



**11. TMF - Jahreskongress**  
20. – 21. MÄRZ 2019 | BONN

Translation für Gesundheit – von der  
Grundlagenforschung zur besseren  
Versorgung und Prävention



SPONSORED BY THE



Federal Ministry  
of Education  
and Research

Interaktion und  
Netzwerkbildung innerhalb  
der DZGs

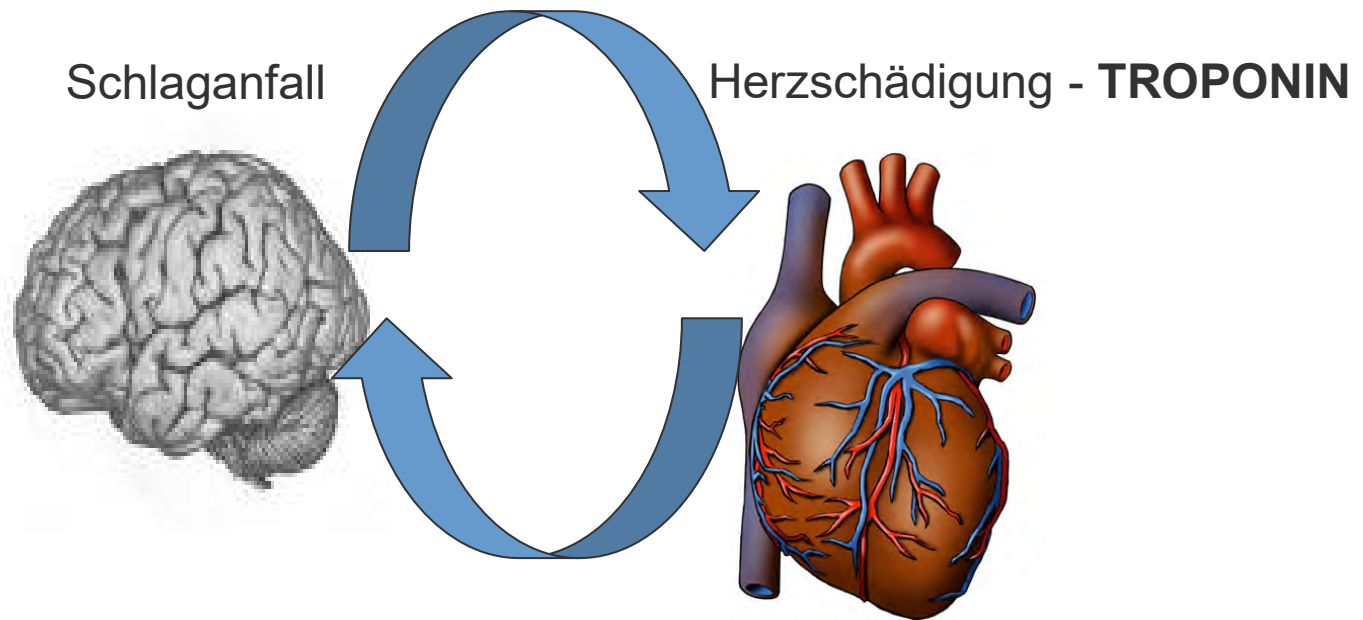
# Die PRAISE STUDIE DZNE-DZHK Als Joint Venture zum Erfolg

Prof. Dr. Christian Nolte  
Berlin

# Worum geht es in der PRAISE Studie?



PREDICTION OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN ACUTE ISCHEMIC STROKE



Ca. 250.000 Erkrankungen in D pro Jahr  
Häufigste Ursache bleibender Behinderung  
im Erwachsenenalter

# AHA/ASA Guideline

## 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

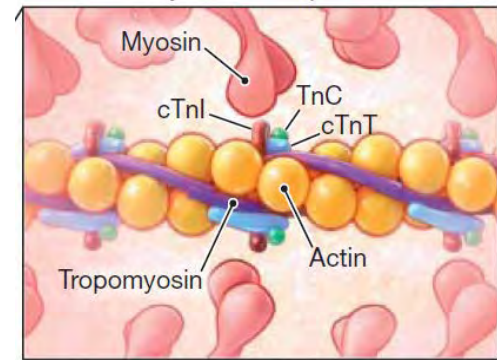
- Die Leitlinien der AHA empfehlen (Stroke 2018)

	COR	LOE	
3. Baseline troponin assessment is recommended in patients presenting with AIS, but should not delay initiation of IV alteplase.	I	B-NR	Class of Recommendation Level of Evidence
	CLASS I (STRONG) Benefit >>> Risk	LEVEL B-NR (Nonrandomized) <ul style="list-style-type: none"><li>Moderate-quality evidence† from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies</li><li>Meta-analyses of such studies</li></ul>	

- Die DGN empfiehlt die Bestimmung kardialen Laborparameters

# Troponin – spezifischer Biomarker für kardiale Schädigung

Nur aus dem  
Herzen !



deLemos, JAMA 2013

Klassischer Parameter Brustschmerz  
Schon kleinste myokardiale Schäden

# Warum steht Troponin in den AHA-Leitlinien für Schlaganfall?

“Cardiac markers are frequent [...],  
and these elevations have  
prognostic significance.

Kerr G et al. CVD 2009

Elevation of cardiac troponin T is  
associated with increased stroke  
severity and mortality risk, as well  
as worse clinical outcomes.

James P et al. BMJ 2000, DiAngelantino E et al.

JNNP 2005, Jensen JK et al. Am J Cardiol 20017

Troponin is preferred because of its  
increased sensitivity and specificity  
over CK or CK–MB.

## AHA/ASA Guideline

### Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart  
Association/American Stroke Association

- Troponin ↑ = erhöhte Mortalität
- Troponin ↑ = schlechteres funktionelles Outcome

# Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen



Auch ein  
gleichzeitig auftretendes akutes koronares Syndrom – nicht selten ohne typische klinische  
Beschwerden – ist nicht so selten wie lange angenommen. Es lässt sich aber bei frühzeitiger  
Bestimmung der hs-Troponinwerte, wenn diese oberhalb des Normbereichs und insbesondere  
bei einer Kontrolluntersuchung ansteigende Werte ergeben, vermuten. Dies erfordert eine  
unmittelbare kardiologische Zusatzdiagnostik (ggf. Koronarangiografie, Herz-MRT),  
insbesondere wenn eine koronare Herzerkrankung bekannt ist (Anders et al., 2013).

# Kardiale Komplikationen..... WELCHE?

## (Stille) Koronare Herzerkrankung bei Schlaganfallpatienten



### PATHOPHYSIOLOGIE

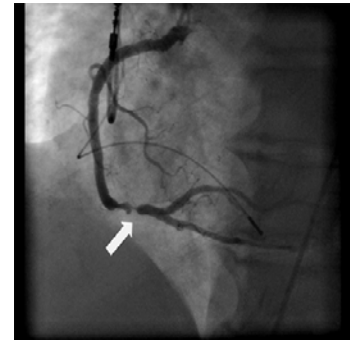
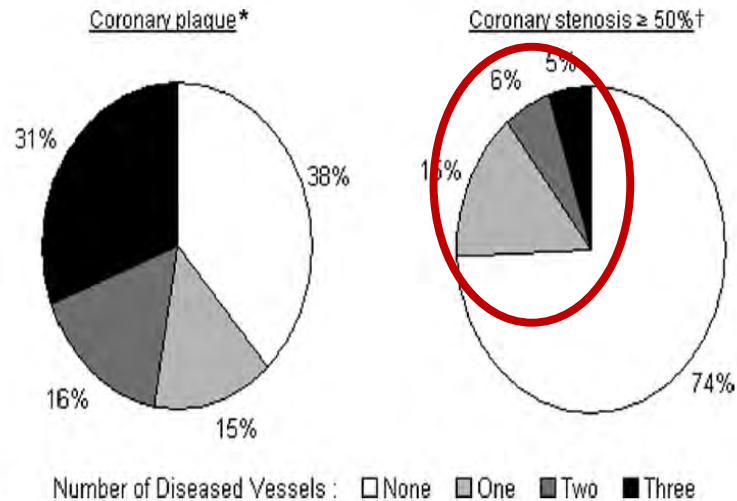
Bekannte KHK (Vorgeschichte) 15-20%

Troponin nicht bekannt

26% ohne bekannte KHK -> auch koronare Stenosen (5% mit 3 Gefäß KHK) (Amarenco et al, Stroke 2011)

Pat. mit Stroke  
ohne bek. KHK

-----



**Figure 1.** Prevalence of asymptomatic coronary artery disease by number of diseased vessels among 315 patients with no history of coronary heart disease. \*Regardless of stenosis severity. †Plaque with arterial lumen reduction  $\geq 50\%$  in diameter.

# Kardiale Komplikationen..... WELCHE? (Stille) Koronare Herzerkrankung bei Schlaganfallpatienten



## PATHOPHYSIOLOGIE

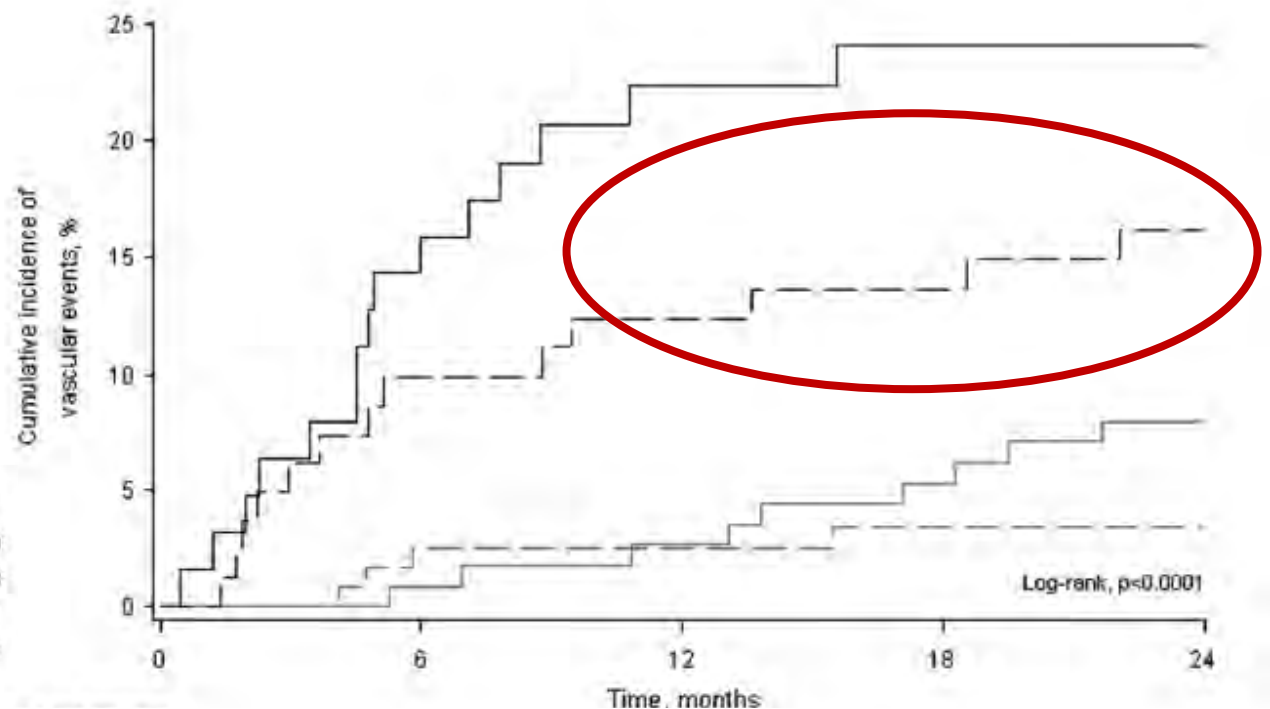
- Bekannte KHK (Vorgeschichte) 15-20% Troponin nicht bekannt
- 26% ohne bekannte KHK -> auch koronare Stenosen (5% mit 3 Gefäß KHK) (Amarenco et al, Stroke 2011)
- Diese Patienten haben ein relevantes Risiko für major vascular events (Amarenco et al Stroke 2013)

Pat. mit Stroke  
ohne bek. KHK

-----

### No. at Risk by Coronary Artery Disease subgroups

—	Absence	120
—	Silent stenosis <50%	113
—	Silent stenosis ≥50%	81
—	Known coronary heart disease	63

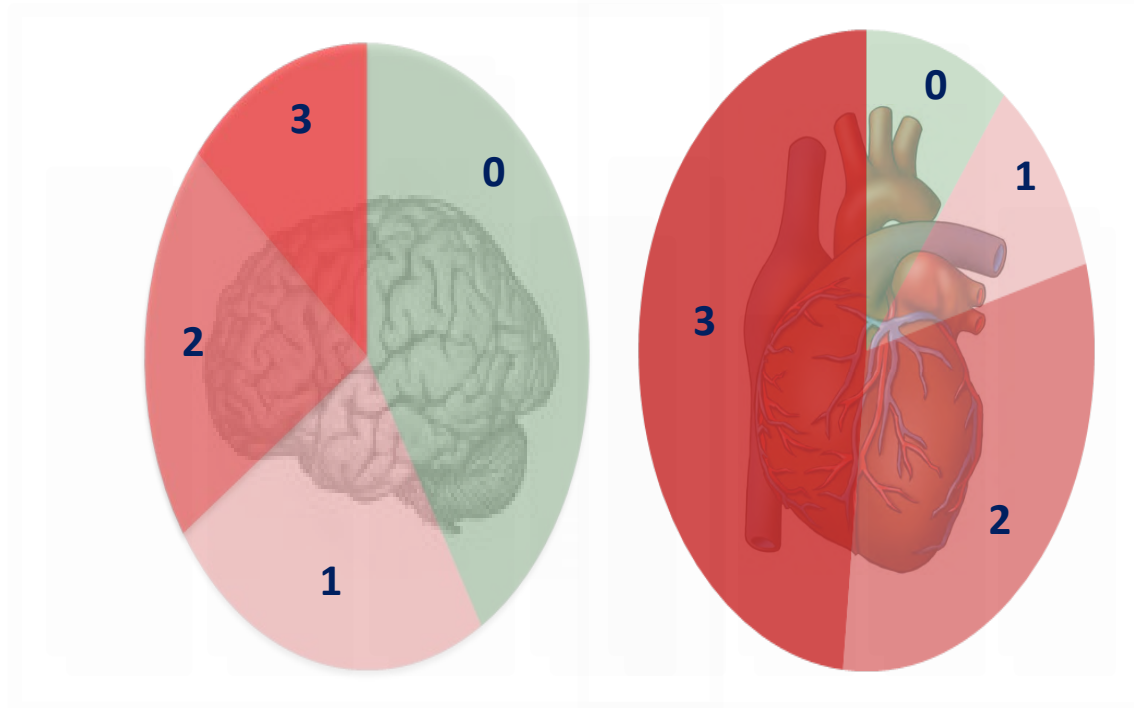
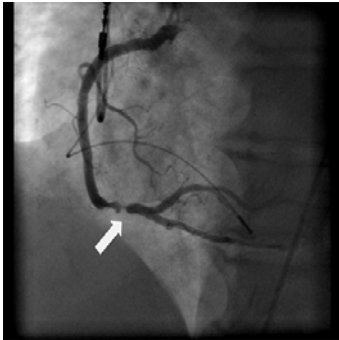




# Stroke

## Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients With Elevated Cardiac Troponin

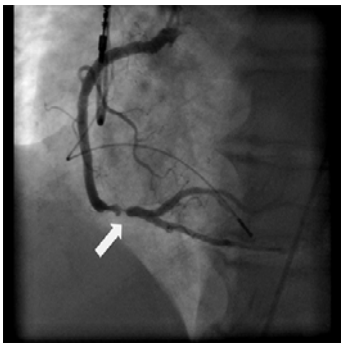
The Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Study



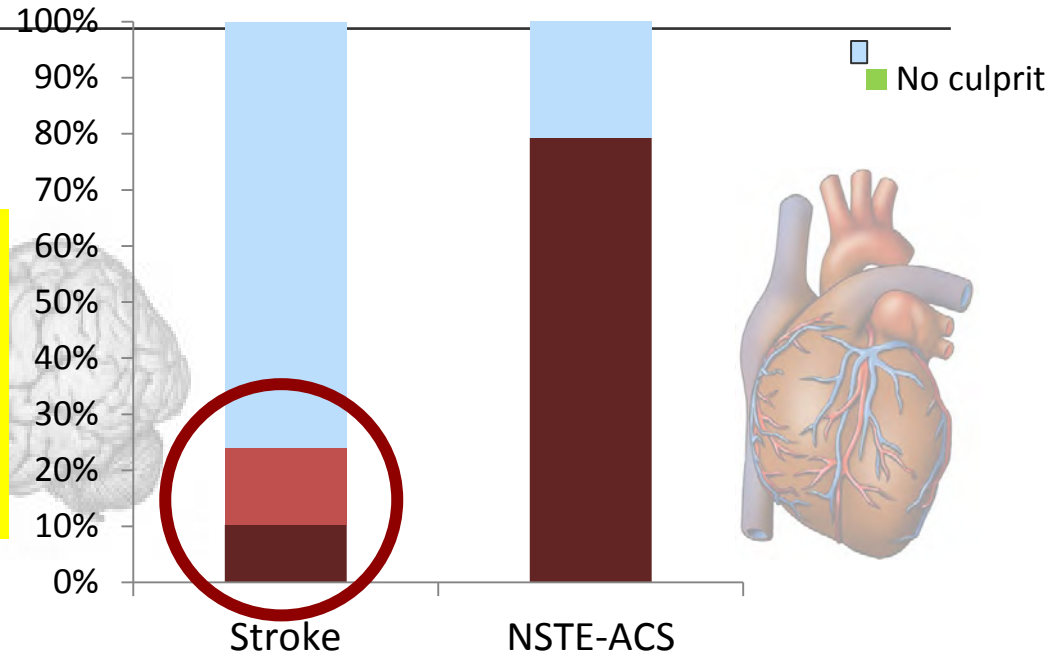
Number of affected vessels

# Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients With Elevated Cardiac Troponin

The Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Study



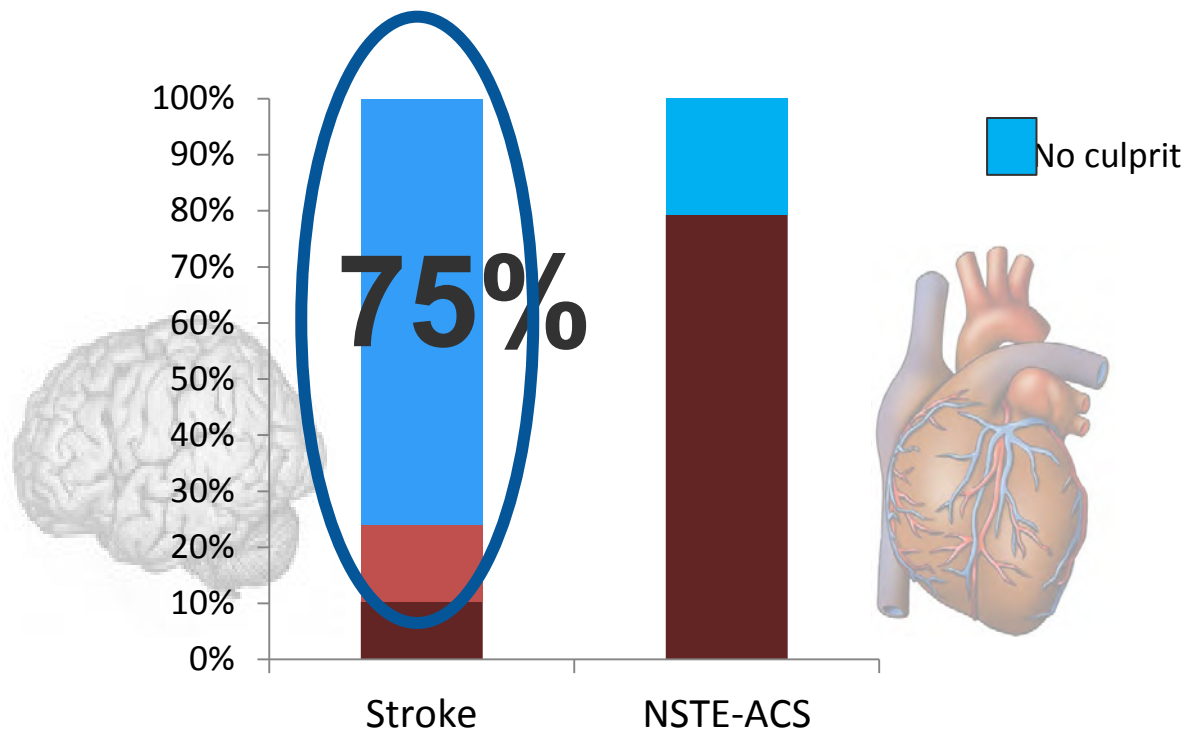
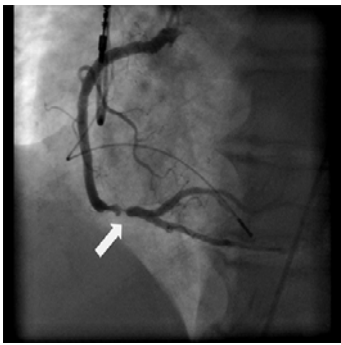
	Ischemic stroke N=29	NSTE-ACS N=29	p
Culprit lesion, % (n)	24% (7)	79% (23)	<0.001
no CAD, % (n)	48% (14)	14% (4)	0.02



**~25%  
Koronar**

# Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients With Elevated Cardiac Troponin

The Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Study

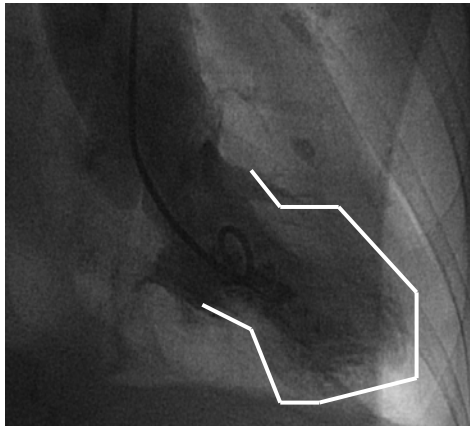


# Neurokardiogene Myokardschädigung

## Takotsubo-Kardiomyopathie

**Reversible Kardiomyopathie:** Erstbeschreibung 1991 in Japan

Takotsubo = japanischer Tonkrug, der zur Tintenfischjagd verwendet wird



Dote et al.  
J Cardiol 1991

Prasad et al  
Am Heart J 2008

Yoshimura et al.  
Ann Neurol 2008

1% nach Schlaganfall

postmenopausale Frauen (90% ♀ , 97% >50 Jahre) ,

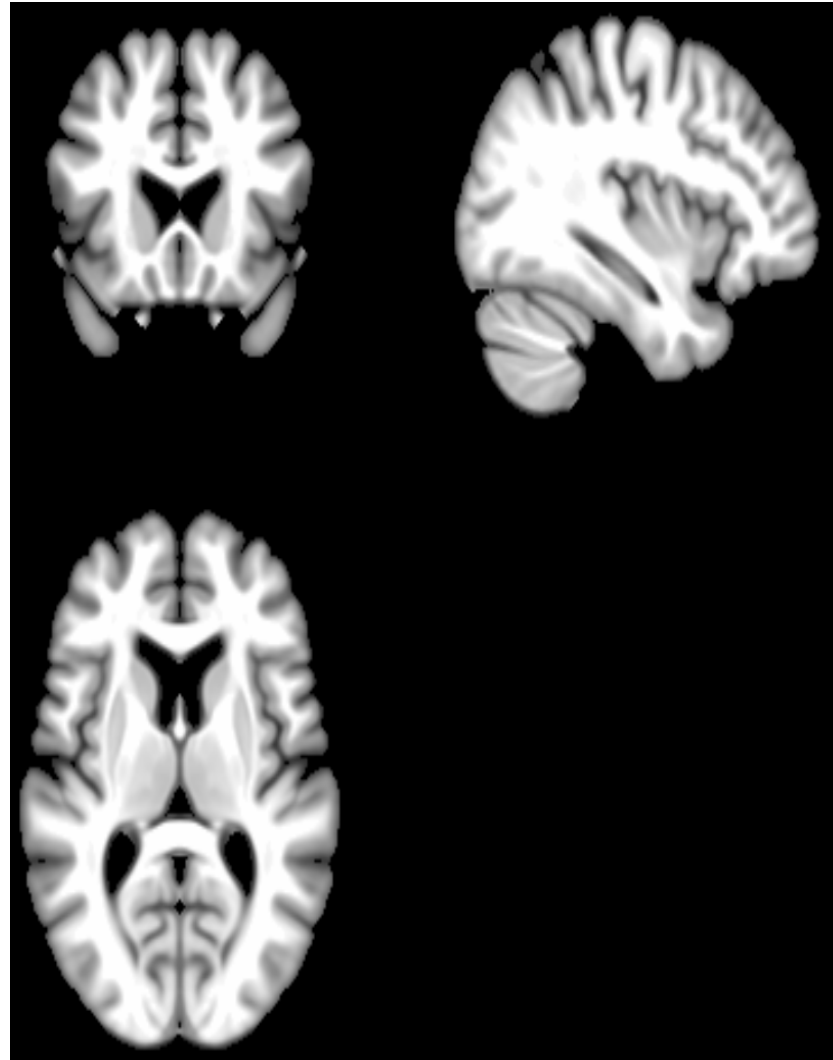
Trigger: ca. 70 % haben ein vorausgegangenes „Stress“-Triggerereignis

Nef et al.  
Nature Rev 2010

Wittstein  
Circulation 2005

# Assoziation Schlaganfall-Lokalisation + Myokardiale Schädigung (Troponin ↑)

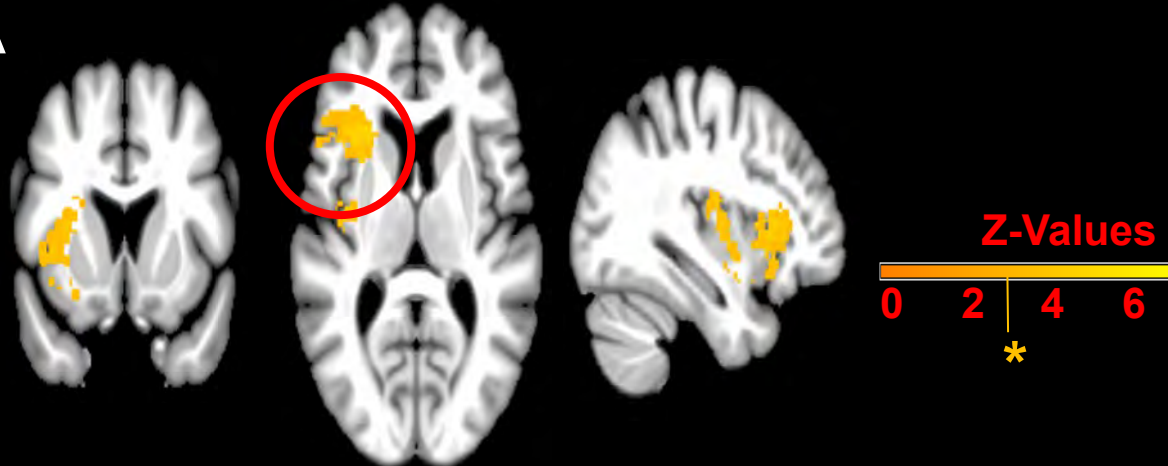
**Analysis 1:  
Absolute  
Troponin  
Values (n=299),  
BM, FDR  
p<0.05**



# Analyse 2: Troponin dynamisch



A



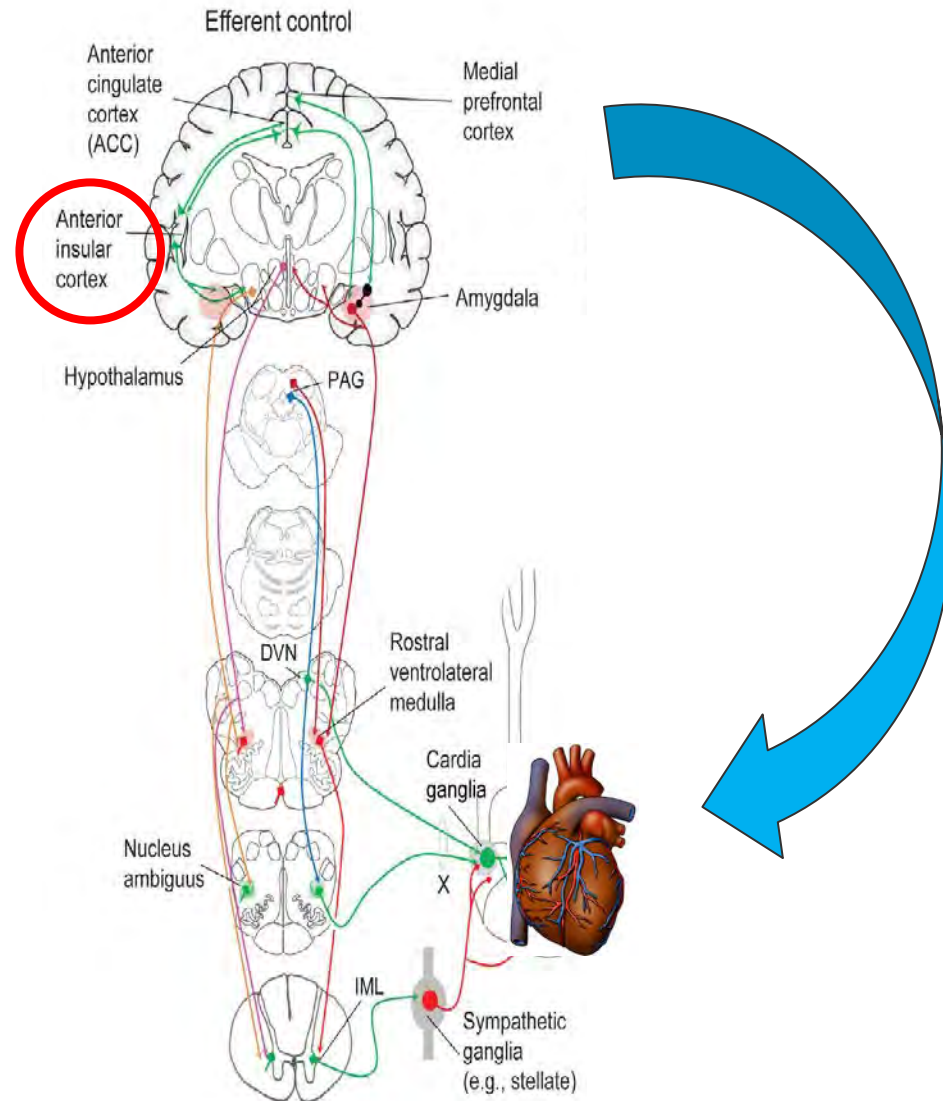
Brunner-Munzel-Test, thresholded at  $p < 0.01$ , FDR corrected for multiple comp.

B



Mltple Regr. Analysis with age and NIHSS as covariates (age and lesion volume resp.), thresholded at  $p < 0.01$ , corrected for mltple comp

# Zerebrale Kontrolle der Herzfunktion



Palma, Benarroch.  
Neurology 2014

# Zwischen-Fazit

- Erhöhte Troponinwerte zeigen eine Herz-Schädigung an
- Erhöhte Troponinwerte sind auch bei Schlaganfallpatienten häufig <sup>1</sup>
- Erhöhte Troponinwerte sind mit einem schlechteren Outcome assoziiert<sup>1</sup>
- Leitlinien empfehlen die routinemäßige Troponinbestimmung bei Schlaganfallpatienten<sup>2</sup> – Konsequenz unklar!

Dilemma

Prättestwahrscheinlichkeit verbessern

Diagnostischer Algorithmus

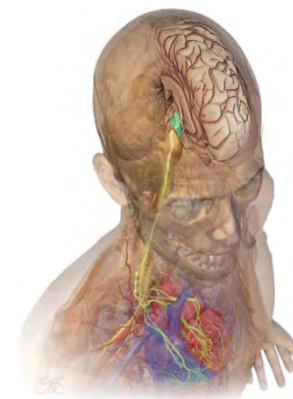
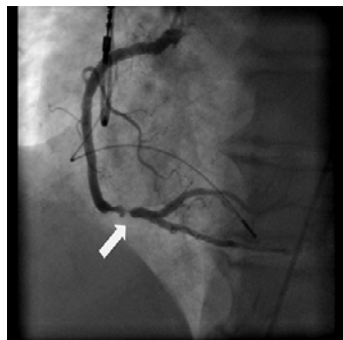
<sup>1</sup> Scheitz, .... Endres, Nolte Int J Cardiol. 2012

Scheitz, Nolte, Laufs, Endres Stroke 2015

Mochmann, Scheitz, ..... Endres, Nolte Circulation 2016

<sup>2</sup> [https://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2017/PDFs\\_Download/030117\\_LL\\_Zerebrovaskulaere\\_Erkrankungen\\_2017.pdf](https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2017/PDFs_Download/030117_LL_Zerebrovaskulaere_Erkrankungen_2017.pdf)





Troponin elevation  
in stroke

Ischemic  
Myocardial injury

Non-ischemic  
myocardial injury

Type 1 MI

Type 2 MI

Stroke-heart-  
syndrome

Non-neurogenic /  
indeterminate

Mismatch O<sub>2</sub> demand/supply

- Atrial fibrillation
- Hypertensive emergency
- Respiratory failure

- Stress cardiomyopathy

Scheitz, Nolte, Laufs, Endres, *Stroke* 2015

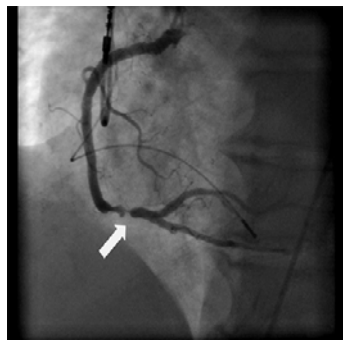
## PRediction of Acute coronary syndrome in acute Ischemic Stroke

ZIEL:

### Algorithmus zur Vorhersage ACS bei Schlaganfallpatienten mit Troponinerhöhung

- Einschlusskriterium: Schlaganfallpatienten mit Troponinerhöhung  
(dynamischer Anstieg > 20% und mind. ein Wert > 99. Perzentile oder Erhöhung deutlich > 99. Perzentile, gemäß ESC-Leitlinien<sup>1</sup>)
- Primärer Endpunkt: ACS mit entsprechendem Befund in der Koronarangiographie
  - Beurteilung durch unabhängiges Endpunkt-Komitee

<sup>1</sup>Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(3):267-315



Troponin elevation  
in stroke

Ischemic  
Myocardial injury

Non-ischemic  
myocardial injury

Type 1 MI

Type 2 MI

Stroke-heart-  
syndrome

Non-neurogenic /  
indeterminate

- Stress cardiomyopathy

## Primärer Endpunkt:

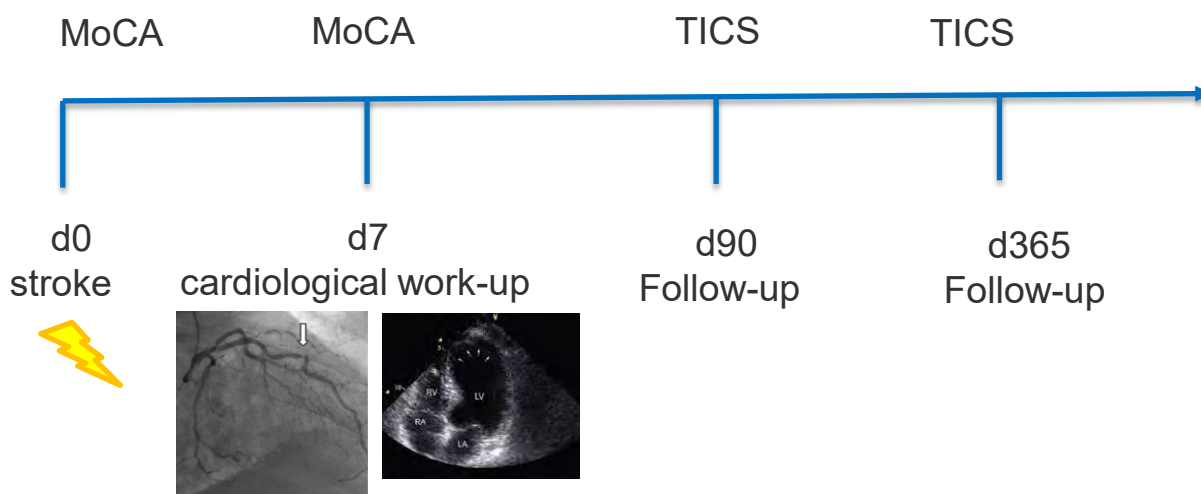
- Akutes Koronarsyndrom mit entsprechendem Befund in der Koronarangiographie (Beurteilung durch Endpoint Adjudication Committee)

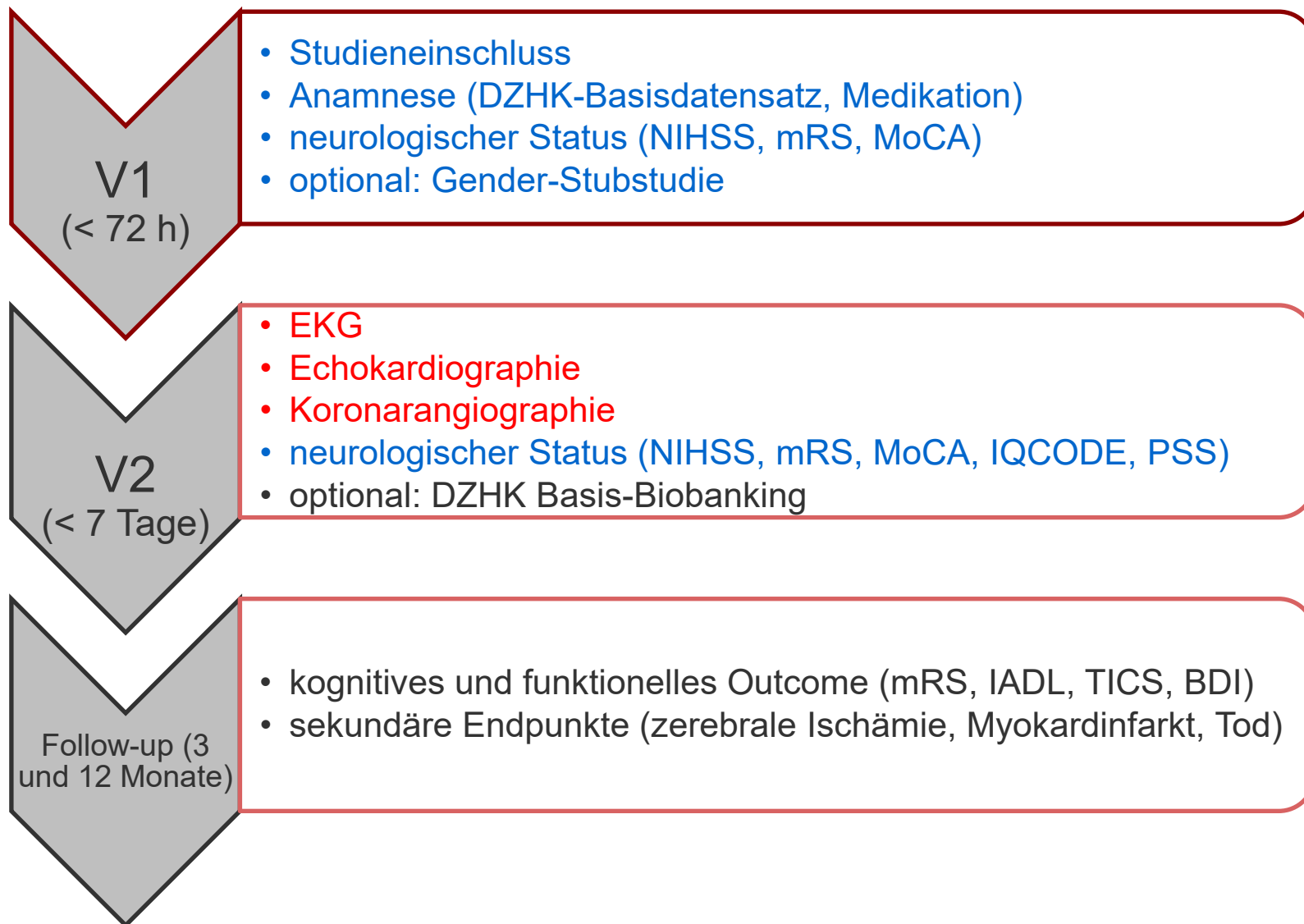
## Sekundäre Endpunkte:

- Kognitives Outcome (MoCA bzw. TICS)
- Funktionelles Outcome (mRS)
- MACE (Tod, Myokardinfarkt, erneuter Schlaganfall/TIA)
  - ➔ akutstationärer Aufenthalt bzw. Follow-Ups 3 u. 12 M

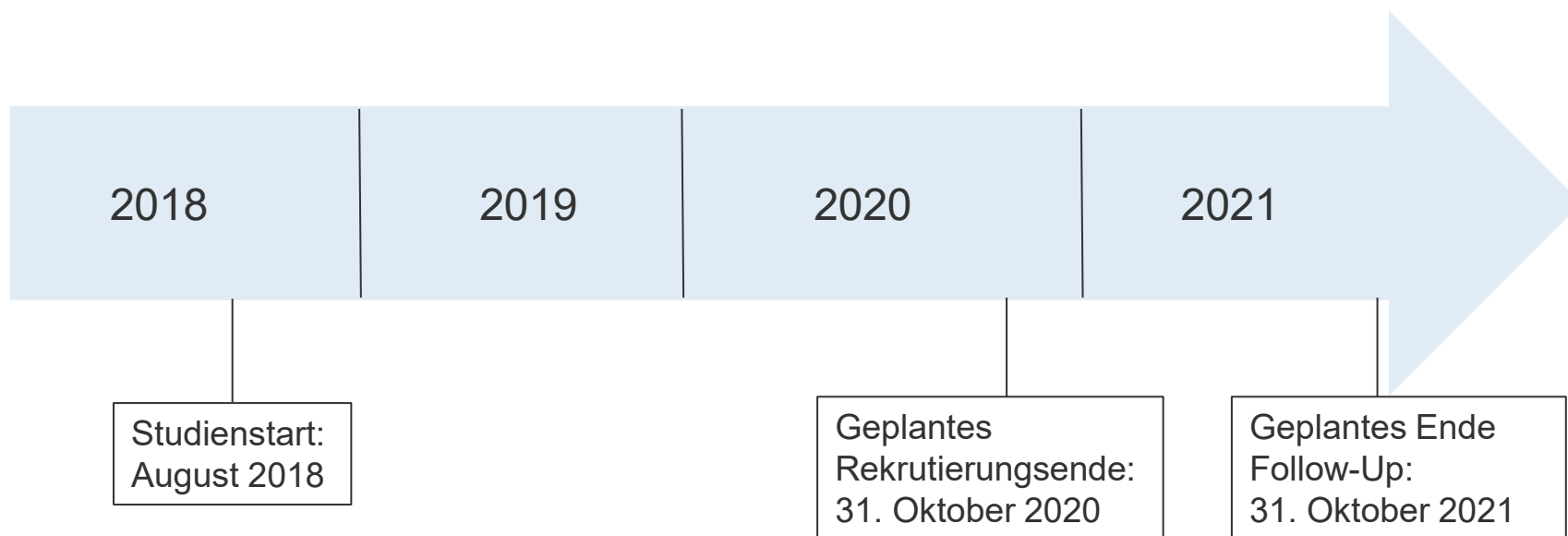
## Studienablauf

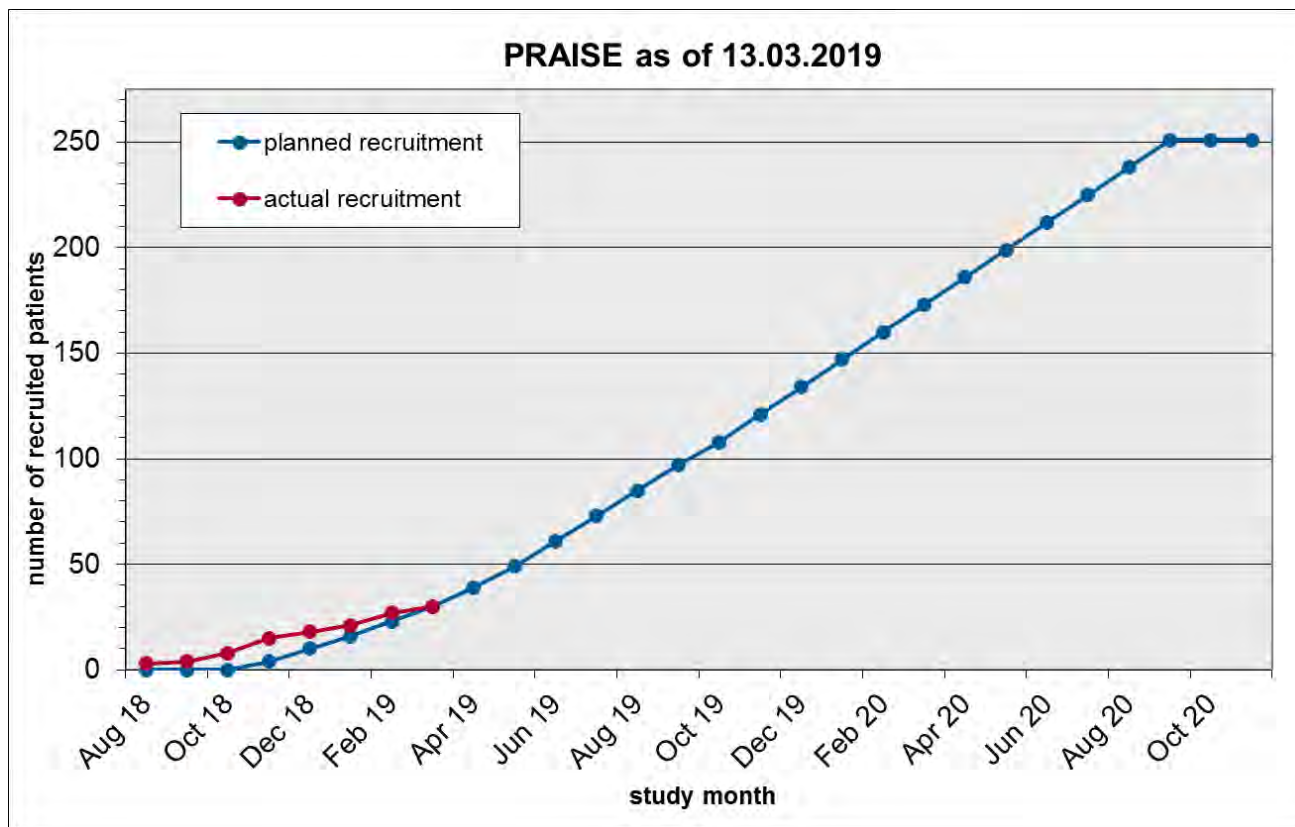
Cognitive testing





**Rekrutierungsziel:** n=251 Patienten

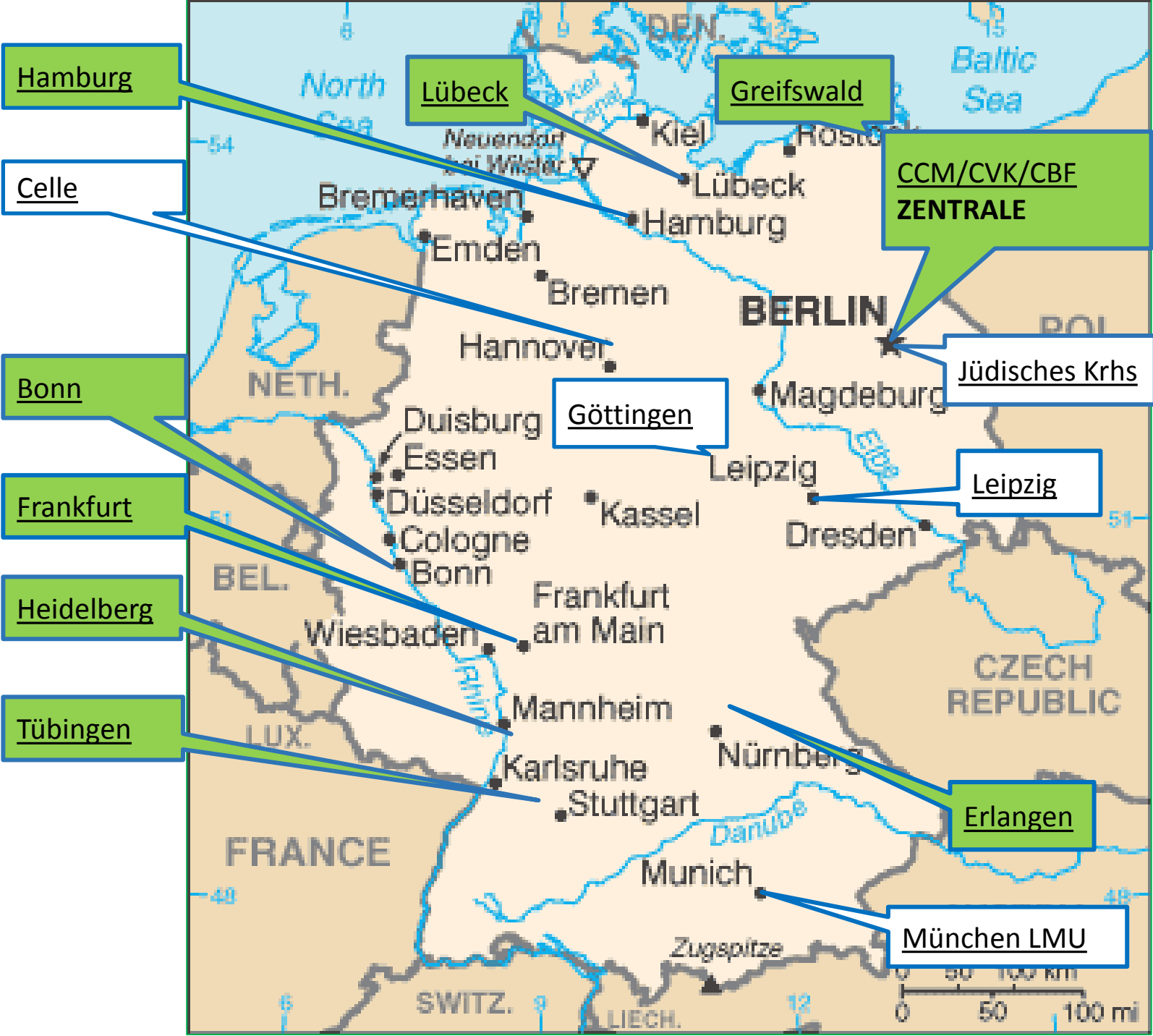




Bislang eingeschlossene Patienten: n=30







Hamburg

Lübeck

Greifswald

Celle

CCM/CVK/CBF  
ZENTRALE

Bonn

Jüdisches Krhs

Frankfurt

Göttingen

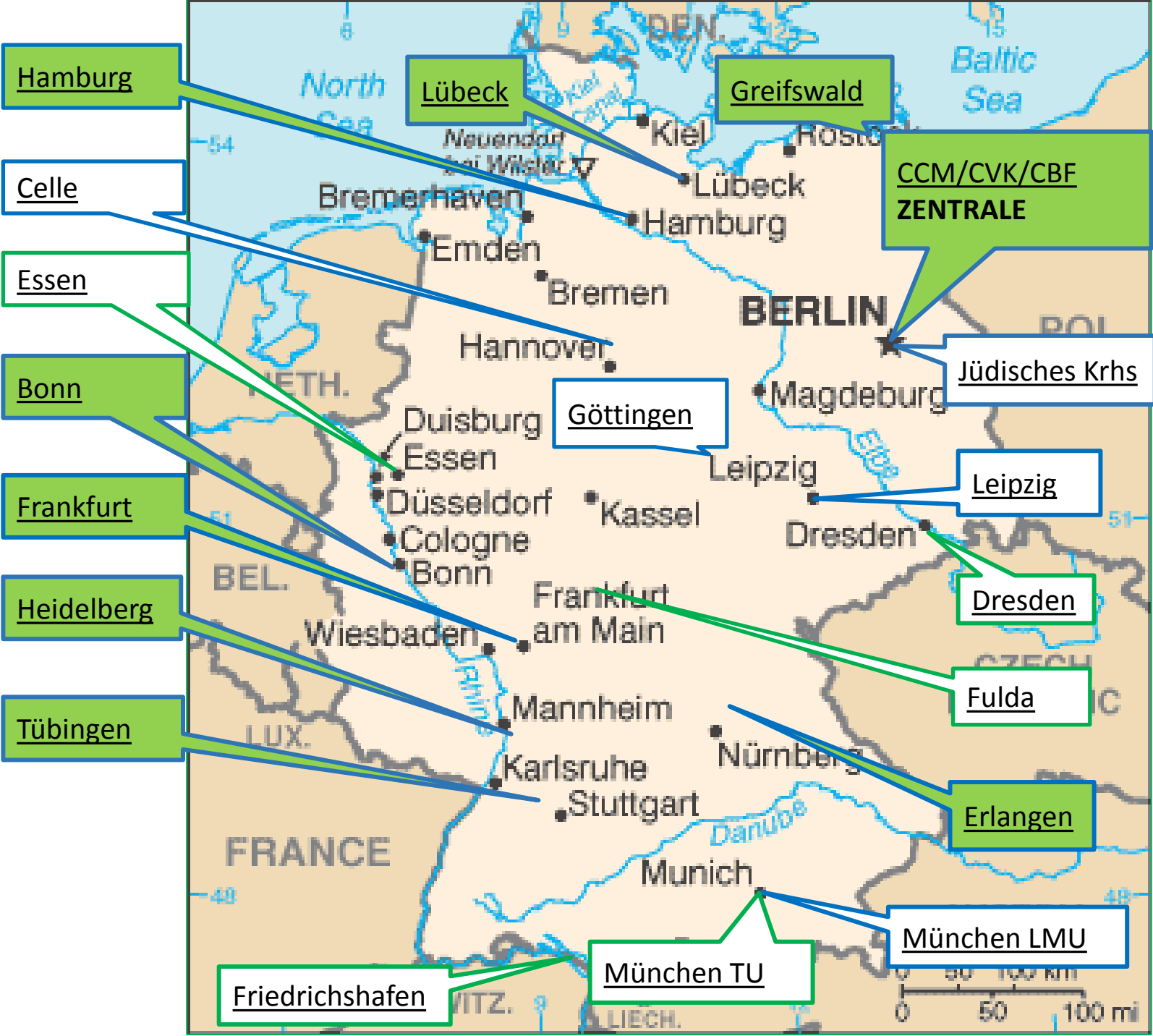
Leipzig

Heidelberg

Tübingen

Erlangen

München LMU



Hamburg

Lübeck

Greifswald

CCM/CVK/CBF  
ZENTRALE

Celle

Essen

Bonn

Göttingen

Jüdisches Krhs

Frankfurt

Leipzig

Heidelberg

Dresden

Tübingen

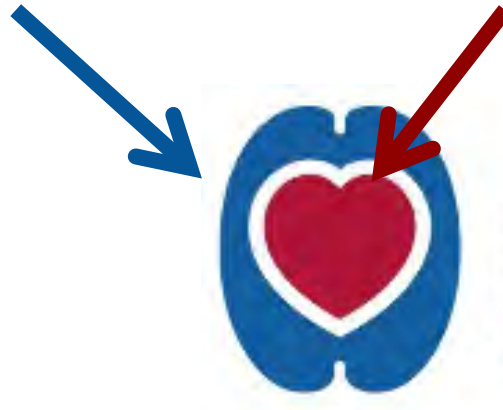
Fulda

Erlangen

München TU

München LMU

Friedrichshafen



**PRAISE**  
DZHK 19 | DZNE B001

## Gemeinsame Finanzierung durch



### Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V.

- ~ 1/3 des Budgets
- ärztliche Studienkoordination
- Monitoring
- Reisekosten für Komitees



### Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung e.V.

- ~ 2/3 des Budgets
- Study Nurse (Studienkoordination)
- Datenmanagement/Statistik
- Core Labs und Biobanking
- Patient Fee

## Kooperation DZNE und DZHK

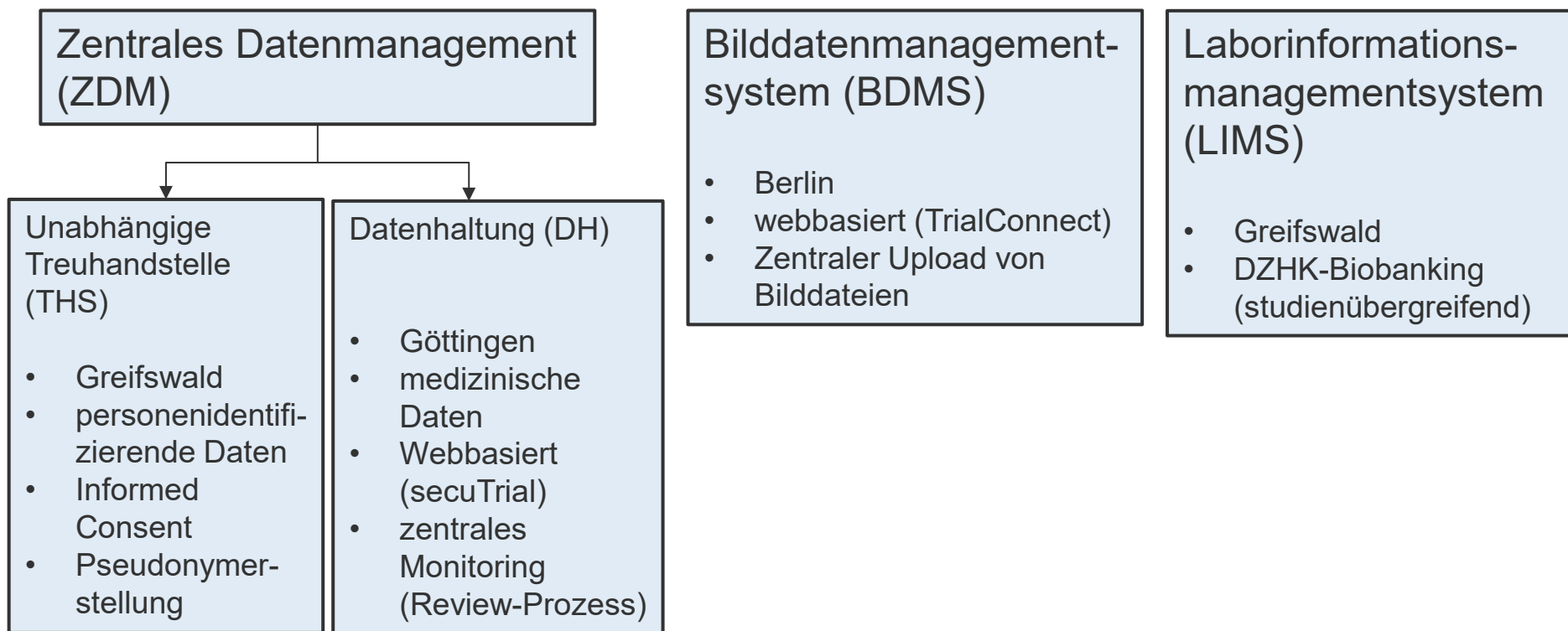


<input type="checkbox"/> Projektmanagement	Klinische Forschungsplattform	Gruppe Klinische Studien
<input type="checkbox"/> Ethik	Klinische Forschungsplattform, Qualitätssicherung	Projekt Ethik
<input type="checkbox"/> Datenschutz	Stabsstelle Datenschutz	Treuhandstelle, Datenhaltung, Projekt Ethik
<input type="checkbox"/> Finanzierung	Abteilung Finanzen und Controlling	Fördermittelmanagement
<input type="checkbox"/> Support	Standortkoordination Berlin	Geschäftsstelle

## Kooperation DZNE und DZHK

- Erste Kooperation von zwei DZG überhaupt
- Projektmanagement
  - Kooperationsvertrag DZNE und DZHK  Nutzungsrechte an den Daten
- Ethik
  - Abstimmung der Aufklärungsunterlagen mit DZNE und DZHK
- Datenschutz
  - Nutzen der wissenschaftlichen Infrastruktur des DZHK  DZHK-Datenschutzkonzept
    - Abstimmung mit Stabsstelle Datenschutz DZNE
    - DZHK „Use & Access“ Policy  mögl. Nutzung der Daten durch DZNE-Wissenschaftler
- Repräsentation im Steering Committee (Prof. Dichgans, Prof. Petzold)
- Öffentlichkeitsarbeit
  - gemeinsame Pressemitteilung zum Studienstart
  - Abstimmung des Studienlogos

## Wissenschaftliche Infrastruktur







# PRAISE STUDIE

= LEITLINIEN-RELEVANTE Empfehlung

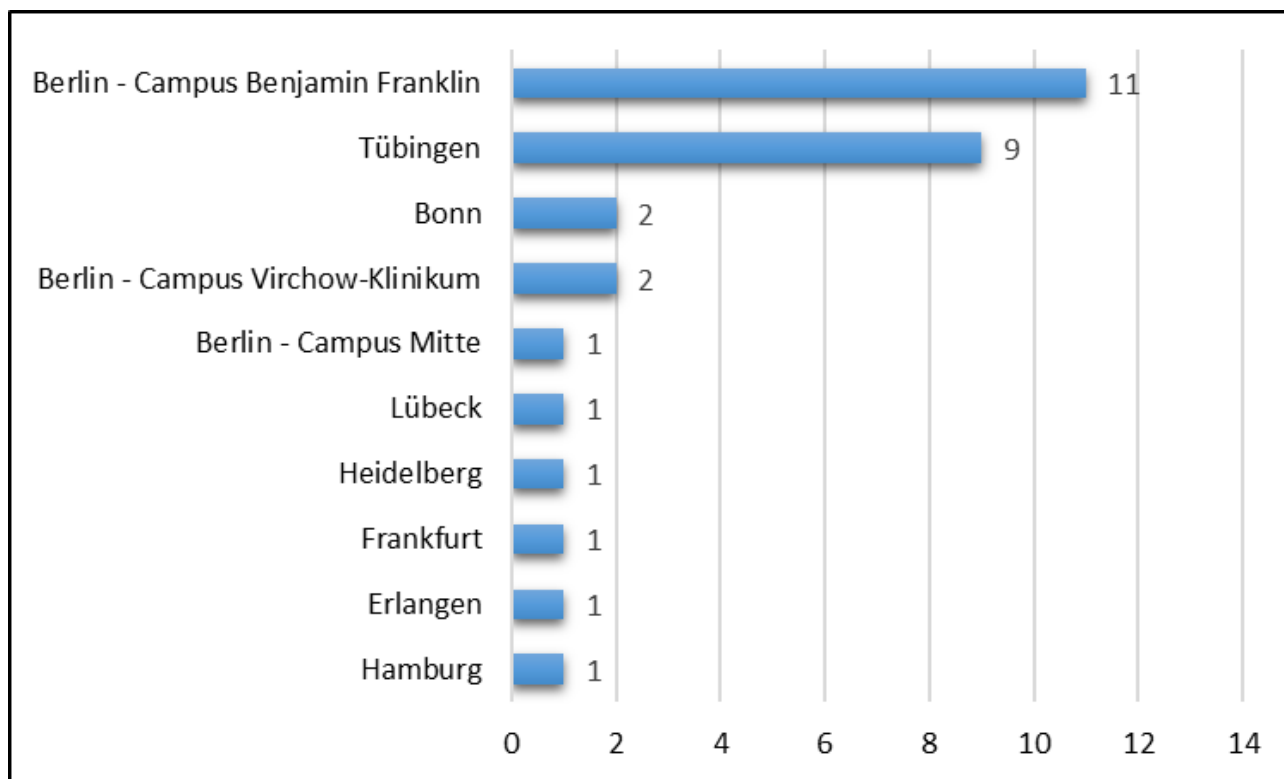
Troponin-Erhöpfung beim ischämischem Schlaganfall

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



[christian.nolte@charite.de](mailto:christian.nolte@charite.de)

## Rekrutierung nach Studienzentren



Stand: 13.03.2019