

Beatrice Xiaomeng Li
Dr. med.

Inzidenz, Ursachen und prognostische Aussagekraft unspezifischer Erhöhungen von Troponin und weiterer kardialer Marker bei intrazerebralen Blutungen

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Th. Steiner

Intrazerebrale Blutungen (ICB) sind mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet. Angesichts der Tatsache, dass effektive kausale Therapieansätze bisher fehlen, ist die Abschätzung der Prognose essentiell. Als unabhängige Prognosefaktoren haben sich bisher die Lage und Größe der Blutung, der initiale GCS und das Alter etabliert. In dieser Studie wurden erstmalig prospektiv die Inzidenz und prognostische Aussagekraft kardialer Biomarker, insbesondere kardialer Troponine, untersucht. Deren Erhöhung ist bei SAB und ischämischen Schlaganfällen nachweislich mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Ihre Bedeutung bei ICB wurde aber bisher kaum untersucht.

62 Probanden, die mit einer ICB auf die Stroke Unit oder die Intensivstation der neurologischen Universitätsklinik Heidelberg aufgenommen wurden, wurden nach Einverständnis des Probanden selber oder seines richterlich ernannten Betreuers in die Studie eingeschlossen. Das cTnT und bei niereninsuffizienten Probanden mit cTnT-Erhöhung das cTnI sowie die Enzyme CK, CK-MB und LDH wurden insgesamt sechs Mal in einem Zeitraum von 10 Tagen aus dem Serum der Probanden bestimmt.

Die Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt: **Gruppe 1** besteht aus Probanden ohne cTnT-Erhöhung, **Gruppe 2** aus Probanden mit cTnT-Erhöhung. Insgesamt weisen 11 Probanden (17,7 %) erhöhte cTnT-Werte auf.

Um mögliche Ursachen von cTn-Erhöhlungen zu analysieren, wurden neben der Anamnese auch EKGs und Echokardiographien herangezogen. 4 Probanden erlitten einen MI, womit bei diesen die Ursache für die cTnT-Erhöhung eindeutig ist. Bei den anderen Probanden bestanden mehrere Faktoren, die eine cTnT-Erhöhung zur Folge haben können. Diese waren Niereninsuffizienz, Applikation von Katecholaminen zur Kreislaufstabilisierung und VHF mit oder ohne TAA. Bei der einzigen Probandin ohne weitere Begleitfaktoren waren aufgrund des palliativen Therapieansatzes keine weiterführenden Untersuchungen veranlasst worden. Bei allen Faktoren außer dem MI sind die Mechanismen der cTnT-Erhöhung bislang ungeklärt und deren Bedeutung nicht hinreichend untersucht.

Die klinische Evaluation wurde anhand der standardisierten neurologischen Skalen mRS, NIHSS, FRI und EQ-5D durchgeführt. Neben dem klinischen Zustand bei Aufnahme wurden auch das Kurz- und Langzeitoutcome (bei Entlassung bzw. an Tag 90) evaluiert. Die Gruppe 2 weist eine signifikant höhere Mortalität auf und ein schlechteres klinisches Outcome gemessen sowohl am mRankin-Grad, am NIHSS und am FRI. Diese Assoziation ist allerdings nur für den mRankin-Grad statistisch signifikant und scheint eher auf die höhere Morbidität in Gruppe 2 zurückzuführen sein.

Um zu klären, ob cTn-Erhöhlungen mit der Lage und dem Volumen der Blutung assoziiert sind, wurden die CT bei Aufnahme und im Verlauf der ersten 24 Stunden ausgewertet. Wir fanden keine Korrelation zwischen Blutungsvolumen, Blutungslokalisation oder Ventrikeleinbruch und der Erhöhung der cTnT-Werte.

Zum Vergleich der ICB-Gruppe mit neurologisch und kardial gesunden Probanden wurde eine entsprechende Kontrollgruppe in der Augenklinik rekrutiert und gematcht. Auf diese Weise soll eine cTn-Erhöhung infolge des Hospitalisationsstressses ausgeschlossen werden. Er

scheint kein Auslöser für die cTn-Erhöhungen zu sein, da keiner der Probanden in der Kontrollgruppe eine cTn-Erhöhung aufweist.

Die anderen Enzyme, CK, CK-MB und LDH, sind alle in Gruppe 2 verglichen mit Gruppe 1 erhöht. Insbesondere die CK und das LDH spiegeln unspezifisch den vermehrten Zelluntergang in Gruppe 2 wider. Ein interessantes Ergebnis ist die Tatsache, dass der mittlere CK-MB-Anteil in Gruppe 1 wie in Gruppe 2 erhöht ist, während in Gruppe 1 der mittlere CK-Wert zu allen Zeitpunkten im Referenzbereich liegt. Möglicherweise ist dies auf die Verfälschung des CK-MB-Anteils durch das hirnspezifische Isoenzym CK-BB zurückzuführen.

Schlussfolgerung:

Nach unseren Erkenntnissen spiegelt das cTnT eher das Risikoprofil bei ICB-Patienten wider, als ein unabhängiger Prognosefaktor zu sein. Unsere Ergebnisse, dass der cTnT-Wert zu Beginn der ICB am höchsten ist, liefern zwar einen Hinweis auf eine transiente myokardiale Schädigung, die möglicherweise unabhängig von den Begleitfaktoren und -erkrankungen ist. Aufgrund der kleinen Fallzahl und zum Teil unvollständiger Laborwerte kann man daraus aber keine eindeutigen Schlüsse ziehen. Für zukünftige Studien sollte darauf geachtet werden, dass der erste cTnT-Wert unmittelbar nach Symptombeginn, möglichst innerhalb der ersten 3 Stunden, bestimmt wird und im Verlauf vollständige Laborwerte vorliegen. Da dieses Vorgehen einen gewissen logistischen Aufwand erfordert und nicht immer möglich ist, sind erheblich größere Studienpopulationen notwendig. Dafür sprechen auch die relativ niedrige Inzidenz der cTnT-Erhöhungen und die Vielzahl an Einflussfaktoren. Eine multizentrische prospektive Beobachtungsstudie mit Evaluation des Kurz- und Langzeitoutcome und konsequenter Analyse aller Einflussfaktoren auf das cTn wäre für diese Fragestellungen sinnvoll. Probanden mit Niereninsuffizienz sollten gesondert untersucht oder ausgeschlossen werden, da eine beeinträchtigte Nierenfunktion erheblichen Einfluss auf die cTnT-Werte hat. Dabei sollte möglichst die GFR statt des Serum-Kreatinins zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen werden.

Weitere Untersuchungen sind außerdem notwendig zu Inzidenz und Mechanismus der cTn-Erhöhung bei diversen Zuständen außerhalb des KHK/Ischämie-Kreises, insbesondere aufgrund des hohen Stellenwertes des cTn im klinischen Alltag.

Ferner bleibt die Frage offen, welcher Stellenwert der Lokalisation der ICB beizumessen ist. Diesbezüglich gibt es wenige, zum Teil kontroverse Daten in der Literatur. In der vorliegenden Arbeit konnte keine Assoziation der Blutungslokalisierung mit der Erhöhung kardialer Biomarker festgestellt werden. Allerdings liegen uns sehr kleine Fallzahlen und eine relativ grobe Unterteilung der Blutungslokalisierungen vor, was einen möglicherweise bestehenden Zusammenhang maskieren könnte. In Zukunft sind weitere Studien mit erheblich größeren Fallzahlen und präziserer Lokalisation der geschädigten Hirnareale notwendig