



Newsletter Kompetenznetz Schlaganfall

Nr. 23 | September 2018

www.kompetenznetz-schlaganfall.de

Grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,

wir freuen uns, Ihnen die aktuelle Ausgabe des Newsletters überreichen zu dürfen.

Lange Zeit wurde die Bedeutung des Zusammenspiels von Herz und Hirn unterschätzt. Neue Erkenntnisse auf diesem äußerst spannenden Forschungsgebiet werden sich nicht zuletzt auch auf die Prävention und Behandlung des Schlaganfalls auswirken.

Max Hilz erläutert in seinem Schwerpunktartikel, welche Störungen des zentralen autonomen Nervensystems nach Schlaganfall auftreten und wie diese den Krankheitsverlauf beeinflussen können. Ob sich die Messung autonomer Parameter

für eine präventive Risikoabschätzung eignet, wird ebenfalls erörtert. Doch auch bei Gesunden gibt es interessante Zusammenhänge zu beobachten, wie Michael Gaebler in seinem Beitrag über Herz-Hirn Interaktionen und Kognition darlegt, so scheinen z. Bsp. kardiale Signale daran mitzuwirken, dass gewisse Umgebungsreize hervorgehoben oder unterdrückt werden. Als erstes stellt Leonie Lampe neue Ergebnisse aus Bildgebungsstudien vor, in denen Verteilungsmuster von Marklagerläsionen für unterschiedliche Risikofaktoren des Schlaganfalls analysiert werden.

Gerne möchten wir Sie zu unserem 9. Prophylaxe-Seminar am 24. November 2018 nach Berlin einladen. Das Programm

mit Anmeldeformular liegt dem Newsletter bei. Aktuelle Informationen finden Sie auch auf der Internetseite des KNS: www.kompetenznetz-schlaganfall.de.

Wir hoffen, dass wir Sie bei der Lektüre des Newsletters mit interessanten Neuigkeiten überraschen konnten. Für Hinweise, Kommentare und Kritik sind wir wie stets dankbar. Wir freuen uns, Sie im November in Berlin zu begrüßen.

Prof. Dr. Arno Villringer
Koordinator des
Kompetenznetzes

Prävention und Bildung

Marklagerläsionen: Können wir von der Verteilung auf die Risikofaktoren schließen?

Marklagerläsionen – in der Literatur üblicherweise als “white matter hyperintensities” bezeichnet – finden sich bei bis zu 95% der älteren Patienten auf T2-gewichteten kernspintomografischen Aufnahmen. Abgesehen von spezifischen Erkrankungen, die die weiße Substanz betreffen (Bsp. Multiple Sklerose), handelt es sich dabei in der Regel um “altersbedingte Veränderungen”. Die pathologische Wertung ist abhängig von Ausmaß, Kenntnis potentieller Ursachen, sowie in

gewissem Maße von neuroradiologischer Subjektivität. Einerseits wird eine geringe Anzahl sogenannter “unspezifischer” Marklagerläsionen oft als Reflektion eines normalen Alterungsprozesses betrachtet. Andererseits spiegeln Marklagerläsionen insbesondere bei älteren Patienten mikroangiopathische Veränderungen wider. Als hauptverantwortlich dafür gelten die bekannten zerebrovaskulären Risikofaktoren, insbesondere arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, sowie Adipositas. Die genauen Entstehungsmechanismen für Marklagerläsionen sind bislang allerdings nicht komplett verstanden. Eine mögliche Ursache ist die

zerebrale Gefäßschädigung, die als Folge verschiedener Risikofaktoren zu chronisch hypoperfundiertem Gewebe sowie zu akuten/subakuten Mikroverschlüssen führt. Darüber hinaus gelten Marklagerläsionen als MRT-morphologisches Korrelat und Residuum spezifischer Prozesse der weißen Substanz z.B. Entzündung. Unabhängig von den zugrundeliegenden Pathomechanismen – die disruptiven Eigenschaften von Marklagerläsionen sind unumstritten. Sie führen zu einer Reduktion der strukturellen Konnektivität im Gehirn. Klinisch stehen dabei kognitive Defizite im Vordergrund, wobei die klinische Ausprägung individuell sehr stark variiert. In ausgeprägten

Fällen kognitiver Defizite spricht man von einer "vaskulären Demenz", wohingegen manche Patienten ein erhebliches Ausmaß an Läsionslast kognitiv zu kompensieren scheinen. Insgesamt besteht eine Korrelation zwischen Läsionslast und der kognitiven Einschränkung. Darüber hinaus lassen sich Einschränkungen spezifischer kognitiver Domänen in Abhängigkeit von der Lokalisation der Marklagerläsionen beobachten. Eine hohe Läsionslast im frontalen Marklager wurde zum Beispiel mit exekutiven Defiziten verknüpft.

Die örtliche Verteilung der Läsionen hat allerdings nicht nur Relevanz für unterschiedliche kognitive Domänen, es gibt auch Hinweise, dass verschiedene Risikofaktoren zu unterschiedlichen Läsionsmustern führen. In einer eigenen Studie wurden die Verteilungsmuster von Marklagerläsionen für unterschiedliche Risikofaktoren analysiert. Während der

systolische Blutdruck mit periventrikulären Marklagerveränderungen assoziiert war, fanden sich Adipositas-assoziierte Läsionen im tiefen Marklager jeweils unabhängig von Alter, Geschlecht und weiteren Kovariaten (Abb. 1). Adipositas-assoziierte Läsionen im tiefen Marklager fanden wir vor allem für den Taille-Hüft-Quotienten, wobei auch der Body-Mass-Index zu einem geringeren Maße mit den Marklagerläsionen im tiefen Marklager assoziiert war. Für HbA1c, als Marker für den Blutzucker, fanden wir keine signifikanten Muster. Interessant sind hierbei die unterschiedlichen Verteilungsmuster für Adipositas und systolischen Blutdruck.

Vorläufige Mediationsanalysen suggerieren, dass die Adipositas-assoziierten Marklagerläsionen teilweise durch Entzündungsmarker erklärt werden können. Das spräche für eine, durch entzündliche Prozesse gesteigerte, Vulnerabilität für Marklagerläsionen im tiefen Marklager.

Zusammenfassend gibt es Hinweise, dass aus der Topographie der Marklagerläsionen Informationen über die Ätiologie entnommen werden können. Adipositas scheint insbesondere mit tiefen Marklagerläsionen assoziiert zu sein. Weitere Studien sind notwendig, um potentielle Pathomechanismen zu entschlüsseln. (Literatur bei der Verfasserin)



Weitere Informationen:

Dr. Leonie Lampe

E-Mail: lampe@cbs.mpg.de

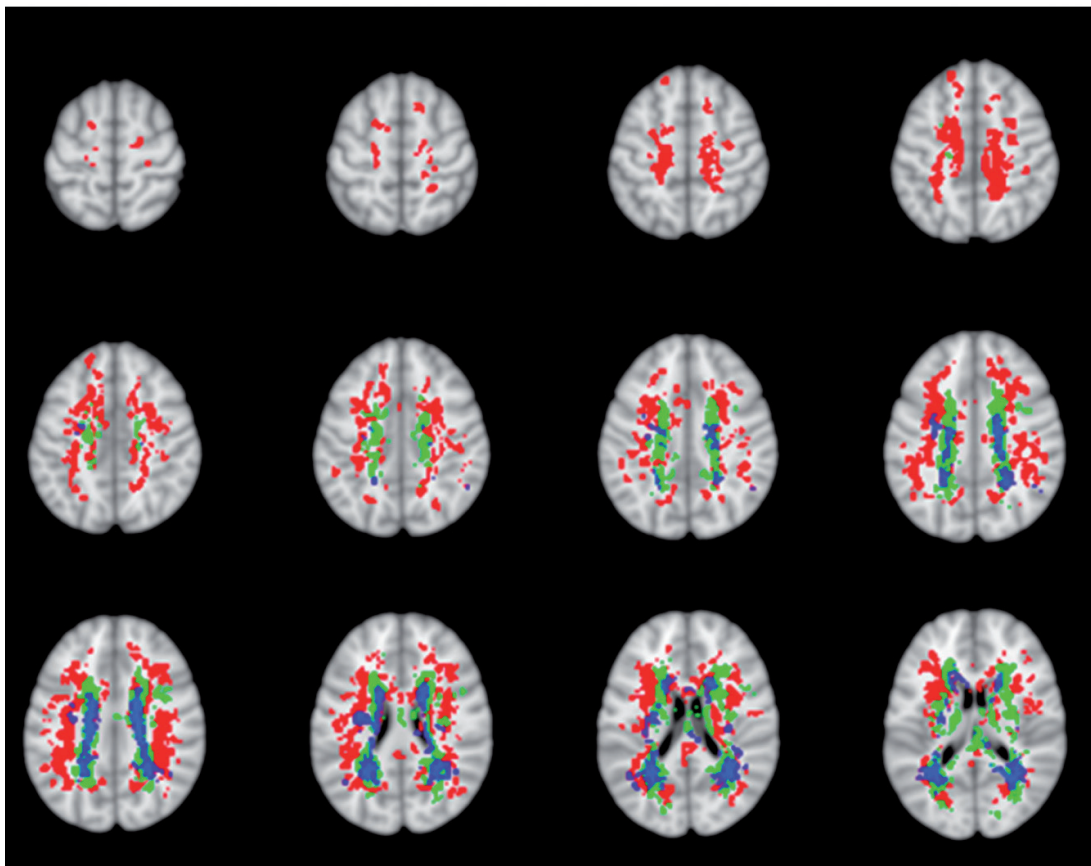


Abb. 1: Assoziationen zwischen White Matter Hyperintensities und: höherer systolischer Blutdruck in blau; höherem Taille-Hüft-Quotienten in rot; höherem Alter (hier als Quadratfunktion) in grün. Alle Analysen wurden jeweils FWE-korrigiert, $p < 0.05$ mit threshold free cluster enhancement (TFCE). Die Marklagerläsionen sind auf ein T1-gewichtetes standardisiertes MNI 125 Gehirn projiziert.

Pathophysiologie

Schlaganfall und das autonome Nervensystem

Das autonome Nervensystem reguliert die Funktion der meisten Organe und sichert eine schnelle Anpassung an momentane Erfordernisse. Zahlreiche Volkskrankheiten wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Arteriosklerose, Herzerkrankungen, wie absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern, akute und chronische Entzündungen, Alkoholmissbrauch, Rauchen oder sitzende Lebensweise, aber auch der normale Alterungsprozess gehen mit Veränderungen und Einschränkungen der Funktion des autonomen Nervensystems einher. All diese Krankheiten und Faktoren sind auch mit erhöhtem Schlaganfall-Risiko assoziiert. So empfehlen einige Autoren, die Funktion des autonomen Nervensystems für die Beurteilung eines erhöhten Schlaganfallrisikos mit heranzuziehen.

Beurteilung der Funktionsfähigkeit des autonomen Nervensystems

Am einfachsten gelänge dies durch eine etwa drei bis fünf Minuten andauernde, kontinuierliche Messung der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Aus den sogenannten Zeitreihen der Herzfrequenz oder der elektrokardiographischen RR-Intervalle und der mit jedem Pulsschlag gemessenen Blutdruckwerte lassen sich Schwankungen berechnen, die als Herzfrequenzvariabilität und als Blutdruckvariabilität bekannt sind. Die am besten bekannte physiologische Schwankung ist die vom Parasympathikus vermittelte respiratorische Sinusarrhythmie, also das Ansteigen der Herzfrequenz mit dem Einatmen und der Herzfrequenzabfall mit dem Ausatmen. Der Sympathikus verursacht ebenfalls Herzfrequenz- und Blutdruck-Schwankungen, die ungefähr alle 10 Sekunden auftreten und als M-Wellen bekannt sind. Die Analyse und Wichtigkeit dieser sympathisch und parasympathisch vermittelten Oszillationen von Herzfrequenz und Blutdruck kann im sogenannten „time domain“-Bereich und im „frequency domain“-Bereich, also mittels Spektralanalyse, erfolgen. Sie dient als Maß

der entsprechenden sympathischen oder parasympathischen Aktivität. Allerdings sind wesentliche Einschränkungen und Regeln bei entsprechenden Messungen zu beachten. Beispielsweise führt körperliche Anstrengung bekanntlich zur Zunahme sympathischer und Abnahme parasympathischer Aktivität. Die Bestimmung von Herzfrequenz- und Blutdruck-Variabilität zeigt aber unter körperlicher Anstrengung nur eine Abnahme aller Oszillationen, also eine Minderung der Herzfrequenz- und Blutdruck-Variabilität. Bei adäquater Sachkenntnis und Anwendung gibt die Methode aber wertvolle diagnostische Informationen.

Störungen des zentral autonomen Netzwerks nach Schlaganfall und Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf

Zahlreiche Studien zeigen nach einem Schlaganfall Störungen der autonomen Herzkreislauf-Modulation und der Empfindlichkeit des sogenannten Baroreflexes. Dabei ist aus umfangreichen Studien an Patienten mit Herzkreislauferkrankungen, wie Herzinfarkten, mit Diabetes mellitus oder nach Hirninfarkten oder Hirnblutungen belegt, dass Einschränkungen der autonomen Herzkreislauf-Modulation relative Erhöhungen der sympathischen Modulation, Erniedrigungen des parasympathischen Einflusses und auch Störungen der Baroreflex-Empfindlichkeit mit einer Verschlechterung der Prognose und erhöhten Mortalitätsraten einhergehen. In eigenen Untersuchungen konnten wir zeigen, dass die mittels NIHSS-Werten bestimmte Schwere des Schlaganfalls negativ mit der gesamten Modulationsfähigkeit des autonomen Nervensystems, also der Anpassungsfähigkeit an momentane Gegebenheiten, korreliert. Ebenso nimmt die Leistungsfähigkeit des – auf das kardiovaskuläre System protektiv wirkenden - Parasympathikus mit zunehmender Schwere des Schlaganfalls ab, während der eher schädliche Einfluss des Sympathikus relativ zunimmt. Für Neurologen, die Patienten mit akutem Schlaganfall behandeln, kann daher als Faustregel gelten, dass Patienten mit schwererem

Schlaganfall stärker durch autonome Regulationsstörungen gefährdet sind und dass insbesondere sekundäre klinische Verschlechterungen des akuten Schlaganfalls auch als Hinweis auf drohende autonome Entgleisungen gewertet werden sollten.

Unabhängig von der Schwere des Schlaganfalls kommt der Lokalisation der Läsionen besondere Bedeutung für sekundäre autonome Störungen zu. Bereits 1991 zeigten Oppenheimer et al., dass Läsionen im Inselbereich mit einem hohen Risiko kardialer Komplikationen wie Rhythmusstörungen, kardialen Myozytolyse oder Myokard-Einblutungen und Erregungsrückbildungsstörungen einhergehen können. Verschiedene Gruppen zeigten enge Assoziationen zwischen insulären Hirninfarkten und wenige Tage später auftretenden Myokardinfarkten. Auch die Entwicklung des sogenannten Takotsubo-Syndroms mit Ballonierung der Herzspitze und Einengung der Herzbasis und damit gestörter Auswurfleistung scheint besonders nach Hirninfarkten, die die Inselregion mitbetreffen, aufzutreten. Das Syndrom geht mit neurologischer Verschlechterung, ungünstigerem Krankheitsverlauf und erhöhter Mortalität der Schlaganfallpatienten einher.

Auch plötzliche Todesfälle treten nach Hirninfarkten gehäuft auf, wenn die Inselregion mitbetroffen ist. Dabei scheint die Hemisphären-spezifische Dominanz von sympathischer und parasympathischer Modulation des Herzkreislaufsystems besondere Bedeutung zu haben. Tokgö-zoglu et al. beobachteten, dass plötzliche Todesfälle insbesondere nach Schlaganfällen mit Schädigung der rechten Inselregion auftraten und dass bei diesen Patienten die Herzratenvariabilität besonders beeinträchtigt war. In eigenen Untersuchungen konnten wir zeigen, dass die sympathische Modulation eher von der rechten, die parasympathische Modulation dagegen eher von der linken Hemisphäre ausgeht. Allerdings treten autonome Störungen nicht nur nach Schlaganfällen mit Beteiligung der Inselregion auf. Rincon und Mitarbeiter zeigten im Rahmen der

Northern Manhattan Stroke Study 2008, dass Patienten nach Hirninfarkt auch dann ein langfristig erhöhtes Mortalitätsrisiko haben, wenn der Infarkt mit frontalen, temporalen oder parietalen Läsionen einhergeht. Insbesondere im Temporallappen und im Frontalhirn findet wiederum wesentliche zentral autonome Modulation statt.

Messung kardiovaskulär-autonomer Funktion auf Stroke Units

Daher wäre es wünschenswert, wenn die moderne Schlaganfallversorgung auf Stroke Units auch die kardiovaskulär-autonome Modulation als wichtigen Parameter der Verlaufskontrolle und Prognose der Patienten miteinbringen würde. Die technischen Voraussetzungen sind mit bestehenden Monitor-Systemen und einer vergleichsweise geringen Erweiterung der Soft- und Hardware einfach zu bewerkstelligen. Die Standardisierung der Messungen und die Bewertung der gemessenen Parameter sind relativ schnell zu erlernen. Die Therapie der Patienten und das Risiko sekundärer kardiovaskulärer Komplika-



Abb. 1: Rückatmung mittels „Closed-loop“-System zur Überprüfung der kardiovaskulären Antworten auf progressive Hypoxie oder Hyperkapnie.

tionen ließen sich so langfristig sicher weiter verbessern bzw. reduzieren.

Präventive Abschätzung des Schlaganfallrisikos anhand autonomer Parameter – eine anzustrebende Zielsetzung

Doch eignet sich die Messung autonomer Parameter auch, um das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, besser einschätzen zu können? Ausreichende prospektive Daten bestehen hierzu noch nicht. Doch weisen Einschränkungen der kardiovaskulär-autonomen Modulation bei allen bekannten Erkrankungen und Lebensweisen, die als Schlaganfall-Risikofaktoren gelten, wie oben ausgeführt darauf hin, dass Einschränkungen der autonomen Modulation allgemein mit einem erhöhten Schlaganfall-Risiko assoziiert sind.

So wären multizentrische prospektive Studien wünschenswert, um Datenprofile zu erstellen, die definieren, wie Parameter bzw.-Messwerte mit Schlaganfall-Gefährdung assoziiert sind.

Prophylaktische Maßnahmen zur Verbesserung der autonomen kardiovaskulären Modulation



Abb. 2: Kontinuierliche Aufzeichnung der Antworten der Herzfrequenz, des fortlaufend registrierten Blutdrucks, der Atmung, Hautdurchblutung, der zerebralen Blutflußgeschwindigkeit während sinusoidaler Barorezeptor-Stimulation.

Was aber kann der einzelne Patient tun, dessen autonome Parameter bereits unter Ruhebedingungen Zeichen deutlicher Einschränkung der kardiovaskulären Modulation zeigen? Wie kann er neben Veränderungen gefährdender Lebensweisen, also etwa Schlafmangel, sitzender Lebens- und Arbeitsstil, Rauchen, übermäßigem Alkoholkonsum, und Therapieoptimierung der oben erwähnten gefährdenden Grundkrankheiten seine autonome Modulation verbessern?

Einige Studien weisen darauf hin, dass Ausdauertraining zu einer Zunahme parasympathischer Aktivität und Verbesserung der autonomen Gesamtmodulation führen kann. Wesentlich scheint auch, alle biologischen und psychischen „Stressoren“ zu reduzieren. In eigenen, noch unveröffentlichten Studien konnten wir zeigen, dass Entspannungstraining wie etwa autogenes Training die ungünstigen Effekte von antizipatorischem Stress auf das autonome Nervensystem deutlich abschwächen kann. Daher scheinen einfache Lebensweisheiten wie ausreichender und regelmäßiger Schlaf, genügend Bewegung und körperliches Training sowie regelmäßige Entspannungsübungen geeignete Maßnahmen zu sein, um die autonome Modulation des Herz-Kreislaufsystems zu verbessern und damit das zerebrovaskuläre System besser zu schützen. Diese Erfolge lassen sich dann auch einfach durch Messungen der kardiovaskulären Modulation eines jeden einzelnen Patienten verifizieren. ([Literatur beim Verfasser](#))



Weitere Informationen:

Prof. Dr. Max Hilz

E-Mail:

Max.Hilz@uk-erlangen.de

Mitteilungen aus der Industrie

Dabigatran und Idarucizumab: seit zwei Jahren der neue Sicherheitsstandard in der oralen Antikoagulation

Dabigatran (Pradaxa®) hat in der Klasse der NOAKs seit seiner Zulassung sein vorteilhaftes Sicherheitsprofil vor Zulassungsbehörden, in zahlreichen Studien und im klinischen Alltag unter Beweis gestellt. Zuletzt haben die aktuellen kardiologischen europäischen EHRA-Empfehlungen Pradaxa® aufgrund der Ergebnisse der RE-DUAL PCI Studie¹ derzeit als bevorzugte Substanz bei der Frage der Kombination mit Plättchenhemmern hervorgehoben.²

Seit nunmehr zwei Jahren wird das bereits hohe Sicherheitsprofil von Pradaxa® durch das spezifische Antidot Idarucizumab (Praxbind®) ergänzt. In der REVERSE-AD Studie³ wurde der Einsatz von Praxbind® in zwei klinisch relevanten Konstellationen an 503 Patienten untersucht:

1. bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen
2. bei lebensbedrohlichen/nicht beherrschbaren Blutungen

Praxbind® zeigte in beiden Patientengruppen eine sofortige, langanhaltende Aufhebung der Dabigatran-induzierten Gerinnungshemmung.³ Hervorzuheben ist, dass dieser „Eingriff“ in das Gerinnungssystem durch Praxbind® ohne einen prothrombotischen Effekt erfolgt, da das Antikörperfragment ausschließlich Dabigatran neutralisiert und keine weiteren Effekte im Gerinnungssystem hervorruft.⁴ Diese Eigenschaften des Antidots und die robusten Studienergebnisse sind für den klinischen Alltag in hohem Maße relevant, da sie im Falle eines Notfalls dem Notfallteam die Stabilisierung des Patienten bzw. die Durchführung dringender Eingriffe ermöglichen, was für den Dabigatran-behandelten Patienten ein zusätzliches Maß an Sicherheit gibt. Kürzlich wurde die RE-VERSE AD Studie unter den 10 „major publications“ des Jahres 2017 im Bereich Notfallmedizin genannt.⁵

Seit der Einführung von Praxbind® sind Fallberichte⁶⁻⁸ und Fallserien^{9,10} mit Erfahrungen aus dem klinischen Alltag publiziert worden. Fokussiert man auf die Erfahrungen aus neurologisch/neurochirurgischer Anwendungserfahrung, so sind zwei klinische Notfallsituationen von Interesse:

1. Die Gabe von Praxbind® bei Dabigatran-behandelten Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall zur Ermöglichung einer systemischen Thrombolyse
2. Die Gabe von Praxbind® bei Dabigatran-behandelten Patienten mit intrakranieller Blutung

Im Falle eines akuten ischämischen Schlaganfalls kann aufgrund der Eigenschaften von Praxbind® umgehend die Dabigatran-induzierte Gerinnungshemmung aufgehoben werden und so generell eine Eignung des Patienten zur Thrombolyse erreicht werden. Dieses Vorgehen entspricht einer Behandlung innerhalb der Zulassung. Aufgrund der wachsenden Einzelerfahrungen hierzu haben die aktuellen EHRA-Empfehlungen dieses Vorgehen für Dabigatran-behandelte Patienten als Option mit aufgenommen.²

Obgleich selten sind intrakranielle Blutungen unter einer oralen Antikoagulation mit einer hohen Mortalität assoziiert. Dies gilt insbesondere für VKA-assozierte intrakranielle Blutungen. Hier lag die 3-Monats-Mortalität laut einem aktuellen systematischen Reviews im Schnitt zwischen 40-60%, trotz der Möglichkeit der Substitution von Gerinnungsfaktoren.¹¹ In der RE-VERSE AD Studie lag die 30-Tages-Mortalität bei Dabigatran-Patienten mit intrakranieller Blutung unter Gabe von Praxbind® bei 16,4%.³ Weitere Analysen aus der RE-VERSE AD Studie sowie Evidenz aus klinischer Erfahrung werden die Datenlage erweitern.

Im Juni 2018 wird die Fallserie aus deutschen Stroke Units mit einem update aus beiden klinischen Gruppen mit insgesamt 120 Patienten beim Kongress der EAN präsentiert.

Referenzen

1. Cannon, C.P., et al., Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2017. 377(16): p. 1513-1524.
2. Steffel, J., et al., The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2018. 39(16): p. 1330-1393.
3. Pollack, C.V., Jr., et al., Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*, 2017. 377(5): p. 431-441.
4. Schmohl, M., et al., Idarucizumab does not have procoagulant effects: Assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers. *Thromb Haemost*, 2017. 117(2): p. 269-276.
5. Hammond, D.A., et al., Major publications in the critical care pharmacotherapy literature: January-December 2017. *J Crit Care*, 2018.
6. Braemswig, T.B., C.C. Eschenfelder, and C.H. Nolte, Emergency LP in a patient receiving dabigatran after antagonization with idarucizumab. *Am J Emerg Med*, 2017. 35(4): p. 662 e3-662 e4.
7. Mourafetis, J., N. Doctor, Jr., and S. Leung, Treatment of gastrointestinal bleeding with idarucizumab in a patient receiving dabigatran. *Am J Health Syst Pharm*, 2018. 75(4): p. 177-182.
8. Hieber, M., et al., Reversal of dabigatran using idarucizumab: single center experience in four acute stroke patients. *J Thromb Thrombolysis*, 2018.
9. Kermer, P., et al., Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A national case collection. *Int J Stroke*, 2017. 12(4): p. 383-391.
10. Tsai, L.K., et al., Real-World Experience with Idarucizumab to Reverse Anticoagulant Effect in Dabigatran-Treated Patients: Report of 11 Cases from Taiwan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018. 27(2): p. e27-e33.
11. Ko, D., et al., Anticoagulation reversal in vitamin K antagonist-associated intracerebral hemorrhage: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*, 2018.

Mitteilungen aus der Industrie

Schlaganfallprophylaxe bei VHF*: Effektivitätsdaten zu Apixaban aus dem deutschen Versorgungsalltag

Eine aktuelle, retrospektive Analyse von Krankenversicherungsdaten aus dem deutschen Versorgungsalltag hat neue Daten zur Effektivität und Verträglichkeit von Apixaban (Eliquis®) gegenüber dem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Phenprocoumon in der Schlaganfallprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF^{*}) geliefert^{†,1}.

Apixaban, ein nicht-Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans (NOAC), ist seit 2012 zugelassen für die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit VHF^{*} und mindestens einem weiteren Risikofaktor[§] für einen Schlaganfall.² Die Zulassung fußt u.a. auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie ARISTOTLE, die das NOAC im Vergleich zu dem VKA Warfarin bei 18.201 Patienten über einen Zeitraum von im Median 1,8 Jahren untersuchte.³ Im Rahmen der ARISTOTLE-Studie war das Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien^{**} (primärer Endpunkt) unter Apixaban gegenüber Warfarin um relativ 21% reduziert (Hazard Ratio [HR] 0,79; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,66-0,95; p = 0,01 für Überlegenheit).³ Das Risiko für schwere Blutungen^{**} (wichtiger sekundärer Endpunkt) war unter dem Faktor-Xa-Inhibitor um relativ 31% niedriger verglichen mit dem Kontrollarm (HR 0,69; 95%-KI: 0,60-0,80; p < 0,001).³

Apixaban vs. Phenprocoumon: Versorgungsdaten von über 33.000 Patienten

Die aktuelle Datenbankanalyse[‡] basiert auf anonymisierten Krankenversicherungsdaten von 61.205 erwachsenen Patienten mit VHF^{*}, die im Zeitraum zwischen Januar 2013 und Dezember 2015 erstmalig ein NOAC oder Phenprocoumon, den VKA der Wahl in Deutschland⁴, erhielten. Alle Ereignisse, die bis zum Studienende (März 2016) eintraten, wurden berücksichtigt. Von den über 60.000 Patienten hatten 10.117 Patienten Apixaban^{††}, 23.823

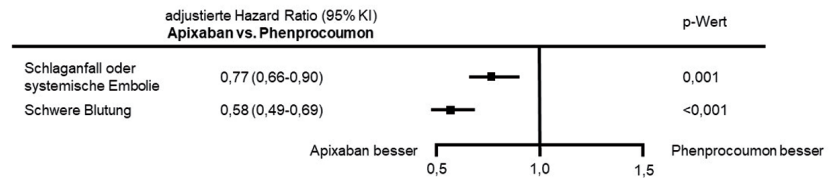


Abb. 1: Im Krankenhaus behandelte Schlaganfälle oder systemische Embolien^{**††} und schwere Blutungen^{**††} unter Apixaban vs. Phenprocoumon im deutschen Versorgungsalltag; Hazard Ratios gemäß Cox-Regression (modifiziert nach [1])

Phenprocoumon und die übrigen 27.265 Patienten ein anderes NOAC erhalten.¹ Für die retrospektive Analyse[‡] wurde der Behandlungseffekt über ein Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell ermittelt. Dabei wurden die Daten für mögliche demografische und klinische Störfaktoren adjustiert.¹ Wie die Datenanalyse[‡] zur Effektivität und Verträglichkeit von Apixaban zeigte, war der Faktor-Xa-Inhibitor im deutschen Versorgungsalltag gegenüber Phenprocoumon mit einem reduzierten Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien^{**††} (primärer kombinierter Effektivitätseffekt) assoziiert (Abb. 1). Zudem weisen die Daten von Hohnloser et al. auf ein signifikant geringeres Risiko für schwere Blutungen^{**††} unter Apixaban verglichen mit Phenprocoumon hin (Abb.1).¹

Fazit

Die Effektivitäts- und Verträglichkeitsdaten zu Apixaban vs. Phenprocoumon aus der retrospektiven Analyse[‡] von Hohnloser et al.¹ ergänzen wichtige Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apixaban vs. Warfarin aus der klinischen Studie ARISTOTLE.³ Sie deuten an, dass der Einsatz von Apixaban im deutschen Versorgungsalltag gegenüber Phenprocoumon mit einer niedrigeren Rate von Schlaganfällen oder systemischen Embolien^{**††} und einem geringeren Risiko für schwere Blutungen^{**††} assoziiert war.

* VHF: nicht-valvuläres Vorhofflimmern

† Detaillierte Informationen zu den Indikationen und Dosierungen entnehmen Sie bitte der aktuellen Fachinformation

‡ **Limitationen:** Beobachtungsstudien zeigen nur Assoziationen zwischen Variablen, keine Kausalität • Die Definitionen der Endpunkte unterscheiden sich teilweise von denen der RCTs und sind mittels ICD-10-Codes erhoben • Wie bei jeder Versicherungsdatenbank besteht die Möglichkeit für Kodierungsfehler und fehlende Daten • Eine Adjustierung ist nur für die bekannten demographischen und klinischen Baseline-Charakteristika möglich. Für potentielle nicht beobachtbare Confounder kann nicht adjustiert werden • Die Ergebnisse treffen unter Umständen nur auf die in der jeweiligen Datenbank erfasste Population zu • Bestimmte spezifische Patientenmerkmale wie z.B. Laborparameter (INR, GFR etc.) sind nicht verfügbar • OTC-Medikationen wie ASS oder NSAR können nicht erfasst werden

§ wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse \geq II)

** Die in der Studie von Hohnloser et al. verwendeten Definitionen für Schlaganfälle/systemische Embolien und Blutungen unterschieden sich von jenen der ARISTOTLE-Studie³

†† 6.376 Patienten (63%) erhielten Apixaban in der Standarddosierung (5 mg 2x tgl.). 3.741 Patienten (37%) erhielten Apixaban in der reduzierten Dosierung (2,5 mg 2x tgl.)

‡‡ Im Krankenhaus behandelte Schlaganfälle/systemische Embolien und Blutungen, die bei Entlassung anhand der ICD-10 GM kodiert wurden (ICD-10 GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)

Literatur:

- Hohnloser SH et al., *Thromb Haemost* 2018; doi:10.1160/TH17-10-0733
- Fachinformationen Eliquis® 5 mg; 2,5 mg; Stand Oktober 2017
- Granger CB et al., *N Engl J Med* 2011; 365(11):981–992; doi:10.1056/NEJMoa1107039
- Haas S et al., *Deutsches Ärzteblatt* 2016; (1):26-28, 4

Physiologie

Wie die Kognition durch Herz-Hirn Interaktionen beeinflusst wird

Wir leben in sich ständig ändernden Umgebungen. Um uns optimal anzupassen sind unser „internes Milieu“ und unser „externes Milieu“ gekoppelt. Das heißt, körperliche (z.B. intero- oder propriozeptive) Signale werden konstant mit sensorischem (z.B. visuellem oder auditorischem) Input „verrechnet“. Wahrnehmung und Verhalten beeinflussen bekanntermaßen die Aktivität im autonomen Nervensystem – beispielsweise geht emotionale Erregung bei der Betrachtung von negativen Reizen z.B. mit Veränderungen der Herzfrequenz einher. Die Frage nach der umgekehrten Richtung wurde weit weniger erforscht – also wie körperliche Signale, besonders des Herzens, die Wahrnehmung und das Verhalten beeinflussen. Der Herzzyklus, der Zeitraum zwischen zwei Herzschlägen, lässt sich bekanntlich in zwei Phasen einteilen: während der Diastole sind die Herzkammern entspannt und füllen sich mit Blut. Während der Systole, deren Beginn im Elektrokardiogramm (EKG) durch die R-Zacke angezeigt wird, ziehen sich die Herzmuskeln zusammen, um das Blut in die Arterien auszustößen. Dabei werden Informationen über den momentanen Herzschlag und Blutdruck auch an das Gehirn gesendet.

Solche natürlichen Fluktuationen des kardiovaskulären Zustands wurden v.a. mit Veränderungen der visuellen und auditorischen Wahrnehmung in Verbindung gebracht. In Studien zur grundlegenden Reizverarbeitung wurde gefunden, dass die Reaktionszeit auf einen passiv präsentierten Blitz oder Ton verlängert ist, wenn dieser während der Systole im Vergleich zur Diastole gezeigt wird. Es wurde aber auch gefunden, dass Buchstaben in einer Umgebung aus ablenkenden Reizen während der Systole effizienter erkannt werden als während der Diastole und dass die Zahl der Mikrosakkaden (d.h. Feinjustierungen der Augenbewegungen bei der Fixation) während der Systole signifikant erhöht ist. Versuchsreihen mit komplexeren visuellen Reizen zeigen eine verbesserte

Verarbeitung während der Systole, wenn diese aufgaben- oder kontextrelevant waren. Dies ist besonders für emotional erregende und besonders bedrohliche Reize der Fall. Beispielsweise wird ein an der Wahrnehmungsschwelle präsentiertes ängstliches Gesicht häufiger erkannt wenn es während der Systole gezeigt wird als wenn es während der Diastole präsentiert wird. Für neutrale, angeekelte oder freudige Gesichter gab es keinen solchen Unterschied. Zudem werden ängstliche Gesichter als intensiver eingeschätzt und gehen mit erhöhter Aktivität in der Amygdala einher, wenn sie während der Systole im Vergleich zur Diastole gezeigt werden.

Dies deutet darauf hin, dass körperliche und besonders kardiale Signale daran mitwirken, dass gewisse Umgebungsreize hervorgehoben oder unterdrückt werden. In einer aktuellen Studie fragten wir uns, inwieweit solche Wahrnehmungsfluktuationen (unbewusst) unser Handeln beeinflussen. Wir fanden, dass sich gesunde junge Probanden ein kurz präsentiertes Bild, das sie sich einprägen sollten, lieber in der Systole als in der Diastole anzeigen ließen. Allerdings entstand daraus kein Vorteil für die Gedächtnisleistung.

Die funktionelle Relevanz dieser Wahrnehmungsfluktuationen bleibt daher weiter unklar: Welchen Vorteil bieten Phasen relativ verbesserter Wahrnehmung bzw. wie lassen sich Phasen relativ schlechterer Wahrnehmung erklären – oder handelt es sich bei diesen Fluktuationen um ein physiologisches Artefakt? In jedem Fall zeigen diese Ergebnisse den Einfluss der Herzaktivität auf Prozesse im Gehirn und ermöglichen so ein umfassenderes Verständnis grundlegender Herz-Hirn Interaktionen und deren Rolle für geistige Prozesse wie Kognition und Emotion.

Die Erforschung der Interaktion dieser beiden Hauptorgane ist auch klinisch relevant: z.B. wurden Schädigungen in der Insel nach akut ischämischem Schlaganfall mit Myokardverletzungen in Zusammenhang gebracht und es konnte gezeigt werden, dass Komapatienten besser in „vegetati-

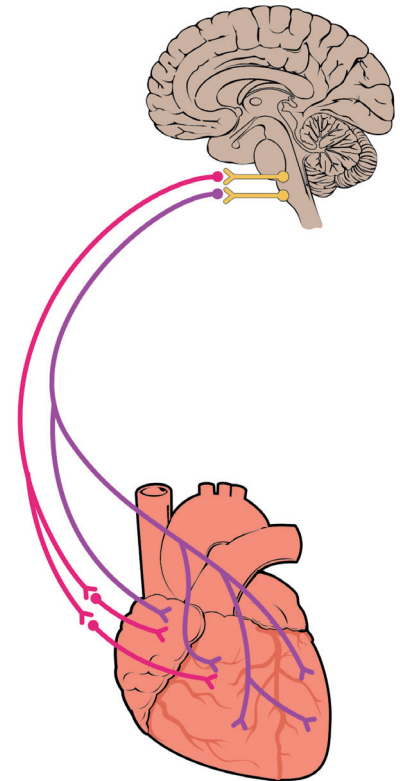


Abb. 1: Schematische Anatomie der Herz-Hirn-Kopplung (CC BY 3.0 (modifiziert))

ver Zustand“ oder „minimaler Bewusstseinszustand“ klassifiziert werden können, wenn man zusätzlich zu EEG-Daten noch EKG-Maße zu Hilfe nimmt. (Literatur beim Verfasser)



Weitere Informationen:
Dr. Michael Gaebler
E-Mail:
gaebler@cbs.mpg.de

News

Herz-Hirn-Interaktion

Nach einem Schlaganfall treten häufig kardiale Komplikationen auf. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Arrhythmien tragen wesentlich zur erhöhten Mortalität von Schlaganfallpatienten bei.

In den ersten Tagen nach einem Schlaganfall kommt es oftmals zu einer Erhöhung kardialer Biomarker oder zu EKG-Veränderungen. So findet man je nach verwendetem Assay bei bis zu 60% der Schlaganfallpatienten erhöhte Troponinwerte. Bei diesen Patienten ist die Wahrscheinlichkeit zu versterben oder sich schlechter zu erholen, deutlich erhöht. Die Leitlinien der American Heart Association und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen daher die regelhafte Troponinbestimmung bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall.

Die Gründe für eine Troponinerhöhung bei Schlaganfallpatienten sind jedoch vielfältig und nicht abschließend geklärt. Bei einem Teil der Patienten kommt es zu einer neurogenen Myokardschädigung im Sinne einer Stresskardiomyopathie. Diese tritt insbesondere bei Schlaganfällen im Bereich der Inselrinde auf, welche an der Regulation autonomer Funktionen beteiligt ist.

Aus der TRELAS-Studie wissen wir, dass bei etwa jedem vierten Schlaganfallpatienten mit signifikant erhöhtem Troponin eine höchstgradige Koronarstenose vorliegt. Wie man diese Patienten im klinischen Alltag am besten identifiziert, ist aktuell völlig unklar. Dieser Frage nachzugehen, ist das Ziel der PRAISE-Studie (Prediction of Acute coronary syndrome in acute Ischemic Stroke), in deren Rahmen erstmals klinische Daten sowie Befunde aus EKG, Echokardiographie und Koronarangiographie bei Schlaganfallpatienten mit Troponinerhöhung prospektiv und multizentrisch erhoben werden. Studienstart ist im Sommer 2018.

Weitere Informationen:

regina-irene.freiin-von-rennenberg@charite.de

Dementia Prevention by Stroke Prevention – World Health Summit Satellite Symposium

Am 13.10.2018 findet in Berlin eine ganz besondere Veranstaltung zum Thema Demenz und Schlaganfall statt, an der das KNS als Organisator mitbeteiligt ist. Während therapeutische Durchbrüche bei den neurodegenerativen Ursachen von Demenz aktuell noch auf sich warten lassen, bieten Verbesserungen im Bereich der Gefäßprävention und Schlaganfallbehandlung neue und wirksame Ansatzpunkte zur Vorbeugung von Demenz. Wie neuere Daten zeigen, lässt sich z.B. durch eine konsequente Antikoagulation von Patienten mit Vorhofflimmern das Risiko für eine Demenz in dieser Patientengruppe nahezu halbieren. Aktuelle Erkenntnisse zur Epidemiologie und zu den vaskulären Mechanismen von Demenzen, zu Hochrisikopopulationen, und zu ursächlichen Therapieansätzen sind Gegenstand lebhafter Diskussion und sollen neben neuen diagnostischen Kriterien im Rahmen eines eintägigen wissenschaftlichen Symposiums am Rande des World Health Summit mit international führenden Experten diskutiert werden. Anmeldungen auf den Seiten des World Health Summit:

www.worldhealthsummit.org/satellites/dementia-stroke-prevention.html

Termine

13. Oktober 2018

World Health Summit Satellite Symposium „Dementia Prevention by Stroke Prevention“, Berlin

www.worldhealthsummit.org/satellites/dementia-stroke-prevention.html

30. Oktober – 3. November 2018

91. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Berlin
www.neurowoche.org

24. November 2018

9. Prophylaxe-Seminar des Kompetenznetzes Schlaganfall, Berlin
www.kompetenznetz-schlaganfall.de

17.– 19. Januar 2019

Arbeitstagung Neurointensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft, Berlin
www.anim.de

Impressum

Herausgeber und Netzwerkzentrale:

Kompetenznetz Schlaganfall
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Telefon: +49 (0)30/450 560 145
Fax: +49 (0)30/450 560 945
E-Mail: info@schlaganfallnetz.de
Internet: www.kompetenznetz-schlaganfall.de

Verantwortlich:

Prof. Dr. med. Arno Villringer, Berlin/Leipzig
Leitender Koordinator

Redaktion:

Dr. med. Ulrike Lachmann, Berlin
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Gestaltung KNS-Newslettertemplate:

www.danielheppe.de

Bezug:

Der Newsletter ist als pdf-Datei unter www.kompetenznetz-schlaganfall.de erhältlich.

Der Newsletter wird unterstützt von:

