazu finden sich bei Patienten mit einer PCI nur geringfügig mehr primäre und sekundäre Endpunkte. In 30,2% (16/53) traten primäre und in 7,6% (4/53) sekundäre Endpunkte auf. Bei den Patienten mit ACB-OP (5,8%; 6/104) tritt in 16,7% (1/6) ein primärer Endpunkt auf. Sekundäre Endpunkte finden sich bei diesen Patienten nicht. Die statistischen Auswertung der Daten ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Intervention im Hinblick auf primäre und sekundäre Endpunkte. Mit einer Signifikanz von $p=0,908$ für die primären Endpunkte und einer Signifikanz von $p=0,673$ für die sekundären Endpunkte weisen Patienten mit oder ohne Intervention somit annähernd gleich häufig primäre und sekundäre Endpunkte auf. Aufgrund dieser Daten kann man die Durchführung der Koronarangiographie mit PCI bei Patienten mit einer akuten zerebralen Ischämie und begleitenden myokardialen Ischämiezeichen als durchführbar ansehen.

Über die prognostische Bedeutung des kardialen Biomarkers Troponin T bei Patienten mit einer akuten zerebralen Ischämie findet man Daten in mehreren Literaturangaben. In der Arbeit von Di Angelantonio et al. sind erhöhte Troponinspiegel mit einer erhöhten Sterblichkeit bereits im Krankenhaus assoziiert. Insgesamt verstarben in dieser Studie 19,7% (65/330) der Patienten, wovon 41 Patienten im Krankenhaus und 24 Patienten nach der Entlassung innerhalb eines Follow up-Zeitraumes von 6 Monaten verstarben. Von den 41 Patienten verstarben 14 aufgrund einer kardialen Ursache. Darunter fanden sich acht Patienten mit einem Myokardinfarkt, fünf Patienten mit einer Herzinsuffizienz und ein Patient mit einem plötzlichen Herztod als Todesursache. Die Kernaussage dieser Arbeit ist, dass erhöhte Troponinwerte am besten als prognostische Vorhersagewerte für die Mortalität von Patienten mit einem akuten ischämischen Insult geeignet sind (18).

James et al. zeigen dass eine erhöhte Troponin T Konzentration im Serum ein wichtiger Vorhersagewert für den Tod nach einer akuten zerebralen Ischämie darstellt und mit einer dreifach erhöhten Sterblichkeit einhergeht (19).

Auch Jensen et al. beschäftigten sich mit der Häufigkeit und Bedeutung von Troponin T Erhöhungen im Falle der akuten zerebralen Ischämie. Laut Jensen et al. sollten erhöhte Troponin T Konzentrationen genutzt werden um Patienten, die ein erhöhtes Risiko haben innerhalb von 2 Jahren nach der akuten zerebralen Ischämie zu versterben, zu detektieren (51).

Auch in der vorliegenden Arbeit kann anhand der Ergebnisse darauf geschlossen werden dass der kardiale Biomarker Troponin T prognoserelevant ist. Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv weisen die Troponin positiven Patienten mehr als doppelt so häufig eines der primären oder sekundären Endpunkte auf als Troponin negative Patienten. Primäre Endpunkte findet man in 30% (21/70) der Troponin positiven Patienten und in 11,5% (8/34) der Troponin negativen Patienten. Sekundäre Endpunkte bei Troponin positiven Patienten in 5,7% (4/70) und bei Troponin negativen Patienten in 2,9% (2/34) der Fälle. Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Troponin positiven und Troponin

negativen Patienten hinsichtlich der primären Endpunkte. Troponin positive Patienten wiesen mit einer Signifikanz von $p=0,002$ deutlich mehr primäre Endpunkte und somit eine schlechtere Prognose auf als Troponin negative Patienten. Im Bezug auf die sekundären Endpunkte gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Hier weisen sowohl Troponin positive Patienten als auch Troponin negative Patienten mit einer Signifikanz von $p=0,740$ gleich häufig sekundäre Endpunkte auf.

In der Arbeit von Wiviott et al. findet man nach einem Follow up Zeitraum von 15 Monaten in 12,1% einen primären Endpunkt (Tod bedingt durch eine kardiovaskuläre Ursache, nichttödlicher MI oder nichttödlicher Insult) bei der ACS-Patientengruppe, die nach PCI mit Clopidogrel behandelt wurde. Darunter fanden sich in 2,4% Todesfälle kardiovaskulärer Ursache und in 3,2% Todesfälle anderer Genese (47). In der PLATO-Studie von James et al. lag die Inzidenz der primären Endpunkte nach dem Follow up von 12 Monaten bei der Clopidogrelgruppe ohne PCI bei 14,3% und bei der Clopidogrelgruppe mit PCI bei ca. 11%. Die Gesamtmortalität liegt auch hier bei der Clopidogrelgruppe mit PCI bei ca. 5% (48).

Im Vergleich dazu fanden sich in der vorliegenden Arbeit nach einem Follow up Zeitraum von 12 Monaten deutlich mehr primäre Endpunkte und zwar in 30,9% (29/94). Hiervon ist vor allem der primäre Endpunkt „Tod“ mit seinen 22,3% (21/94) ausschlaggebend. Es verstarben 1,9% (2/104) der Troponin negativen Patienten und im Vergleich dazu verstarben fast um das 10-fache mehr Troponin positive Patienten (18,3% (19/104)). Ein erhöhtes Troponin bedeutet in der vorliegenden Arbeit somit ein schlechteres Outcome der Patienten mit einer akuten zerebralen Ischämie und begleitenden myokardialen Ischämiezeichen.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Troponin positiven und negativen Patienten hinsichtlich der Überlebenschance in Abhängigkeit von cTnT hs festgestellt werden. Die 1-Jahres-Überlebenschance liegt für Troponin negative Patienten bei

94% und für Troponin positive Patienten bei 71%. Somit haben Troponin positive Patienten ein 0,23-fach höheres absolutes Risiko zu versterben.

Diese Zahlen verdeutlichen dass ein Patientenkollektiv mit einer akuten zerebralen Ischämie und gleichzeitigen Zeichen der akuten Myokardischämie eine hohe Gesamtmortalität aufweist.

5 Schlussfolgerung

Die Koronarangiographie mit oder ohne Koronarintervention bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie und begleitenden myokardialen Ischämiezeichen ist nach Auswertung der primären und sekundären Endpunkte sicher durchführbar. Eine koronare Revaskularisation führt zu keinem signifikanten Anstieg der primären und sekundären Endpunkte. Bei dem Patientenkollektiv dieser retrospektiven Datenanalyse handelt es sich um ein Hochrisikokollektiv mit einer Mortalität von 22,3%. Die zu Beginn der vorliegenden Arbeit formulierten Hypothesen werden somit bestätigt.

Bei Patienten mit einem ischämischen neurologischen Ereignis kann eine Myokardischämie nur durch die Messung des hochsensitiven kardialen Troponin T zuverlässig detektiert werden. Anamnestische Parameter und das 12-Kanal-EKG alleine detektieren eine bestehende Myokardischämie nicht zuverlässig und erfordern diesbezüglich eine weiterführende Diagnostik.

Die Erhöhung des hochsensitiven kardialen Troponin T, als einziger untersuchter Parameter, weist eine signifikante prognostische Relevanz auf.

Zukünftige prospektiv angelegte Studien müssen analysieren welche Therapieoptionen mortalitätsrelevant sein können.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Daubert MA, Jeremias A: **The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings.** *Vascular Health and Risk Management* **2010**, 6: 691–699.
2. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, Goldberg RJ, Hand MM, Jaffe AS, Julian DG, Levy D, Manolio T, Mendis S, Mensah G, Pajak A, Prineas RJ, Reddy KS, Roger VL, Rosamond WD, Shahar E, Sharrett AR, Sorlie P, Tunstall-Pedoe H: **Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute.** *Circulation* **2003**, 108: 2543–2549.
3. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP: **Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction.** *Journal of the American College of Cardiology* **2000**, 36: 959–969.
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD: **Universal definition of myocardial infarction.** *Journal of the American College of Cardiology* **2007**, 50: 2173–2195.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD : **Third universal definition of myocardial infarction.** *Journal of the American College of Cardiology* **2012**, 60: 1581–1598.

-
6. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC, Jacobs AK, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B: **ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine.** *Circulation* **2007**, 116: e148–304.
 7. O'Donnell CJ, Elosua R: **Cardiovascular Risk Factor. Insights From Framingham Study.** *Revista Espanola Cardiologia* **2008**, 61: 299-310
 8. Libby P: **Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes.** *Circulation* **2001**, 104: 365–372.
 9. Hansson GK: **Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease.** *The New England Journal of Medicine* **2005**, 352: 1685-1695
 10. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van't Hof A, Widimsky P, Zahger D: **ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.** *European Heart Journal* **2012**, 33: 2569–2619.

11. Hamm CW, Bassand J, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Sousa Uva M, Storey RF, Wijns W, Zahger D: **ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation.** *European Heart Journal* **2011**, 32: 2999–3054.
12. Babuin L, Jaffe AS: **Troponin: The Biomarker of Choice for the Detection of Cardiac Injury.** *CMAJ* **2005**, 173: 1191–1202.
13. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H: **Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease.** *European Heart Journal* **2011**, 32: 404–411.
14. Jeremias A, Gibson CM: **Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded.** *Annals of Internal Medicine* **2005**, 142: 786–791.
15. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS: **Biomarkers in Acute Cardiac Disease.** *Journal of the American College of Cardiology* **2006**, 48: 1–11.
16. Freda BJ, Tang WHW, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS: **Cardiac Troponins in Renal Insufficiency.** *Journal of the American College of Cardiology* **2002**, 40: 2065–2071.
17. Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH: **Increases of Cardiac Troponin in Conditions other than Acute Coronary Syndrome and Heart Failure.** *Clinical Chemistry* **2009**, 55: 2098–2112.

-
18. Di Angelantonio E, Fiorelli M, Toni D, Sacchetti ML, Lorenzano S, Falcou A, Ciarla MV, Suppa M, Bonanni L, Bertazzoni G, Aguglia F, Argentino C: **Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischaemic stroke.** *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* **2005**, 76: 76–81.
 19. James P, Ellis CJ, Whitlock RM, McNeil AR, Henley J, Anderson NE: **Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study.** *BMJ* **2000**, 320: 1502–1504.
 20. Christensen H, Johannesen HH, Christensen AF, Bendtzen K, Boysen G : **Serum cardiac troponin I in acute stroke is related to serum cortisol and TNF-alpha.** *Cerebrovascular Diseases* **2004**, 18: 194–199.
 21. Král M, Sanák D, Veverka T, Hutyra M, Vindis D, Kuncarová A, Bártková A, Dornák T, Svábová M, Kubícková V, Zapletalová J, Herzig R, Skoloudík D: **Troponin T in Acute Ischemic Stroke.** *The American Journal of Cardiology* **2013**, 112: 117–121
 22. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP: **Mechanisms of ischemic brain damage.** *Neuropharmacology* **2008**, 55: 310–318.
 23. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D: **Relation Between the Metabolic Syndrome and Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Prospective Cohort Study in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease.** *Stroke* **2005**, 36: 1366–1371.
 24. Kirschner HS: **Differentiating ischemic stroke subtypes: Risk factors and secondary prevention.** *Journal of the Neurological Sciences* **2009**, 279: 1–8.

-
25. Maruyama K, Uchiyama S, Iwata M: **Metabolic Syndrome and its Components as Risk Factors for First-Ever Acute Ischemic Noncardioembolic Stroke.** *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* **2009**, 18: 173–177.
 26. Brouns R, De Deyn PP: **The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke.** *Clinical Neurology and Neurosurgery* **2009**, 111: 483–495.
 27. **Leitlinie - Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls.** *Deutsche Gesellschaft für Neurologie und Deutsche Schlaganfallgesellschaft* **2008**
 28. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EFM: **Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke: a Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology Affirms the Value of This Guideline as an Educational Tool for Neurologists.** *Stroke* **2007**, 38: 1655–1711.
 29. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ (Buddy), Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas Howard: **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: 870-947.

-
30. Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, Durocq G, Juliard J, Feldman L, Cabrejo L, Meseguer E, Guidoux C, Adraï V, Ratani S, Kusmieriek J, Lapergue B, Klein IF, Gongora-Rivera F, Jaramillo A, Mazighi M, Touboul P, Steg PG: **Prevalence of coronary atherosclerosis in patients with cerebral infarction.** *Stroke* **2011**, 42: 22–29.
 31. Song H, Back J, Jin D, Chung P, Moon H, Suh B, Kim Y, Kim BM, Woo HY, Lee YT, Park K: **Cardiac troponin T elevation after stroke: relationships between elevated serum troponin T, stroke location, and prognosis.** *Journal of Clinical Neurology* **2008**, 4: 75–83.
 32. Jensen JK, Atar D, Mickley H: **Mechanism of Troponin Elevations in Patients With Acute Ischemic Stroke.** *The American Journal of Cardiology* **2007**, 99: 867–870.
 33. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ: **Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke.** *Cerebrovascular Diseases* **2007**, 23: 260–266.
 34. Jespersen CM, Fischer Hansen J: **Myocardial stress in patients with acute cerebrovascular events.** *Cardiology* **2008** 110: 123–128.
 35. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Melinosky C, Arsava EM, Ayata C, Zhu M, Schwamm LH, Sorensen AG: **Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury.** *Neurology* **2006**, 66: 1325–1329.
 36. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC : **Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation.** *Neurology* **1992**, 42: 1727–1732.

-
37. Smith KE, Hachinski VC, Gibson CJ, Ciriello J: **Changes in plasma catecholamine levels after insula damage in experimental stroke.** *Brain Research* **1986**, 375: 182–185.
 38. Hachinski VC, Smith KE, Silver MD, Gibson CJ, Ciriello J : **Acute myocardial and plasma catecholamine changes in experimental stroke.** *Stroke* **1986**, 17: 387–390.
 39. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G 4th.: **Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte.** *Circulation* **1992**, 85: 790–804.
 40. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C: **Cardiac Autonomic Derangement and Arrhythmias in Right-sided Stroke With Insular Involvement.** *Stroke* **2004**, 35: 2094–2098.
 41. Roche Diagnostics GmbH: **Troponin T hs (hoch sensitiv).** Elecsys und cobas e Geräte, Version 4, **2011-02**
 42. Lapp H, Krakau I: **Das Herzkatheterbuch – Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken.** 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, *Thieme Verlag* **2009**
 43. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB 3rd, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters WL Jr.: **Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty).** *Circulation* **1988**, 78: 486–502.

-
44. Braunwald E, Sabatine MS: **The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group Experience.** *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **2012**,144: 762–770.
 45. World Health Organization: **The global burden of disease 2004 update.** Geneva, *World Health Organization* **2008**
 46. Kerr G, Ray G, Wu O, Stott DJ, Langhorne P: **Elevated troponin after stroke: a systematic review.** *Cerebrovascular Diseases* **2009**, 28: 220–226.
 47. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzylo W, Gottlieb S, Neumann F, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM: **Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.** *The New England journal of medicine* **2007**, 357: 2001–2015.
 48. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, Katus H, Morais J, Steg G, Storey RF, Stevens S, Wallentin L, Harrington RA: **Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial.** *BMJ* **2011**, 342: d3527.
 49. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE: **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: 35–41.
 50. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W, Voelker W: **Leitlinie - Diagnostische Herzkatheteruntersuchung.** *Clinical Research in Cardiology* **2008**, 97: 475–512.

51. Jensen JK, Kristensen SR, Bak S, Atar D, Flemming Hoiland-Carlsen P, Mickley H: **Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke.** *The American Journal of Cardiology* **2007**, 99: 108–112.

Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. M. Kelm, Direktor der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. T. Zeus und Frau Dr. med. U. Ketterer sowohl für die jahrelange herzliche Betreuung als auch für die konstruktiven Hinweise bei der Erstellung dieser Arbeit.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift