

Aus der Klinik für
Kardiologie, Pneumologie
und Angiologie der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

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

**Klinischer Nutzen des Nachweises von inapparenten
sub-/kortikalen zerebralen Läsionen bei Patienten
mit embolischem Schlaganfall ungeklärter Ursache**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Lyel Romina Grumberg

2020

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

gez.: Lyel Romina Grumberg
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Hisaki Makimoto
Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Rotem Lanzman

Gewidmet meinen Eltern

I. Zusammenfassung

30% aller ischämischen Schlaganfälle sind embolische Schlaganfälle unklarer Ursache (ESUS). Mittels prolongierter Herzrhythmusüberwachung konnte bei 30% der Patienten mit ESUS ein zuvor unbekanntes Vorhofflimmern (VHF) innerhalb von 3 Jahren detektiert werden. Aktuelle Studien konnten keinen klinischen Nutzen einer generellen oralen Antikoagulation bei ESUS Patienten aufzeigen, sodass Prädiktoren für okkultes VHF von großem klinischem Interesse sind. Die Prävalenz klinisch inapparenter zerebraler Läsionen (*silent cerebral lesions, SCL*) ist bei VHF Patienten höher als bei Patienten ohne VHF. In der vorliegenden klinischen Beobachtungsstudie wurde prospektiv geprüft, ob das Vorhandensein von SCL als Prädiktor für okkultes VHF bei ESUS Patienten fungiert.

Hierfür wurden 55 Patienten (61.6 ± 13.6 Jahre, 41.8% Frauen) mit akutem ESUS und kontinuierlichem kardialen Rhythmusmonitoring zwischen September 2014 und Juli 2017 in die prospektive klinische Studie eingeschlossen. Das Vorliegen von SCL wurde nach standardisiertem Protokoll mittels zerebraler Magnetresonanztomographie (cMRT) ermittelt.

Primärer Endpunkt war das Vorliegen von VHF (Dauer > 30 Sekunden), der sekundäre Endpunkt war das Auftreten eines Schlaganfallrezidivs während der Verlaufsbeobachtung.

Insgesamt wurden bei 48 Patienten (87%) SCL diagnostiziert. 41 Patienten (75%) zeigten subkortikale-SCL (sc-SCL), 37 Patienten (67%) zeigten Läsionen der weißen Hirnsubstanz (*white matter lesions*). Während der Verlaufsbeobachtung von 1017 ± 347 Tagen trat bei insgesamt 16 Patienten (29%) ein bisher unbekanntes VHF auf und 7 Patienten (14%) erlitten ein Schlaganfallrezidiv. Die Inzidenz von VHF war somit bei den Patienten mit SCL höher als bei den Patienten ohne SCL (39% vs. 0%). Das Vorhandensein von sc-SCL war bei VHF Patienten signifikant höher als bei VHF-freien Patienten (100% vs. 64.1%; $p < 0.01$) ebenso bei Patienten mit Schlaganfallrezidiv (100% vs. 56.3%, $p < 0.05$).

Die Kaplan-Meier Analyse konnte signifikant höhere VHF-Detektionsraten bei Patienten mit sc-SCL im Vergleich zu den Patienten ohne sc-SCL nachweisen (log-rank, $p = 0.0087$). Die Kaplan-Meier-Analyse konnte jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Schlaganfallrezidivrate zwischen Patienten, welche sc-SCL aufwiesen im Vergleich zur Kontrolle nachweisen (log-rank, $p = 0.12$).

Es konnte gezeigt werden, dass sc-SCL bei ESUS Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von okkultem VHF und einem Schlaganfallrezidiv assoziiert sind. Das Vorhandensein von sc-SCL im Routine-cMRT könnte somit helfen ESUS-Patienten mit erhöhtem Risiko für VHF und ischämischen Schlaganfallrezidiv zu identifizieren.

II. Summary

Insertable cardiac monitor (ICM) reveals occult atrial fibrillation (AF) after embolic stroke of undetermined source (ESUS) in up to 30%. However, recent trials showed no clinical benefit of general prophylactic use of direct oral anticoagulants (DOAC) in patients with ESUS. These results suggest that better risk predictors of thromboembolic events should be necessary for the use of oral anticoagulants in ESUS patients.

The prevalence of silent cerebral lesions (SCL) is higher in AF patients compared to those without AF. The aim of this present work was, based on the prior knowledge on SCL, to investigate whether the presence of sub-/cortical [sc]-SCL can predict subsequent AF detection in patients with ESUS. Consecutive 55 patients (61.6 ± 13.6 years, 41.8% women) after acute ESUS and ICM implantation were prospectively enrolled in this study. The presence and location of sc-SCL and white matter lesions was diagnosed using brain magnetic resonance imaging (MRI) prior to ICM implantation. The primary endpoint was defined to be the detection of AF (lasting > 30 seconds) and the secondary endpoint was the incidence of recurrent stroke during follow-up (FU). Overall, any SCL were identified in 48 patients (87%). In detail, 41 patients showed sc-SCL (75%) whereas 37 patients showed white matter lesions (67%). During a mean FU of 1017 ± 347 days, AF was detected in 16 patients (29%) and 7 patients (14%) experienced recurrent strokes. As compared to any SCL or white matter lesions, presence of sc-SCL was significantly higher in patients with AF detection (100% vs. 64.1%; $p < 0.01$) as well as in patients with recurrent strokes (100% vs. 56.3%, $p < 0.05$) during FU. Kaplan-Meier analysis demonstrated significantly higher AF detection rate in the patients with sc-SCL as compared to those without sc-SCL (log-rank, $p = 0.0087$), however, the presence of sc-SCL did not predict subsequent re-strokes (log-rank, $p = 0.12$).

In conclusion, these results demonstrate that sc-SCL may help to identify ESUS patients at high-risk for occult AF. The utility of sc-SCL to predict recurrent stroke should be further investigated.

III. Abkürzungsverzeichnis

AF	<i>atrial fibrillation</i> , Vorhofflimmern
AHA	<i>American Heart Association</i>
AV-Knoten	Atrioventrikular-Knoten
BMI	<i>body mass index</i>
CTA	computertomographische Angiographie
cMRT	zerebrale Magnetresonanztomographie
EHRA	<i>European heart rhythm association</i>
EKG	Elektrokardiogramm
ESUS	<i>embolic stroke of undetermined source</i> , <i>embolischer Schlaganfall unklarer Ursache</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FLAIR	<i>fluid-attenuated-inversion recovery</i> , <i>Wassersättigung</i>
FOV	<i>field of view</i> , Sichtfeld
HF	<i>heart failure</i> , Herzinsuffizienz
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ILR	implantierbarer <i>Loop-Recorder</i>
INR	<i>international normalized ratio</i>
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiogramm
LAD	<i>left atrial diameter</i> , linksatrialer Diameter
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRA	Magnetresonanztomographie
NIHSS	<i>national institute of health stroke scale</i>
NOAK	neue orale Antikoagulantien

Abkürzungsverzeichnis

OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pg	Pikogramm
SD	<i>standard deviation</i> , Standardabweichung
TDI	<i>Tissue Doppler imaging</i>
TE	Thromboembolie
TE	<i>echo time</i> , Echozeit
TI	<i>inversion time</i> , Inversionszeit
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOAST	<i>Trial of Org in Acute Stroke Treatment</i>
TR	<i>repetition time</i> , Repetitionszeit
VHF	Vorhofflimmern
KHK	koronare Herzkrankheit
WHO	<i>World Health Organisation</i> , Weltgesundheitsorganisation
SCL	<i>Silent cerebral lesions</i>
sc	subkortikal
ZNS	zentrales Nervensystem

IV. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Der ischämische Schlaganfall	1
1.1.1	Definition des Schlaganfalls	1
1.1.2	Epidemiologie des Schlaganfalls.....	1
1.1.3	Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls	2
1.1.4	National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	5
1.1.5	Embolischer Schlaganfall unklarer Ursache – Embolic stroke of undetermined Source (ESUS).....	6
1.2	Vorhofflimmern	7
1.2.1	Definition von Vorhofflimmern.....	7
1.2.2	Epidemiologie des VHF	10
1.2.3	Einteilung von Vorhofflimmern	11
1.2.4	Ätiologie und Risikofaktoren	12
1.2.5	Diagnostik des Vorhofflimmerns.....	13
1.2.6	Symptome des Vorhofflimmerns.....	14
1.2.7	Therapeutisches Vorgehen bei Vorhofflimmern	15
1.2.8	Erfassung des thromboembolischen Risikos	18
1.2.9	Kontraindikationen für eine Antikoagulation und Erfassung des Blutungsrisikos.....	21
1.2.10	ESUS und Vorhofflimmern	23
1.2.11	Klinisch inapparente zerebrale Läsionen	24
1.3	Ziele der Arbeit	26
1.4	Fragestellung	27
2	Methoden	28
2.1	Studiendesign und Patientenrekrutierung	28
2.2	Zerebrales MRT (cMRT)	29
2.3	Implantierbarer Herzmonitor	31
2.4	Datenerhebung/Fragebögen	33
2.5	Charakteristika des Patientenkollektivs	33
2.6	Verlaufsbeobachtung der Patienten	35
2.7	Endpunkte der Studie	36
2.8	Statistik	36

2.9	Ethikvotum.....	37
3	Ergebnisse	38
3.1	Basis-Charakteristika des Patientenkollektivs	38
3.2	Vergleich der Basis-Charakteristika der Patienten mit und ohne SCL ...	42
3.3	<i>Follow-up</i> Ergebnisse	44
3.4	Primärer Endpunkt.....	44
3.5	Sekundärer Endpunkt.....	48
4	Diskussion	53
4.1	Bekannte Prädiktoren für okkultes VHF bei ESUS.....	53
4.2	Zusammenhang zwischen VHF, SCL und ESUS	55
4.3	24h-EKG vs. ILR-Implantation	56
4.4	Bedeutung der Dauer der VHF-Episoden	58
4.5	Medikamentöse Behandlungsalternativen	59
4.6	Limitationen	61
4.7	Schlussfolgerung	62
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	64
6	Anhang	72

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: TOAST-Kriterien nach [16]	3
Abb. 2: Pathophysiologie von kardioembolischen Schlaganfällen und ESUS nach [17].	4
Abb. 3: Reizweiterleitung im gesunden Herz.....	8
Abb. 4: Reizweiterleitung bei VHF.....	8
Abb. 5: Langzeit-EKG mit VHF.	9
Abb. 6: Virchow-Trias zur Thrombusbildung.....	10
Abb. 7: Die vier Säulen der VHF-Therapie.....	16
Abb. 8: Dokumentation von SCL im cMRT	25
Abb. 9: Prävalenz von SCL in Zusammenhang mit VHF nach [98].....	26
Abb. 10: Beispiel für Dokumentation von sc-SCL	30
Abb. 11: Beispiel für Dokumentation von <i>white matter lesions</i>	31
Abb. 12: Implantierbare Ereignis-Rekorder	32
Abb. 13: Schematische Darstellung der Patientenrekrutierung und ILR-Implantation ..	35
Abb. 14: Ablaufdiagramm der Studie	38
Abb. 15: Altersgerechter intrakranieller Normalbefund im cMRT	41
Abb. 16: Dokumentation von sc-SCL in der FLAIR-Sequenz.....	41
Abb. 17: Dokumentation von <i>white matter lesions</i> in der FLAIR-Sequenz	42
Abb. 18: Follow-up-Diagramm der Studie.....	44
Abb. 19: Häufigkeitsverteilung von SCL im Bezug zur VHF-Detektion	46
Abb. 20: VHF-Detektion in Abhängigkeit des Vorhandenseins von jeglichen SCL.....	47
Abb. 21: VHF-Detektion in Abhängigkeit des Vorhandenseins von sc-SCL	48
Abb. 22: Häufigkeitsverteilung von SCL bei Schlaganfallrezidiven	50
Abb. 23: Schlaganfallrezidivrate in Abhängigkeit des Vorhandenseins von jeglichen SCL.....	51
Abb. 24: Schlaganfallrezidivrate in Abhängigkeit des Vorhandenseins von sc-SCL	52
Abb. 25: Vergleich zwischen Langzeit-EKG und ILR in Bezug zur VHF-Detektionsrate	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NIHS- <i>Score</i> Parameter modifiziert nach [20]	5
Tabelle 2: Alter und Prävalenz von VHF nach [38].....	11
Tabelle 3: Risikofaktoren von VHF	13
Tabelle 4: EHRA-Klassifikation	14
Tabelle 5: mEHRA-Klassifikation	15
Tabelle 6: CHADS ₂ - <i>Score</i>	19
Tabelle 7: CHA ₂ DS ₂ -VASc- <i>Score</i>	20
Tabelle 8: Jährliches Schlaganfallrisiko anhand des CHADS ₂ - <i>Scores</i> ohne Antikoagulation	21
Tabelle 9: Jährliches Schlaganfallrisiko anhand des CHA ₂ DS ₂ -VASc- <i>Scores</i> ohne Antikoagulation	21
Tabelle 10: <i>HAS-BLED-Score</i> nach [78].....	22
Tabelle 11: Basis-Charakteristika des Patientenkollektivs.....	40
Tabelle 12: Vergleich der Basischarakteristika bei Patienten mit und ohne SCL.....	43
Tabelle 13: Klinische Charakteristika in Zusammenhang mit VHF-Detektion	45
Tabelle 14: Klinische Charakteristika in Zusammenhang mit rekurrentem ischämischem Schlaganfall	49

1 Einleitung

1.1 Der ischämische Schlaganfall

1.1.1 Definition des Schlaganfalls

Unter einem Schlaganfall versteht man eine akute zerebrale Durchblutungsstörung im arteriellen Stromgebiet. Es handelt sich um ein polyätiologisches Syndrom vaskulärer Genese. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert einen Schlaganfall als „ein sich rasch entwickelndes Zeichen einer fokalen oder globalen Störung der zerebralen Funktion, an welche sich Symptome anschließen, die 24 Stunden oder länger dauern oder sogar zum Tode führen“ [1].

Man unterscheidet zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall. 80% aller Schlaganfälle sind ischämischer Genese [2]. Dabei kommt es zu einer fokalen Ischämie des zentralen Nervensystems mit nachfolgender Beeinträchtigung der neurologischen Funktion. Der hämorrhagische Schlaganfall ist gekennzeichnet durch eine intrazerebrale oder subarachnoidale Blutung.

Ungefähr ein Fünftel aller ischämischen Schlaganfälle sind kardioembolischer Genese, welche mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich Schlaganfallrezidiv, Morbidität und Mortalität assoziiert sind als andere Ursachen des Schlaganfalls [3-5].

Die Akutdiagnostik eines Schlaganfalls erfolgt mittels zerebraler Computertomographie (cCT) oder Schädel-Magnetresonanztomographie (cMRT). Mit diesen bildgebenden Methoden können, u.a. Lokalisation sowie Größe des Schlaganfalles bestimmt werden [6].

1.1.2 Epidemiologie des Schlaganfalls

Der ischämische Schlaganfall zählt zu den häufigsten Todesursachen weltweit [7] und gehört zu den führenden Ursachen für körperliche Behinderung im Erwachsenenalter [8]. In Deutschland erleiden jährlich 196.000 Personen einen Schlaganfall und ca.

66.000 Personen ein Schlaganfallrezidiv [9]. Der ischämische Schlaganfall stellt nicht nur weltweit ein Gesundheitsrisiko dar, sondern auch in der Bundesrepublik Deutschland stehen Schlaganfälle auf Platz drei der häufigsten Todesursachen. Pro Jahr versterben rund 63.000 Personen an einem Schlaganfall [9].

Die Inzidenz von Schlaganfällen nimmt mit steigendem Alter exponentiell zu. Patienten im Alter von ca. 65 Jahren sind am häufigsten betroffen [10]. Die Inzidenz von Schlaganfällen steigt bei Männern mit zunehmendem Alter von 0.7% bei den 40- bis 49-Jährigen auf 8.1%, bei den 70- bis 79-Jährigen an. Bei Frauen steigt die Schlaganfallprävalenz von 1.1% auf 6.3% in den gleichen Altersgruppen an [11]. Durch die höhere Lebenserwartung von Frauen erkranken in Absolutzahlen jedoch mehr Frauen als Männer [12]. Die Mortalitätsrate im ersten Monat nach einem ischämischen Schlaganfall beträgt 2.5% für lakunäre Schlaganfälle [13] und 78% für Infarkte, die sich über die Hirnhemisphäre ausdehnen [14].

Schlaganfälle sind durch ihre hohe Gesundheitsbedeutung ein häufiger Behandlungsanlass in niedergelassenen Praxen sowie Kliniken und stellen eine hohe finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem dar [15].

1.1.3 Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls

Die verschiedenen Ätiologien des ischämischen Schlaganfalls können anhand der 1993 entwickelten TOAST-Klassifikation unterteilt werden [16] (Abbildung 1).

Die Klassifikation unterscheidet fünf Gruppen: “Makroangiopathie”, “Mikroangiopathie”, “kardiale Embolie”, “andere Ätiologie” und “unklare Ätiologie”.

Makroangiopathie: Bei über 50-prozentiger Stenose oder Verschluss eines hirnversorgenden Gefäßes wird die Ursache als Makroangiopathie klassifiziert. Eine kardiale Emboliequelle sollte diagnostisch ausgeschlossen werden.

Mikroangiopathie: Unter Mikroangiopathie können subkortikale lakunäre Hirninfarkte klassifiziert werden. Zu den häufigsten Ursachen einer Mikroangiopathie gehören die arterielle Hypertonie und/oder ein Diabetes mellitus.

Kardiale Embolie: Nach Auffinden einer kardialen Emboliequelle können die Infarkte in diese Kategorie eingeordnet werden. Hierzu zählen unter anderem VHF, Vorhofflattern, ein persistierendes Foramen ovale, Mitralklappenstenosen, ein Sick-Sinus-Syndrom oder das Vorliegen mechanischer bzw. bioprothetischer Herzklappen.

Andere Ätiologie: Bei Nachweis anderer Ursachen, beispielsweise durch eine Vaskulitis, Dissektion, Gerinnungsstörung, die Einnahme von Arzneimitteln wie Kontrazeptiva, wird der Schlaganfall, unter 'andere Ätiologie' klassifiziert.

Unklare Ätiologie (kryptogener Schlaganfall): In dieser Kategorie werden alle Infarkte zusammengefasst, bei welchen keine Ursache oder mehrere konkurrierende Ursachen gefunden werden [7].

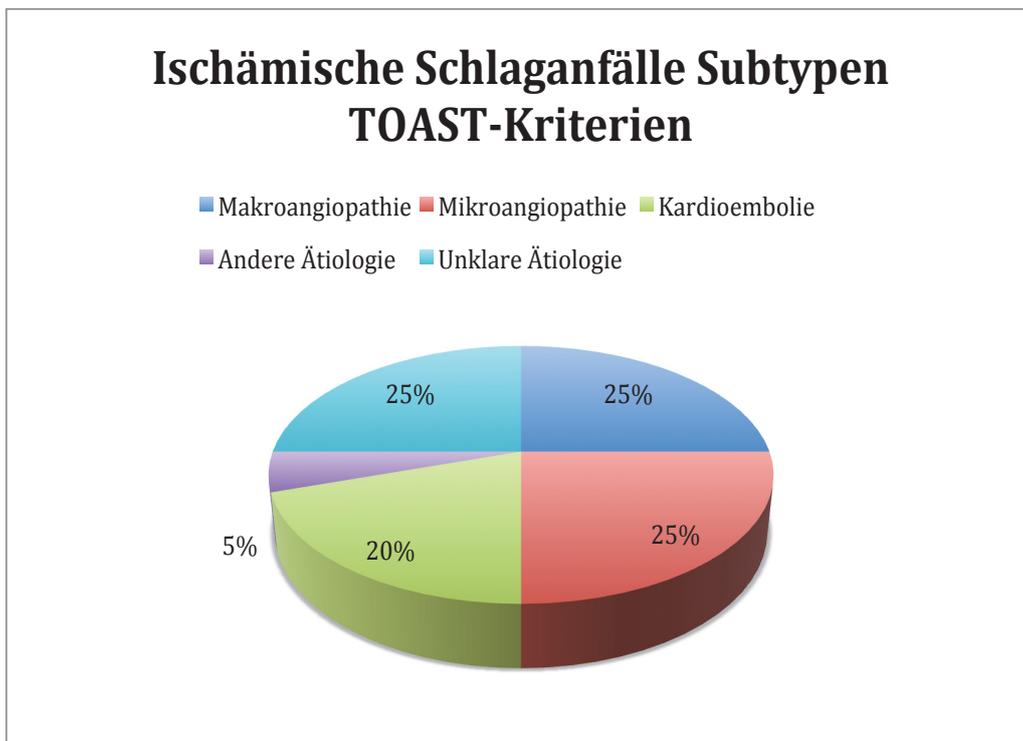


Abb. 1: TOAST-Kriterien nach [16]. Unterscheidung der fünf ätiologischen Grundtypen von Hirninfarkten.

Den Schwerpunkt dieser Arbeit stellen kardioembolische Schlaganfälle dar. In Abbildung 2 ist ein Vier-Kammer-Blick des Herzens dargestellt, welcher die Entstehung von Thromben erläutert, welche in Folge zu kardioembolischen Schlaganfällen oder ESUS führen können.

Neben VHF und Vorhofflattern können bspw. Herzklappenvitien, ein persistierendes Foramen ovale, ein Vorhofseptumdefekt sowie verschiedene Valvulopathien zur Entstehung von kardioembolischen Schlaganfällen führen.

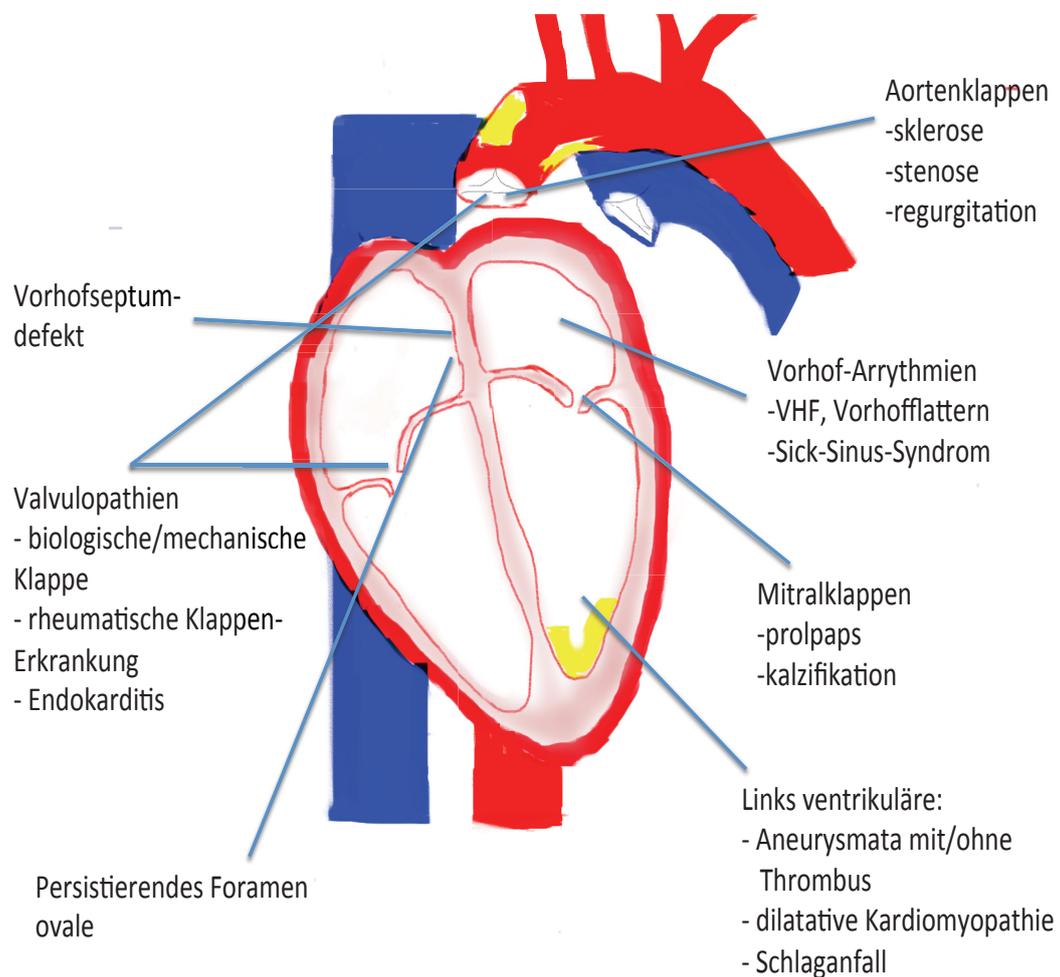


Abb. 2: Pathophysiologie von kardioembolischen Schlaganfällen und ESUS nach [17]. VHF= Vorhofflimmern

1.1.4 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ist ein *Score* zur quantitativen Bewertung eines akuten Schlaganfalls im Rahmen des neurologischen Aufnahmebefundes.

Der *Score* wird zur Früherkennung und Verlaufsbeobachtung eines Schlaganfalls verwendet und gibt Aufschluss über den Schweregrad des Schlaganfalls anhand der klinischen Symptomatik [18-20].

Der *Score* reicht von 0 Punkten (=kein Defizit) bis maximal 42 erreichbaren Punkten.

Bei einem Punktwert zwischen 6 und 22 Punkten mit raschem Symptombeginn ist die Lysetherapie bei einem ischämischen Schlaganfall indiziert, bei einem NIHSS-Wert von > 25 Punkten ist die Lysetherapie kontraindiziert [21].

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die im NIHSS-*Score* bewerteten Parameter.

Rubrik	Befund	Punktwert
Bewusstseinslage/Vigilanz	wach-somnolent-soporös-komatös	0-3
Orientierung	Frage nach aktuellem Monat und Alter	0-2
Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen/Schliessen	0-2
Okulomotorik	Normalbefund - partielle Blickparese - forcierte Blickdeviation - Abweichung oder komplette Blickparese beider Augen	0-2
Gesichtsfeld	keine Einschränkung - partielle Hemianopsie- komplette Hemianopsie - bilaterale Hemianopsie	0-3
Fazialisparese	normal-gering-partiell-vollständig	0-3
Motorik der Arme	kein Absinken - Absinken - Anheben gegen Schwerkraft möglich - kein Anheben gegen Schwerkraft - keine Bewegung	0-4
Motorik der Beine	kein Absinken - Absinken - Anheben gegen Schwerkraft möglich - kein Anheben gegen Schwerkraft - keine Bewegung	0-4
Extremitätenataxie	fehlend-in einer Extremität vorhanden- in beiden Extremitäten vorhanden	0-2
Sensibilität	kein Sensibilitätsverlust - leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust - schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust	0-2
Sprache (Dysphasie/Aphasie)	normal, keine Aphasie - leichte bis mittelschwere Aphasie - schwere Aphasie - stumm, globale Aphasie	0-3
Dysarthrie/Anarthrie	normal-leicht bis mittelschwer-schwer	0-2
Neurologischer Neglect	keine Abnormalität - visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Abnormalitäten - schwere halbseitige Unaufmerksamkeit bzw. kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes	0-2

Tabelle 1: NIHSS- Score Parameter modifiziert nach [20]. NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale

1.1.5 Embolischer Schlaganfall unklarer Ursache – Embolic stroke of undetermined Source (ESUS)

Trotz der sich immer weiter entwickelnden Diagnostik bleibt die Ätiologie von ischämischen Schlaganfällen häufig unklar.

Ein kryptogener Schlaganfall bezeichnet einen Schlaganfall, bei welchem keine genaue Ursache gefunden werden kann. Laut den TOAST-Kriterien werden alle Infarkte als kryptogen bezeichnet, bei welchen entweder keine Ursache oder mehrere konkurrierende Ursachen gefunden werden können [7]. Insgesamt sind 25% aller ischämischen Schlaganfälle ungeklärter Ursache [22].

Unter der Annahme, dass die meisten kryptogenen Schlaganfälle embolischer Genese sind, jedoch ohne bekannten Ursprung des Embolus, wurde 2014 der Begriff ESUS (*embolic stroke of undetermined source*) von R. G. Hart et al. eingeführt und ersetzt den bis dahin verwendeten Begriff "kryptogen" als eine der möglichen Klassifikationen eines Schlaganfalles [22].

ESUS ist eine Ausschlussdiagnose basierend auf kardiologischer, neurologischer sowie radiologischer Diagnostik und betrifft rund 25% aller Schlaganfälle ischämischer Genese. Die Diagnose ESUS kann erst nach Ausschluss kardialer Emboliequellen und Stenosen ($\geq 50\%$) der intra- und extrakraniellen Hirngefäße gestellt werden.

Ein 24h–Langzeit-EKG dient dem klinischen Ausschluss von VHF zu dem Zeitpunkt des Schlaganfalls. Außerdem müssen weitere, seltenere Ursachen einer eventuellen Hirnblutung ausgeschlossen werden. Hierzu zählen u.a. Arteriitis, Arteriendissektionen, und das reversible zerebrale Aortenkonstriktionssyndrom [22].

Durch aktuelle Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass nach Diagnosestellung eines ESUS bei 30% der Patienten innerhalb von 3 Jahren okkultes VHF mittels kontinuierlichem Rhythmusmonitoring mittels *Event-Recorder* identifiziert wird [23, 24].

Die Leitlinien empfehlen sowohl nach abgelaufenem Schlaganfall mit bekannter Ursache als auch bei ESUS eine medikamentöse Sekundärprophylaxe mit Thrombozytenaggregationshemmern [25]. Bei Schlaganfällen in Verbindung mit VHF ist jedoch eine orale Antikoagulation die leitliniengerechte Therapie, da diese effektiver vor erneuten Schlaganfällen schützt als die Therapie mit Plättchenhemmern wie

beispielsweise ASS [26].

1.2 Vorhofflimmern

1.2.1 Definition von Vorhofflimmern

VHF ist die häufigste behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörung mit einer geschätzten Prävalenz von 1-2% [27, 28].

Im gesunden Herzen leitet der Sinusknoten das elektrische Signal schnell und regelmäßig auf beide Vorhöfe weiter. Des Weiteren wird dieses Signal über das Erregungsleitungssystem über den Atrioventrikular-Knoten (AV-Knoten) zu den Ventrikeln geleitet, was letztendlich zu deren Kontraktion führt.

VHF ist gekennzeichnet durch eine fehlende Synchronität zwischen Vorhof und Ventrikel des Herzens. Aufgrund einer nicht koordinierten Erregungsausbreitung kommt es zu einer schnellen und unregelmäßigen Vorhofkontraktion. Der AV-Knoten, welcher eine Filterfunktion aufweist, leitet einen Teil der Erregungen unregelmäßig auf die Kammern weiter [29]. Die Abbildungen 3 und 4 vergleichen anhand eines schematischen Vier-Kammerblickes des Herzens eine regelrechte Reizweiterleitung und die unkoordinierte Reizweiterleitung bei VHF.

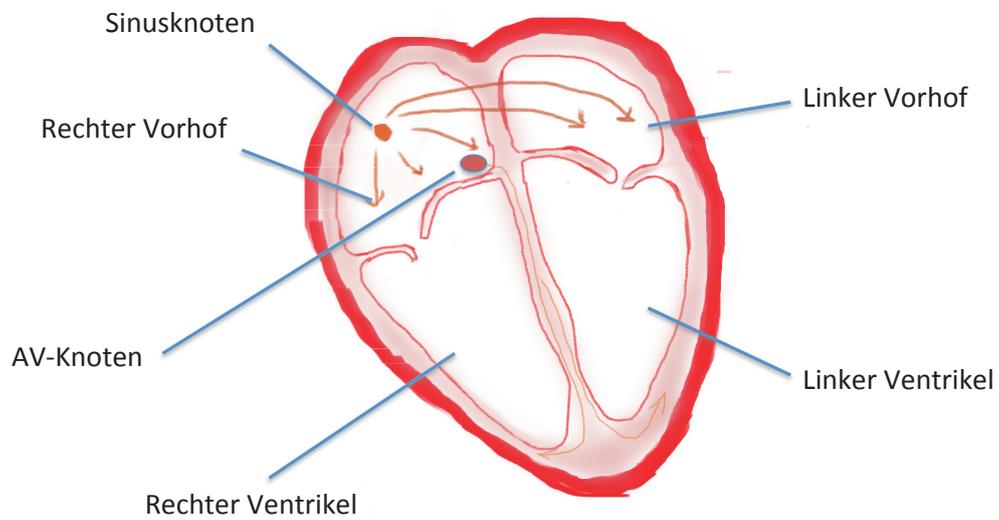


Abb. 3: Reizweiterleitung im gesunden Herz. AV-Knoten= Atrioventrikular-Knoten

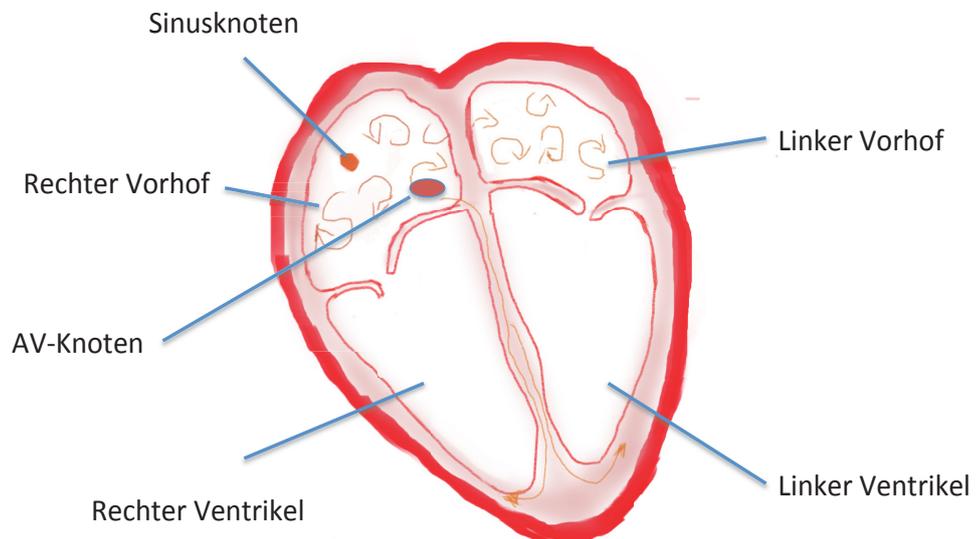


Abb. 4: Reizweiterleitung bei VHF. AV-Knoten= Atrioventrikular-Knoten

Der Goldstandard zur Diagnose des VHF ist die Anfertigung eines Ruhe- oder Langzeit-EKGs. Die Mindestdauer der EKG-Aufzeichnung, die zur Diagnosestellung des VHF erforderlich ist, beträgt mindestens 30 Sekunden [30]. Im EKG erkennt man VHF an unregelmäßigen QRS-Komplexen sowie an fehlenden P-Wellen. Abbildung 5 zeigt ein Langzeit-EKG mit VHF.

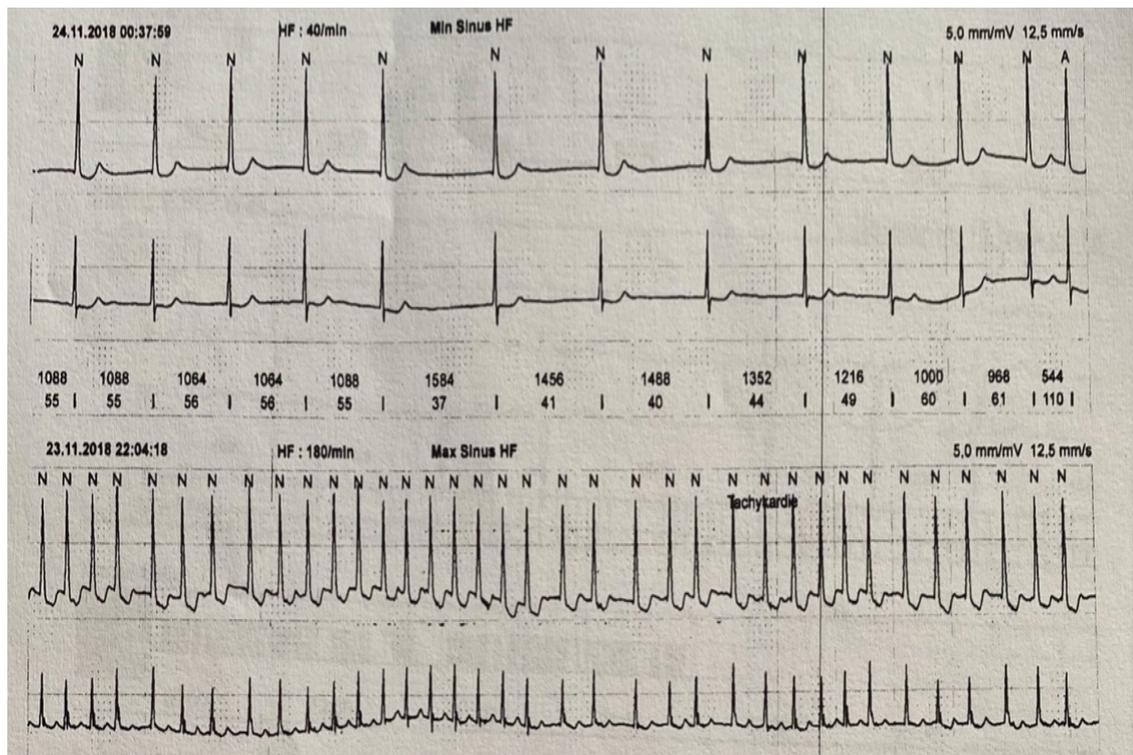


Abb. 5: Langzeit-EKG mit VHF. Charakteristisch für VHF sind die fehlenden P-Wellen und die unregelmäßigen QRS-Komplexe.

Vor etwa 150 Jahren hat der Berliner Pathologe Rudolf Virchow sich mit der Pathogenese der Thrombenbildung auseinandergesetzt. Er fand heraus, dass drei Faktoren, die unter dem Begriff Virchow-Trias zusammengefasst werden, maßgeblich für die Thrombenbildung verantwortlich sind. Diese Trias umfasst Veränderungen der Blutströmung, der Zusammensetzung des Blutes und der Gefäßwand [31].

Beim VHF kommt es durch Abnahme oder Verlust der Vorhofkontraktion zu einer Verlangsamung des Blutflusses und somit zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Thromben [32, 33]. Ebenfalls begünstigen Veränderungen der Blutzusammensetzung, wie beispielsweise ein erhöhter Fibrinumsatz beim VHF die Entstehung von Thromben [31, 34]. Zusammengenommen erhöhen diese Faktoren das

Risiko für die Entstehung von Thromboembolien. Abbildung 6 veranschaulicht anhand der Virchow-Trias die Pathogenese der Thrombusbildung.

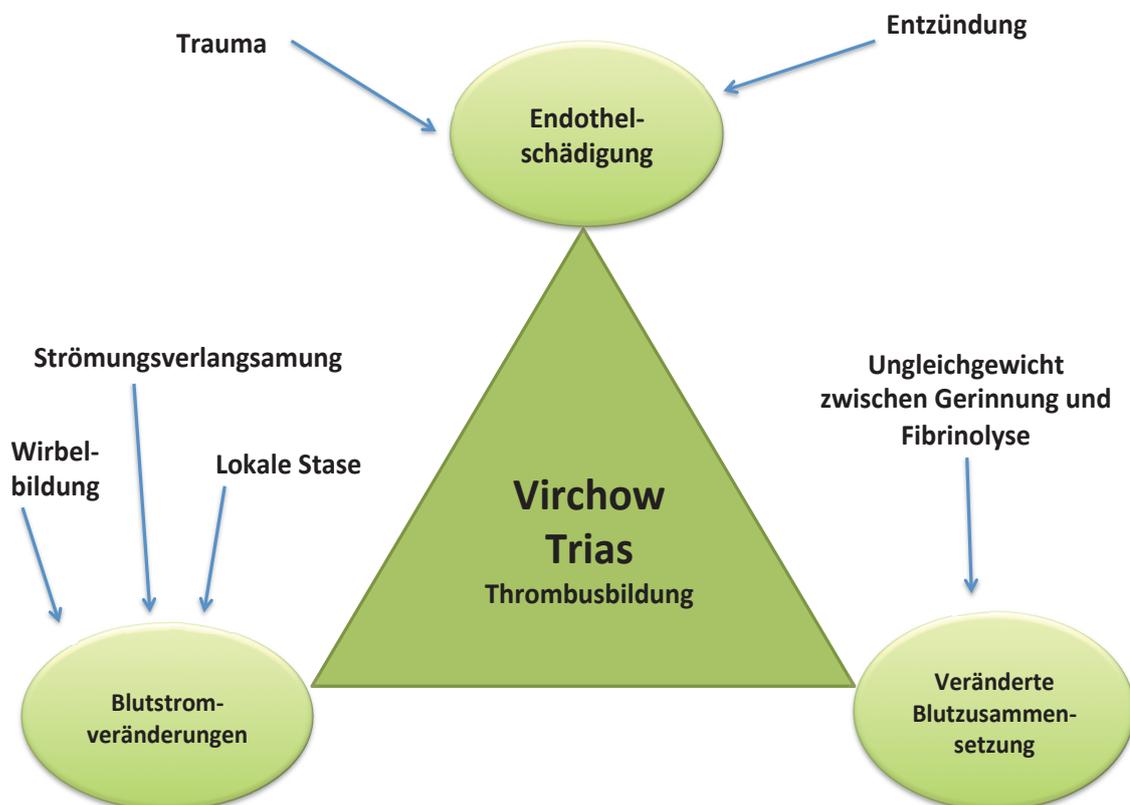


Abb. 6: Virchow-Trias zur Thrombusbildung

1.2.2 Epidemiologie des VHF

VHF zählt zu den häufigsten Herzrhythmusstörungen weltweit. In Deutschland leben rund eine Million Menschen mit VHF, in den Vereinigten Staaten von Amerika sind 2.3 Millionen Menschen an VHF erkrankt [27, 35, 36]. Krijthe et al. haben sich mit der Inzidenz von VHF in der Europäischen Union beschäftigt. Sie fanden heraus, dass sich aufgrund des demographischen Wandels die VHF-Inzidenz bis 2060 bei über 55-jährigen Personen verdoppeln wird [37]. Ursächlich sind hierfür zum einen die steigende Lebenserwartung und zum anderen die Zunahme VHF-begünstigender Erkrankungen.

Es gestaltet sich oftmals schwierig, die Prävalenz von VHF anzugeben, da

paroxysmales VHF häufig kurz und asymptomatisch verläuft. Laut der Framingham Studie beträgt die Inzidenz von VHF 0.1-2.3% bei Patienten, die jünger als 40 Jahre sind, 3-6% bei über 60-jährigen Patienten und 15% bei über 90-jährigen Patienten. Männer erkranken bis zu 1.5 fach häufiger an VHF als Frauen [36].

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Prävalenz von VHF je nach Altersklasse.

Alter	Prävalenz
< 49 Jahre	0.12 - 0.16%
60 - 70 Jahre	3.7 - 4.2%
> 80 Jahre	10.0 - 17.0%

Tabelle 2: Alter und Prävalenz von VHF nach [38]

1.2.3 Einteilung von Vorhofflimmern

Nach der *European Society of Cardiology (ESC)* wird VHF in fünf klinische Kategorien eingeteilt [39]:

1. erstmaliges VHF
2. paroxysmales VHF
3. persistierendes VHF
4. langanhaltend persistierendes VHF
5. permanentes VHF

Bei der paroxysmalen Form, welche vermehrt zu Beginn der Erkrankung auftritt, ist das VHF nur intermittierend und kann spontan innerhalb von 48 Stunden bis zu einer Woche in einen Sinusrhythmus konvertieren. Erfolgt dies nicht, so spricht man von persistierendem VHF. Persistierendes VHF ist nach medikamentöser- oder elektrischer Kardioversion reversibel.

Neu hinzugekommen ist die vierte Kategorie. Hierunter fallen Patienten, deren VHF schon seit über einem Jahr persistiert. Es ist jedoch weiter das Therapieziel, mittels elektrischer oder medikamentöser Kardioversion bzw. einer Katheterablation, den Sinusrhythmus wiederherzustellen oder zu erhalten. Die medikamentöse Therapie wird

in erster Linie mit beta-Blockern durchgeführt. Alternativ können Calcium-Antagonisten oder Digitalisglykoside verwendet werden. Die Rhythmus-erhaltende Therapie erfolgt mit Antiarrhythmika der Gruppe Ic wie zum Beispiel Flecainid oder Antiarrhythmika der Gruppe III wie zum Beispiel Amiodaron [40].

Zuletzt spricht man von permanentem oder chronischem VHF, wenn eine Rhythmuskontrolle nicht mehr angestrebt wird oder nicht möglich ist und das VHF dauerhaft besteht [41].

1.2.4 Ätiologie und Risikofaktoren

Unterschiedliche Vorerkrankungen erhöhen das Risiko für das Auftreten von VHF. Man unterscheidet zwischen kardialen und extrakardialen Erkrankungen, die das Auftreten von VHF begünstigen. Bei den kardialen Risikofaktoren steht an erster Stelle die arterielle Hypertonie. Daneben gehen Herzinfarkte, Endokarditis, Herzklappenerkrankungen, angeborene Herzfehler und die Größe des linken Vorhofs ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von VHF einher [36, 42]. Die sog. Framingham-Studie konnte zeigen, dass das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) das Auftreten von VHF um den Faktor 2 erhöht, eine Kardiomyopathie um den Faktor 8 bis 14 und ein rheumatisches Klappenvitium sogar um den Faktor 10 bis 27 [43].

Zu den extrakardialen Risikofaktoren zählen unter anderem höheres Lebensalter, obstruktives Schlafapnoe Syndrom (OSAS) und Hyperthyreose [44-46].

Desweiteren kann das Risiko an VHF zu erkranken auch durch Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, häufiger Alkoholkonsum, Nikotinabusus und Übergewicht (BMI>27 kg/m²) gesteigert werden [36, 47-50].

Tabelle 3 gibt einen Überblick über häufige identifizierbare Risikofaktoren des VHF.

Risikofaktoren	Erläuterung	Quelle
Alter		[44]
Geschlecht	Männer > Frauen	[36]
Hypertonie		[36]

Herzinsuffizienz		[36]
Myokardinfarkt		[36]
Diabetes mellitus		[36]
Herzklappenerkrankungen		[36]
Übergewicht		[45]
Positive Familienanamnese		[51]
Grösse des li. Vorhofs		[42]
Alkoholkonsum	Assoziation bei Männern ausgeprägter als bei Frauen	[48, 49]
OSAS		[45]
Hyperthyreose		[46]

Tabelle 3: Risikofaktoren von VHF. li.= linken, OSAS= obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

1.2.5 Diagnostik des Vorhofflimmerns

Die zur Zeit gängigsten Methoden, um ein VHF zu diagnostizieren, sind das 12-Kanal-EKG und das Langzeit-EKG [52]. Diese Methoden sind unverzichtbar um die Diagnose eines VHF zu bestätigen.

Stahrenberg et al. [53] verglichen bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall die Detektionsraten von VHF anhand von 24 Stunden-, 48 Stunden- und 7 Tage-Langzeit-EKG miteinander. In der Studie konnte gezeigt werden, dass das 7 Tage-Langzeit-EKG mit 12.5% die höchste Detektionsrate von VHF aufweist. Im Vergleich dazu, betrug die Detektionsrate im 24 Stunden-Langzeit-EKG 4.8% und im 48 Stunden-Langzeit-EKG 6.4%. Die Detektionsrate ist jedoch weiterhin niedrig, sodass stetig nach neuen diagnostischen Methoden gesucht wird, welche es erlauben, VHF zuverlässig und sicher zu erkennen.

Implantierbare Herzmonitore wie Defibrillatoren oder Zweikammerschrittmacher erkennen VHF durch kontinuierliches Herzrhythmusmonitoring in bis zu 98% der Fälle [54].

1.2.6 Symptome des Vorhofflimmerns

Die Symptome des VHF zeichnen sich durch eine hohe Variabilität aus. Die häufigsten Symptome des VHF sind Blässe, Dyspnoe, Asthenie, Herzrasen, Übelkeit, Erbrechen, pektanginöse Beschwerden sowie Schwindel und Synkopen. Palpitationen stellen das häufigste beschriebene Symptom von VHF Patienten dar [55].

Laut dem europäischen EORP AF Register für VHF beträgt die Anzahl an asymptomatischen VHF Patienten bis zu 40%. Bei den symptomatischen VHF Patienten leiden rund 50% an einer milden Symptomatik [56].

Die *European Heart Rhythm Association* (EHRA) hat zur objektiven Klassifikation der Symptome bei VHF im Jahre 2007 die EHRA-Klassifikation eingeführt. Diese Klassifikation erfasst die Symptome, die im Alltag durch VHF verursacht werden und teilt diese in vier Stadien ein [57] (Tabelle 4).

Stadium	Schwere der Symptome	Alltagskompetenz
EHRA I	keine Beschwerden	normale tägliche Aktivität erhalten
EHRA II	leichte Beschwerden	normale tägliche Aktivität erhalten
EHRA III	schwere Beschwerden	normale tägliche Aktivität ist eingeschränkt
EHRA IV	massive Beschwerden	normale tägliche Aktivität ist unmöglich

Tabelle 4: EHRA-Klassifikation. Score zur Einordnung von Symptomen, die durch VHF verursacht werden. EHRA= *European Heart Rhythm Association*

Zur Quantifizierung von VHF-Symptomen wird ebenfalls die modifizierte EHRA Klassifikation (mEHRA) in der Patientenversorgung empfohlen. Bei der mEHRA-Klassifikation wird das Stadium II weiter untergliedert [58] (Tabelle 5).

Stadium	Schwere der Symptome	Alltagskompetenz
EHRA I	keine Beschwerden	normale tägliche Aktivität erhalten
EHRA IIa	leichte Beschwerden	normale tägliche Aktivität erhalten und nicht durch VHF-bezogene Symptome beeinträchtigt
EHRA IIb	mittelschwere Beschwerden	normale tägliche Aktivität erhalten aber Patienten sind durch Symptome beunruhigt
EHRA III	schwere Beschwerden	normale tägliche Aktivität ist eingeschränkt
EHRA IV	massive Beschwerden	normale tägliche Aktivität ist unmöglich

Tabelle 5: mEHRA-Klassifikation. mEHRA= modifizierte *European Heart Rhythm Association*

1.2.7 Therapeutisches Vorgehen bei Vorhofflimmern

Die Therapie des VHF lässt sich in vier unterschiedliche Säulen unterteilen (Abbildung 7):

- Lebensstilveränderungen
- Schlaganfallprophylaxe
- Frequenzkontrolle
- Rhythmuskontrolle



Abb. 7: Die vier Säulen der VHF-Therapie. VHF= Vorhofflimmern

Nach den Leitlinien der ESC zum VHF kann man symptom- und prognoseverbessernde therapeutische Optionen unterscheiden.

Bzgl. der Lebensstilveränderungen (*lifestyle change*) gelten ähnliche Empfehlungen wie bei KHK-Patienten. Aus diätologischer Sicht sollte auf eine kalorienreduzierte, fettarme und ballaststoffreiche Ernährung geachtet werden. Zusätzlich konnte durch eine mediterrane Ernährung mit dem Schwerpunkt auf Olivenöl in der PREDIMED-Studie eine relative Risikoreduktion von ca. 38% der VHF-Inzidenz erreicht werden [59].

Eine moderate körperliche Aktivität hat ebenfalls einen positiven Effekt auf die Inzidenz von VHF. Im Gegenzug erhöhen exzessive Ausdauerleistungen jedoch die Inzidenz [60].

Die Wiederherstellung des Sinusrhythmus wird als Rhythmuskontrolle bezeichnet. Es wird unterschieden zwischen elektrischer Kardioversion mittels Defibrillator und einer medikamentösen Kardioversion. Zur medikamentösen Rhythmuskontrolle stehen

verschiedene Antiarrhythmika zur Verfügung. Am Gängigsten ist die Gabe von Klasse-Ic-Antiarrhythmika wie Flecainaid oder Propafenon. Das Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron wird ebenfalls von den Leitlinien zur medikamentösen Rhythmuskontrolle empfohlen [40]. Bei der Radiofrequenzablation oder auch Katheterablation wird durch eine Ablation versucht, einen Sinusrhythmus zu erhalten [29]. Falls eine Rhythmisierung nicht möglich ist, kommt die Frequenzkontrolle zum Einsatz.

Die Frequenzkontrolle hat nicht zum Ziel einen Sinusrhythmus wiederherzustellen. Stattdessen wird ein normofrequentes VHF angestrebt. Dazu werden beta-Blocker, Calciumkanalblocker, Digoxin und Digitoxin verwendet. Es wird in der Regel mittels moderater Frequenzkontrolle eine Zielfrequenz von $<110/\text{min}$ angestrebt. Bei persistierender Symptomatik sollte die Zielfrequenz $<80/\text{min}$ betragen [29]. Ergebnisse der RACE-II-Studie zeigen, dass die strikte Frequenzkontrolle einer moderaten Frequenzkontrolle in Hinsicht auf Morbidität und Mortalität nicht überlegen ist [61].

Des Weiteren ist die Evaluation der Indikation zur Antikoagulation und zur symptomatischen Behandlung von großer Bedeutung. Eine Thromboembolieprophylaxe mittels effektiver Antikoagulation empfiehlt die ESC Patienten mit einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score} \geq 2$ bei Frauen und ≥ 1 bei Männern [39]. Hierbei sollte bei einem *Score*-Wert von 2 bei Frauen bzw. 1 bei Männern die Antikoagulation nach einer individuellen Nutzen-Risiko Abwägung erfolgen. Die Entscheidung zur Antikoagulation und die Wahl des richtigen Antikoagulans ist mit einer deutlichen Reduktion von thromboembolischen Ereignissen verbunden und kann dadurch helfen, die Rate an Schlaganfallrezidiven zu vermindern [62]. In der Vorgeschichte war Phenprocoumon das Mittel der Wahl zur effektiven oralen Antikoagulation. Der Ziel INR-Wert lag bei 2.0-3.0 [29]. Die neue VHF-Leitlinie empfiehlt VHF Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Schlaganfall die Behandlung mit NOAKs [30].

Es konnte wiederholt gezeigt werden, dass NOAKs in der Sekundärprävention eines erneuten ischämischen Schlaganfalls genauso wirksam sind wie Warfarin. Vorteilhaft gegenüber einer Therapie mit Warfarin ist das erniedrigte Risiko für intrazerebrale Blutungen sowie das bessere Langzeitergebnis der NOAKs [63, 64].

Der Vorteil von NOAKs im Vergleich zu Phenprocoumon ist, dass sie in einem statistisch signifikant geringeren Maße zu intrazerebralen Blutungen führen. In der

ROCKET AF Studie [65] wurde die Wirkung von Rivaroxaban getestet, in der RELY Studie [66] die von Dabigatran, in der ENSURE AF Studie [67] die Wirkung von Edoxaban und in der ARISTOTLE Studie [68] die Wirkung von Apixaban. Diese Studien konnten belegen, dass NOAKs genauso effektiv Schlaganfälle und Thromboembolien verhindern wie Phenprocoumon. Zusätzlich ist bei den NOAKs kein Gerinnungsmonitoring notwendig. Problematisch wird der Einsatz von Substanzen wie z.B. Dabigatran bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, da es aufgrund einer Wirkstoffakkumulation zu einem erhöhten Blutungsrisiko kommen kann.

Aktuelle Studien zeigen, dass die orale Antikoagulation einer Plättchenhemmung überlegen ist. Andererseits belegen diese Studien auch, dass ASS bezüglich der Prognose einem Placebo nicht überlegen ist [69-71]. Ebenso ist die duale Plättchenhemmung der reinen Gabe eines oralen Antikoagulans nicht überlegen [70]. *The Japan Stroke AF Trial* verglich die Wirkung von ASS mit einem Placebo bei VHF Patienten, die einen niedrigen CHA_2DS_2 -VASc-Score hatten. Es war kein signifikanter klinischer Nutzen einer Therapie mit ASS ersichtlich [71].

Der Nutzen der Antikoagulantien ist nur bei einer Dauerbehandlung belegt. Da jedoch auch nach längerer VHF-Freiheit Rezidive auftreten können, soll die Therapie mit den entsprechenden Antikoagulantien nicht beendet werden [72, 73].

1.2.8 Erfassung des thromboembolischen Risikos

Zur Evaluation des individuellen Schlaganfallrisikos bei VHF wurde der CHADS₂- sowie der CHA_2DS_2 -VASc-Score eingeführt. Entsprechend seiner Bedeutung wird jedem Risikofaktor ein höherer oder niedrigerer Punktwert zugeordnet. Die Summe aus allen Punkten ergibt ein Maß für das entsprechende Schlaganfallrisiko.

Wie in Tabelle 6 dargestellt, werden für die Risikofaktoren Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Alter ≥ 75 Jahre und Diabetes mellitus ein Punkt vergeben, während für einen abgelaufenen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke (TIA) sowie eine Thromboembolie (TE) jeweils zwei Punkte vergeben werden.

Ein Punkt im CHADS₂-Score entspricht einem Anstieg des jährlichen Schlaganfallrisikos um ca. 1% [74].

Merkmal	Englische Bezeichnung	Punkte
Herzinsuffizienz	<i>Congestive heart failure</i>	1
Bluthochdruck	<i>Hypertension</i>	1
Alter \geq 75 Jahre	<i>Age</i>	1
Diabetes mellitus	<i>Diabetes mellitus</i>	1
Schlaganfall/TIA/TE	<i>Stroke/TIA/TE</i>	2
Gesamtpunktzahl	<i>Maximum Score</i>	6

Tabelle 6: CHADS₂- Score. TIA= transitorische ischämische Attacke, TE= Thromboembolie

Im Jahre 2010 wurde der CHADS₂-Score zum CHA₂DS₂-VASc-Score weiterentwickelt. Gegenüber dem bisherigen CHADS₂-Score differenziert der CHA₂DS₂-VASc-Score genauer bezüglich des Lebensalters. Ebenso werden weitere vaskuläre Erkrankungen wie periphere arterielle Verschlusskrankheiten (pAVK) oder stattgehabte Herzinfarkte berücksichtigt (Tabelle 7). Die maximal erreichbare Punktzahl im CHADS₂-Score liegt bei 6 Punkten, die des CHA₂DS₂-VASc-Score liegt bei 9 Punkten.

Vorteil des CHA₂DS₂-VASc-Score im Vergleich zum CHADS₂-Score ist eine genauere Risikostratifizierung und das Umfassen von wichtigen Schlaganfall-Risikofaktoren, sodass vor allem Patienten mit einem niedrigen Schlaganfallrisiko identifiziert werden können [75, 76].

Der CHADS₂- und der CHA₂DS₂-VASc-Score werden zur initialen und schnellen Risikostratifizierung genutzt. Die ESC empfiehlt in den aktuellen Leitlinien von 2020 eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten oder mit NOAKs für Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 Punkten bei Männern und 3 Punkten bei Frauen [30].

Bei Frauen ist ab einem CHA₂DS₂-VASC-Score von 2 Punkten und bei Männern ab einem CHA₂DS₂-VASC-Score von 1 Punkt eine orale Antikoagulation nach individueller Nutzen-Risikoanalyse zu erwägen. Somit stellt das weibliche Geschlecht einen unabhängigen Risikofaktor dar [30]. Die Tabellen 8 und 9 demonstrieren das jährliche Schlaganfallrisiko anhand des CHADS₂- Scores und des CHA₂DS₂-VASC-Scores ohne Antikoagulation.

Merkmal	Englische Bezeichnung	Punkte
Herzinsuffizienz	<i>Congestive heart failure</i>	1
Bluthochdruck	<i>Hypertension</i>	1
Alter \geq 75 Jahre	<i>Age</i>	2
Diabetes mellitus	<i>Diabetes mellitus</i>	1
Schlaganfall/TIA/TE	<i>Stroke/TIA/TE</i>	2
Gefäßkrankheit	<i>Vascular Disease</i>	1
Alter 65-74 Jahre	<i>Age 65-74 years</i>	1
Weibliches Geschlecht	<i>Sex category (female)</i>	1
Gesamtpunktzahl	<i>Maximum Score</i>	9

Tabelle 7: CHA₂DS₂-VASC-Score. TIA= transitorische ischämische Attacke, TE= Thromboembolie

CHADS₂- Punktzahl	Schlaganfallrisiko in %
0	1.9
1	2.8
2	4.0
3	5.9
4	8.5
5	12.5

6	18.2
---	------

Tabelle 8: Jährliches Schlaganfallrisiko anhand des CHADS₂- Scores ohne Antikoagulation

CHA ₂ DS ₂ - VASc Punktzahl	Schlaganfallrisiko in %
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2

Tabelle 9: Jährliches Schlaganfallrisiko anhand des CHA₂DS₂-VASc-Scores ohne Antikoagulation

1.2.9 Kontraindikationen für eine Antikoagulation und Erfassung des Blutungsrisikos

Antikoagulantien sind bei klinisch relevanten Blutungen kontraindiziert. Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsgefahr einhergehen sind z.B. floride Ulcera ventriculi und duodeni, maligne Hypertonie, akute ischämische Schlaganfälle oder operative Eingriffe am zentralen Nervensystem (ZNS) [77].

Der *HAS-BLED-Score* dient der Einschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten, die wegen VHF prophylaktisch antikoaguliert werden [78]. Der *Score* wurde 2010 mit Daten von insgesamt 3978 Patienten in der *Euro Heart Survey* entwickelt. Die aktuellen

ESC Leitlinien von 2020 empfehlen bei Patienten mit VHF das Blutungsrisiko mittels *HAS-BLED-Score* zu bestimmen [30].

Die höchstmögliche Punktzahl ist 9, bereits ab einer Punktzahl ≥ 3 besteht jedoch ein erhöhtes Blutungsrisiko bedingt durch die antikoagulatorische Therapie und eine regelmäßige klinische Beobachtung des Patienten wird empfohlen [30].

Die Intensität der Antikoagulation sollte abgewogen werden und auf zusätzliche Risikofaktoren, Vorerkrankungen und medikamentöse Unverträglichkeiten geachtet werden. Pastor et al. konnten zeigen, dass der *HAS-BLED-Score* im Vergleich zu anderen Scoring-Systemen, vor allem Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko identifiziert (*HAS-BLED-Score* 0-2) [79].

Des Weiteren haben Patienten mit einem *HAS-BLED-Score* von ≥ 3 Punkten auch ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, sodass sie von einer oralen Antikoagulation profitieren würden [80].

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die im *HAS-BLED-Score* ermittelten Parameter.

Merkmal	Englische Bezeichnung	Punkte
Hypertonie	<i>Hypertension</i>	1
Abnormale Nieren-/Leberfunktion	<i>Abnormal renal/liver function</i>	1-2
Schlaganfall in der Anamnese	<i>Stroke</i>	1
Blutung in der Anamnese	<i>Bleeding tendency</i>	1
Labile INR-Einstellung	<i>Labile INR</i>	1
Alter (>65 Jahre)	<i>Age (>65 years)</i>	1
Medikamente, Alkohol	<i>Drugs</i>	1-2
Gesamtpunktzahl	<i>Maximal Score</i>	9

Tabelle 10: *HAS-BLED-Score* nach [78]

1.2.10 ESUS und Vorhofflimmern

Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, ist bei Patienten mit VHF im Vergleich zu Gesunden um das fünffache erhöht [43].

Schlaganfälle, die mit VHF assoziiert sind, weisen eine schlechtere Prognose auf als jene, die nicht durch VHF bedingt sind [81]. Des Weiteren sind sie mit einer höheren Mortalität assoziiert [82, 83].

Man ging lange Zeit davon aus, dass das Schlaganfallrisiko bei paroxysmalem, persistierendem sowie permanentem VHF gleich hoch sei. Aktuelle Studien berichten jedoch, dass das Behandlungsergebnis von Patienten mit persistierendem VHF schlechter sei als das von Patienten mit paroxysmalem VHF [84].

VHF-bedingte Schlaganfälle sind ebenfalls mit einem schlechteren 90-Tage-Therapieerfolg assoziiert als Schlaganfälle, die durch andere Ursachen verursacht werden [81].

Ein nicht zu unterschätzender Teil der ESUS Patienten entwickelt im Verlauf klinisch stummes VHF, das einer oralen Antikoagulation bedarf. Bei 30% der ESUS Patienten tritt innerhalb von 3 Jahren nach Diagnosestellung VHF auf [23]. Da die orale Antikoagulation bei VHF-bedingten Schlaganfällen Goldstandard ist, wurde vermutet, dass sie auch zur Sekundärprävention bei ESUS Patienten von klinischem Vorteil ist [85, 86].

Zur Fragestellung, ob eine sekundärprophylaktische orale Antikoagulation bei ESUS Patienten einer Thrombozytenaggregationshemmung überlegen ist, haben sich eine Reihe von Studien auseinandergesetzt. Die Studien NAVIGATE ESUS, RE-SPECT ESUS und ATTICUS haben jedoch das Gegenteil gezeigt. Die Studien verglichen die Wirkung von Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban mit der von ASS bei ESUS Patienten in Hinsicht auf das erneute Auftreten eines Schlaganfalls. Es zeigte sich, dass eine Sekundärprophylaxe mit NOAKs einer Thrombozytenaggregationshemmung nicht überlegen ist [87-89]. Die NAVIGATE-ESUS Studie wurde nach 11 Monaten vorzeitig abgebrochen, da es zu relevanten Blutungen in der Rivaroxaban-Gruppe kam und es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Inzidenz neuer Schlaganfälle gab.

Die RE-SPECT ESUS aus dem Jahre 2018 verglich die Wirkung von Dabigatran mit der von ASS bei ESUS Patienten. Das Langzeit-Ergebnis dieser Studie war ebenfalls negativ. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Inzidenz von erneuten

Schlaganfällen (4.1% pro Jahr unter Dabigatran vs. 4.8% pro Jahr unter ASS).

Es ist somit von großem klinischen Interesse Prädiktoren für VHF zu detektieren, um eine frühestmögliche Antikoagulationstherapie einzuleiten.

Die EMBRACE Studie beschäftigte sich in diesem Zusammenhang mit der Detektionsrate von VHF bei ESUS Patienten. Die Studie zeigte, dass die Detektionsrate von VHF bei ESUS Patienten um das fünffache erhöht worden ist, wenn dieses Kollektiv nach stattgehabtem Ereignis ein 30-Tage Langzeit-EKG zur Verlaufskontrolle erhielt. Die Antikoagulationstherapie verdoppelte sich ebenfalls in dieser Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe, welche lediglich ein 12-Kanal-EKG zur Diagnostik des VHF bekam [90].

1.2.11 Klinisch inapparente zerebrale Läsionen

Klinisch inapparente zerebrale Läsionen (*silent cerebral lesions, SCL*), auch stille zerebrale Infarkte genannt, definieren sich als kortikale atrophische Areale im Hirn, welche vermutlich aus vorangegangenen Infarkten entstanden sind [91].

Studien zufolge entstehen SCL primär aus lakunären Infarkten [92]. Zerebrale Läsionen der weißen Substanz (*white matter lesions*) sind meist vaskulärer Genese und stellen sich als demyelinisierende, arteriosklerotische Areale mit begleitenden Mikroinfarkten dar. Sie entstehen meist durch eine Ischämie [93].

SCL der weißen Substanz lassen sich im MRT als hyperintens und im CT als hypodens darstellen. In Abbildung 8 sind SCL als kortikale Hyperintensitäten im cMRT eines Patienten zu erkennen.



Abb. 8: Dokumentation von SCL im cMRT

Die amerikanische Gesellschaft für Kardiologie und Schlaganfall (*American Heart Association/American Stroke Association*) hat 2006 zum ersten Mal den Begriff der klinisch inapparenten zerebralen Läsionen als Manifestation von kardiovaskulären Erkrankungen in ihre Definition von Schlaganfällen eingebracht [6, 94].

SCL sind klinisch inapparent, das heißt sie gehen ohne klinische Symptome einher. Sie treten fünfmal häufiger auf als symptomatische Hirninfarkte [92].

Vermeer et al. sowie Bernick et al. zeigten, dass vor allem ältere Patienten SCL und *white matter lesions* im cMRT aufweisen und dass diese mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls assoziiert sind [95, 96].

Aktuelle Studien zeigen, dass diese Läsionen sogar mit einem dreifach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden sind [23].

Ebenso kommen SCL häufiger bei Patienten mit VHF vor als bei Patienten ohne VHF

[97].

Abbildung 9 verdeutlicht anhand eines Balkendiagrammes die Prävalenz von SCL im Zusammenhang mit VHF. Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF haben annähernd das gleiche Risiko SCL aufzuweisen. Insgesamt haben sie jedoch eine erhöhte Prävalenz von SCL im Vergleich zur Kontrollgruppe [98].

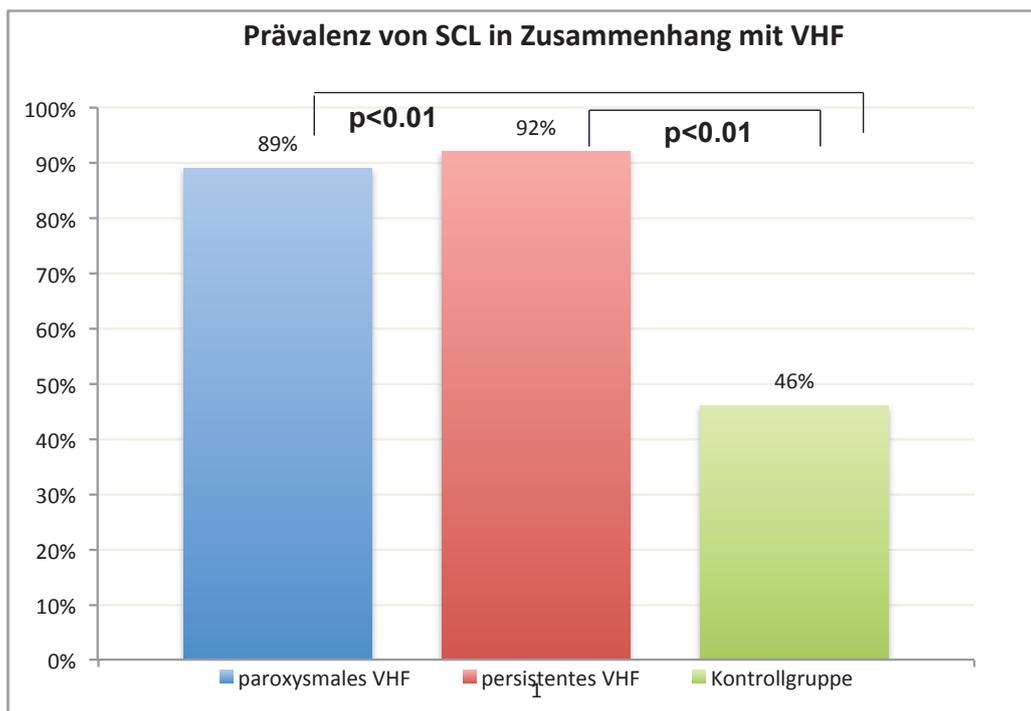


Abb. 9: Prävalenz von SCL in Zusammenhang mit VHF nach [98]

1.3 Ziele der Arbeit

ESUS Patienten weisen einen hohen Anteil an okkulten VHF-Episoden auf (bis zu 30%/3 Jahren), welche wiederum mit einem hohen Schlaganfallrisiko einhergehen.

Im Vergleich zu VHF-freien-Patienten, zeigen VHF-Patienten in cMRT Untersuchungen einen hohen Anteil an klinisch unauffälligen Veränderungen im Gehirn.

In dieser prospektiven klinischen Beobachtungsstudie wurden Daten der routinemäßig durchgeführten cMRT des Gehirns erfasst und auf vorbestehende SCL hinsichtlich der Vorhersagbarkeit von unbekanntem VHF-Episoden bei ESUS Patienten untersucht.

Das Ziel dieser Beobachtungsstudie war es zu untersuchen, ob das Vorhandensein von SCL die Vorhersage von okkultem VHF bei ESUS Patienten erlaubt.

1.4 Fragestellung

1. Stellen Präsenz und Lokalisation von klinisch inapparenten zerebralen Läsionen Prädiktoren für das zukünftige Auftreten von VHF bzw. Schlaganfallrezidiven bei Patienten mit ESUS dar?
2. Bei wieviel Prozent der Patienten lassen sich zum Zeitpunkt der ESUS-Diagnose im Routine cMRT klinisch inapparente zerebrale Läsionen nachweisen?
3. Stellt der Nachweis von klinisch inapparenten zerebralen Läsionen einen Prädiktor für eine zukünftige Episode von okkultem VHF dar?
4. Sind klinisch inapparente zerebrale Läsionen mit einem Schlaganfall-Rezidiv bei ESUS-Patienten assoziiert?

2 Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenrekrutierung

Zwischen September 2014 und Juli 2017 wurden konsekutiv 55 ESUS Patienten nach akutem kryptogenem Schlaganfall und Implantation eines implantierbaren *Loop-Recorders* (ILR) in die prospektive monozentrische Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden gemäß der *Cryptogenic Stroke/ESUS International Working group* als ESUS Patienten identifiziert. Hierzu zählen unter anderem die 2014 festgelegten folgenden vier Kriterien [22]:

1. Schlaganfall nicht-lakunärer Pathogenese, diagnostiziert mittels CT oder MRT
2. Fehlen von extra- oder intrakranieller Atherosklerose, ursächlich für $\geq 50\%$ luminaler Stenosen in Arterien
3. Fehlen kardioembolischer Risikoquellen
4. keine weitere bekannte Ätiologie, welche ursächlich für den Schlaganfall sein könnte (z.B. Arteriitis, Aortendissektion, Migräne/Vasospasmus oder Arzneimittelmisbrauch)

Alle Patienten erhielten vor Implantation eines ILR ein 12-Kanal-EKG, eine transthorakale- und/oder transösophageale Echokardiographie und ein kontinuierliches kardiales Rhythmusmonitoring für mindestens 24 Stunden.

Männliche und weibliche Patienten zwischen 18-75 Jahren mit kürzlich diagnostiziertem kryptogenem Schlaganfall (<60 Tage) und darauffolgender ILR-Implantation wurden in die Studie eingeschlossen.

Die Patienten gaben im Vorfeld eine schriftliche Einwilligungserklärung ab.

Eine weitere Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war, dass die Patienten im Rahmen der Diagnostik ein routinemäßig durchgeführtes cMRT erhielten.

Patienten mit VHF oder Vorhofflattern in der Anamnese wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Des Weiteren erfolgte bei Patienten mit einem persistierenden Foramen

ovale, einer vorbestehenden Therapie mit Antikoagulantien, einer bestehenden Kontraindikation für eine Langzeittherapie mit Antikoagulantien oder bei Vorliegen eines ischämischen Schlaganfalls in der Anamnese ein Ausschluss aus der Studie.

Weitere Ausschlusskriterien waren die Indikation zur Implantation eines Schrittmachers, Defibrillators oder anderem kardialen Rhythmusüberwachungsgerät sowie der Erhalt eines cMRT in einer externen medizinischen Einrichtung (nicht zum Universitätsklinikum Düsseldorf gehörend).

2.2 Zerebrales MRT (cMRT)

Das Vorliegen und die Lokalisation von SCL wurde mittels cMRT ermittelt.

Zur Identifikation von akuten ischämischen Läsionen sowie klinisch inapparenten zerebralen weißen Markläsionen (*white matter lesions*) und SCL wurden 1.5-Tesla (Magnetom Avanto, Siemens Healthineers AG, Erlangen, Germany), oder 3.0-Tesla MRT-Scanner (Skyra, Siemens Healthineers AG, Erlangen, Germany) verwendet.

Folgende Sequenzen wurden akquiriert:

- eine transverse FLAIR Sequenz (*fluid-attenuated-inversion recovery*), Repetitionszeit (*repetition time* (TR)) 9000 Millisekunden (ms), Echozeit (*time to echo* (TE)) 103 ms, Inversionszeit (*fluid-attenuated inversion recovery* (TI)) 2500 ms, Anregungswinkel (*flip angle*) 150°, Sichtfeld (*field of view* (FOV)) 230 mm × 200 mm, Matrix Größe 320 × 240, Schichtdicke 5 mm)
- eine koronare FLAIR Sequenz (TR 9000 ms, TE 84 ms, TI 2500 ms, *flip angle* 150°, FOV 230 mm × 200 mm, Matrix Größe 320 × 240, Schichtdicke 5 mm)
- eine transverse T2-gewichtete Sequenz (TR 800 ms, TE 19.9 ms, FOV 230 mm × 200 mm, Matrix Größe 320 × 240, Schichtdicke 5 mm)
- eine transverse diffusionsgewichtete Sequenz (DWI) (TR 6700 ms, TE 98 ms, FOV 230 mm × 230 mm, Matrix Größe 192 × 192, Schichtdicke 5 mm)

Prä-existierende sc-SCL stellen sich hierbei als fokale Hyperintensitäten in der FLAIR Sequenz dar. Abbildung 10 demonstriert zahlreiche sc-SCL im cMRT eines in die Studie eingeschlossenen Patienten. Die kleinsten kortikalen Hyperintensitäten in den

beiden Hemisphären sind als Korrelat thromboembolischer Ereignisse zu werten. Zudem sind die unterschiedlichen Signalstärken ein Zeichen der Mehrzeitigkeit der Ereignisse.

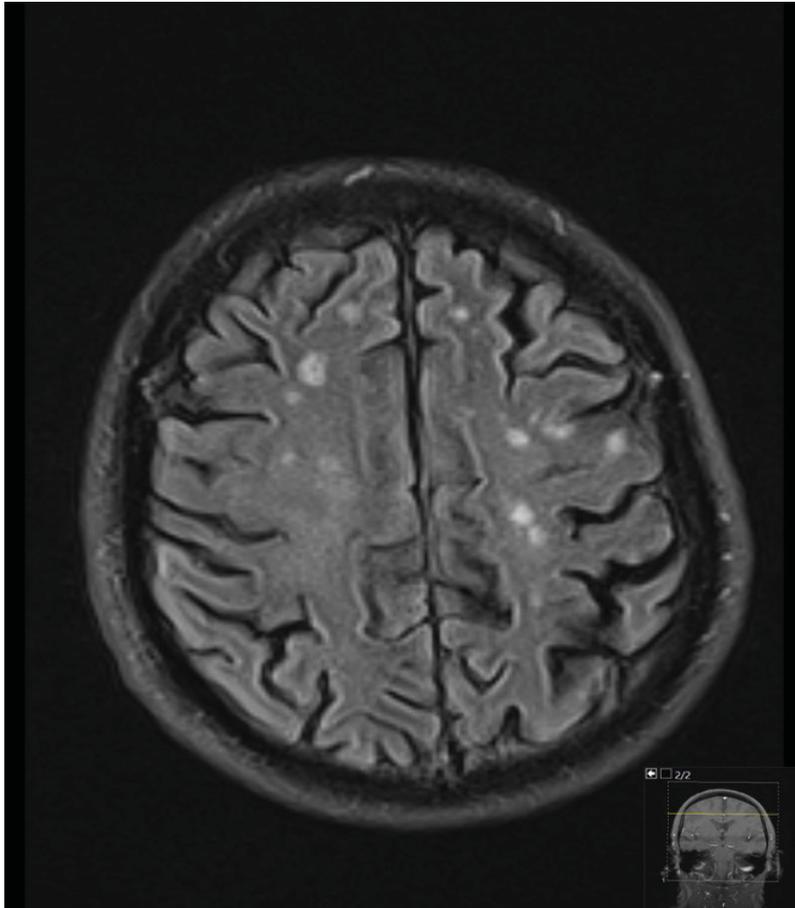


Abb. 10: Beispiel für Dokumentation von sc-SCL. sc-SCL sind fokale Hyperintensitäten im Marklager in der FLAIR-Sequenz, die als Folge von thromboembolischen Ereignissen entstehen.

White matter lesions stellen sich als fokale, im Marklager gelegene, Hyperintensitäten in der FLAIR Sequenz dar. Auf Abbildung 11 erscheinen *white matter lesions* als periventrikuläre, flächige Hyperintensitäten.

Sämtliche Läsionen sind T2-demarkiert und sprechen am ehesten für mikroangiopathische Veränderungen.

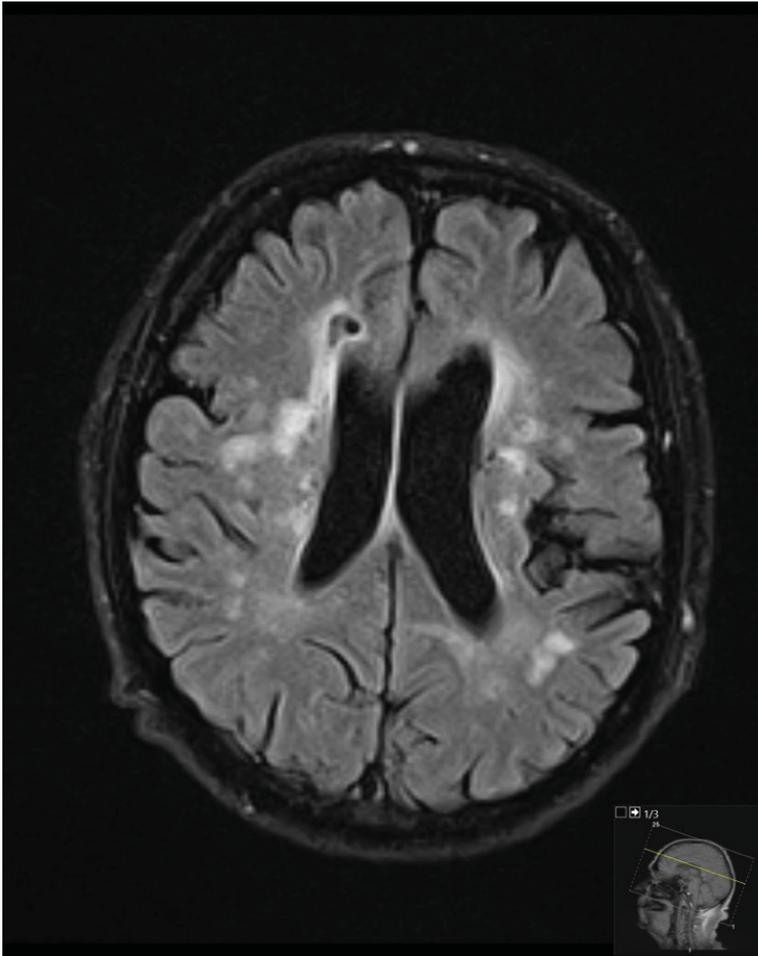


Abb. 11: Beispiel für Dokumentation von *white matter lesions*. *White matter lesions* sind die flächigen, FLAIR hyperintens, periventrikulären und bihemisphärischen Marklagerveränderungen, welche typisch für eine Mikroangiopathie sind. Des Weiteren ist hier ein lakunärer postischämischer Defekt rechts, angrenzend an das rechte Seitenventrikel-Vorderhorn, zu sehen.

2.3 Implantierbarer Herzmonitor

Die Detektion von VHF (≥ 30 Sekunden) erfolgte mittels Ereignis-Rekorder-Auslesung (Implantierbarer *Loop-Recorder* (ILR), Linq, Care-Link, Medtronic). Die ILR-Implantation erfolgte während des stationären Aufenthaltes oder elektiv innerhalb der ersten vier Wochen nach Entlassung der Patienten nach abgelaufenem Index-Ereignis. Die Implantation erfolgte in der kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Die Geräte wurden subkutan im Bereich des 3.-4. Interkostalraumes links parasternal implantiert. Perioperativ wurde das Gerät auf seine Funktionalität und Sensitivität geprüft. Die Sensitivität des detektierten Kammersignals wurde vom Hersteller mit

0.05 mV angegeben.

Ziel der ILR-Implantation war eine kontinuierliche Herzrhythmusüberwachung, um mögliche Herzrhythmusstörungen zu detektieren. Das Gerät analysiert den vorhandenen Herzrhythmus und detektiert Unregelmäßigkeiten der Kammerkomplexe.

Im Vergleich zu implantierbaren Kardioverter Defibrillatoren (ICDs) oder Herzschrittmachern, welche in der Lage sind, eine lokale Vorhofaktivität zu detektieren, kann der Ereignis-Rekorder R-Zacken sensibel analysieren. Zeigen die gemessenen RR-Intervalle eine Unregelmäßigkeit, so stuft der Ereignis-Rekorder dies als VHF-Episode ein. Neben der Arrhythmie-Erkennung kann der Patient auch manuell ein EKG aufzeichnen lassen. Dies ist insbesondere beim Auftreten von Symptomen nützlich.

Die Batterielaufzeit der Geräte beträgt 3 Jahre (Medtronic, Inc. 2013).

Im Anschluss kann der ILR explantiert werden oder im Körper des Patienten belassen werden.

Auf Abbildung 12 sind beispielhaft drei verschiedene Ereignis-Rekorder abgebildet.



Abb. 12: Implantierbare Ereignis-Rekorder

2.4 Datenerhebung/Fragebögen

Die im Rahmen dieser Arbeit genutzten Daten wurden mittels eines Patientenfragebogens erhoben. Für die Datenakquisition wurde das Medico© Computersystem des Universitätsklinikums Düsseldorf genutzt.

Folgende Daten wurden erfasst:

- aktuelle Anamnese der Patienten
- Diagnostik der Patienten und Vorerkrankungen
- CHA₂DS₂VASc – Score
- Laborwerte der Patienten
- cMRT Daten

Der Originalfragebogen ist im Anhang abgebildet.

2.5 Charakteristika des Patientenkollektivs

Die Patienten wurden nach Geburtsort, Größe und Gewicht befragt. Außerdem wurde erfasst, wann die Patienten den Schlaganfall erlitten haben und wann das cMRT am Universitätsklinikum Düsseldorf erfolgte. Des Weiteren wurde nach Vorerkrankungen und Risikofaktoren eines Schlaganfalls wie Hypertonie, Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Myokardinfarkt, pAVK, KHK, positiver Raucheranamnese und vorherigem Schlaganfall gefragt.

Die Medikamentenanamnese gab Aufschluss darüber, wie die Patienten nach dem Schlaganfall behandelt wurden. Zu den erhobenen Medikamenten gehörten unter anderem Thrombozytenaggregationshemmer, NOAKs, Heparine, Statine, Antihypertonika und Insuline.

Letztlich wurden die Patienten befragt, ob sie vor oder nach dem Ereignis Warn- bzw. Begleitsymptome wie Palpitationen, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen oder Parästhesien der Extremitäten nach dem Ereignis empfunden haben.

Die Daten wurden im Rahmen von Anamnesegesprächen mit den Patienten erhoben. Weitere Daten wurden den Patientenakten entnommen.

Bei jedem Patienten wurde zudem während des stationären Aufenthaltes des Index-Ereignisses der *CHA₂DS₂-VASc-Score* erhoben. Die Erhebung des *Scores* diente der Einschätzung des Thromboembolie- bzw. Schlaganfallrisikos.

Falls der errechnete Wert im *CHA₂DS₂-VASc-Score* 1 oder 2 Punkte betrug, wurde geprüft, ob eine Antikoagulation erforderlich war.

Der *NIHS Score* wurde im Rahmen der neurologischen Befunderhebung eines akuten Schlaganfalls bei jedem Patienten sowohl im Rahmen des stationären Aufenthaltes als auch bei Entlassung ermittelt.

Er diente als Parameter, um festzulegen, ob medikamentöse Therapien indiziert waren oder nicht.

In die Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die sowohl ein cMRT als auch eine ILR-Implantation nach dem akuten Schlaganfall am Universitätsklinikum Düsseldorf erhalten haben. Die Diagnose ESUS musste bei allen eingeschlossenen Patienten vorliegen. Das Datum des Schlaganfalls und des nachfolgenden cMRTs wurden erfasst. Abbildung 13 zeigt eine schematische Darstellung der Patientenrekrutierung und ILR-Implantation im Laufe der Studie.

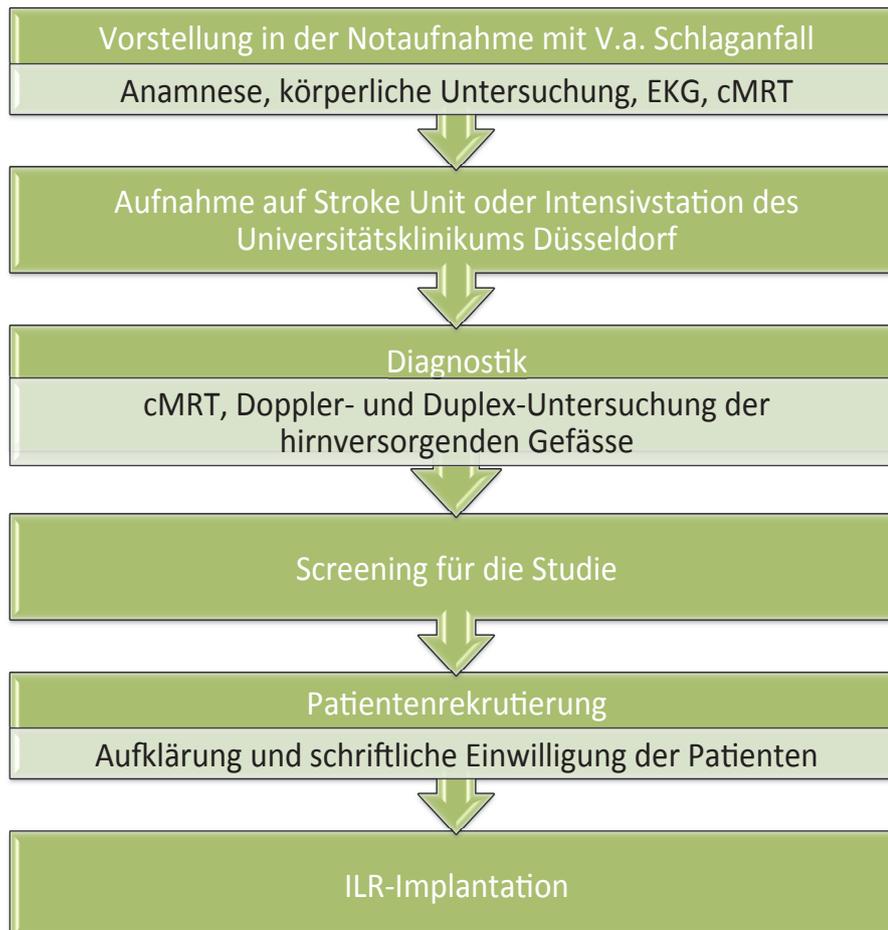


Abb. 13: Schematische Darstellung der Patientenrekrutierung und ILR-Implantation

2.6 Verlaufsbeobachtung der Patienten

Zur Verlaufsbeobachtung und zur möglichen Diagnosestellung eines okkulten VHF wurden die Patienten nach Implantation des ILR alle 3-6 Monate (innerhalb der ersten 2 Jahre) zur Kontrolle in das Universitätsklinikum Düsseldorf eingeladen. Hier wurde neben einer ausführlichen körperlichen Untersuchung die Auslesung des ILR vorgenommen.

Die Auslesung konnte ebenfalls mittels CareLink® *home monitoring* vorgenommen werden. Hierunter versteht man den Prozess, bei dem Patientendaten zwischen dem Patienten und dem behandelnden Arzt aus der Ferne übertragen werden können. Einer der Vorteile dieser Methode besteht darin, dass Herzrhythmusstörungen frühzeitig erkannt werden können.

Von VHF wurde ab einer Dauer von über 30 Sekunden in der ILR-Auslesung

gesprächen. Zusätzlich wurden Batteriestatus und Speicherkapazität des Gerätes überprüft.

2.7 Endpunkte der Studie

Primärer Endpunkt war die Detektion von VHF während der Verlaufsbeobachtung. VHF wurde als eine kardiale Rhythmusstörung definiert, die länger als 30 Sekunden anhält und die im EKG an unregelmäßigen QRS-Komplexen sowie an fehlenden P-Wellen zu erkennen ist.

Sekundärer Endpunkt war das Auftreten eines ischämischen Schlaganfallrezidivs während der Verlaufsbeobachtung.

2.8 Statistik

Für die statistische Auswertung wurden Microsoft Excel 2010 sowie die JMP11.0 Software (SAS Institute, Inc Cary, NC) und custom S Skripte (Version 3.5.0 für macOS) genutzt.

Die quantitativen numerischen Werte wurden als \pm Standardabweichung angegeben. χ^2 -Tests, t-Tests oder unifaktorielle Varianzanalysen wurden als Tests zur statistischen Datenerhebung verwendet.

Ein $p \leq 0,05$ entsprach einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den analysierten Gruppen. Um mögliche Verzerrungen (*bias*) zu verhindern wurden die Sweeting, Sutton oder Lambert Methoden angewandt, bevor relative Risiken (*risk ratios*) berechnet wurden.

Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, welche das Auftreten von VHF und Schlaganfallrezidiven darstellen. Die Auswertung dieser Kurven erfolgte mittels Log-Rank-Test.

Die erforderliche Patientenzahl wurde mittels Power-Analyse ermittelt, da zum Zeitpunkt der Planung des Forschungsprojektes keine Daten über den Zusammenhang zwischen sc-SCL und VHF bzw. einem Schlaganfallrezidiv vorlagen.

Die durchschnittliche VHF-Inzidenz wurde während der 3-jährigen Nachbeobachtungszeit auf 30% geschätzt. Bei den sc-SCL-Patienten wurde die VHF-Inzidenz auf 50%, bei den übrigen Patienten ohne sc-SCL auf 10% geschätzt.

Die Abbrecherquote lag bei 15%, sodass insgesamt 52 Patienten ausgewertet wurden (statistische Aussagekraft 0.9).

2.9 Ethikvotum

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt. (Studennummer: 5215R, Registrierungs-ID: 2015074102)

Die Patienten wurden vor Beginn der Studie umfassend aufgeklärt.

3 Ergebnisse

Zwischen September 2014 und Juli 2017 wurden am Universitätsklinikum Düsseldorf 55 ESUS Patienten konsekutiv in die Studie eingeschlossen (Abbildung 14).

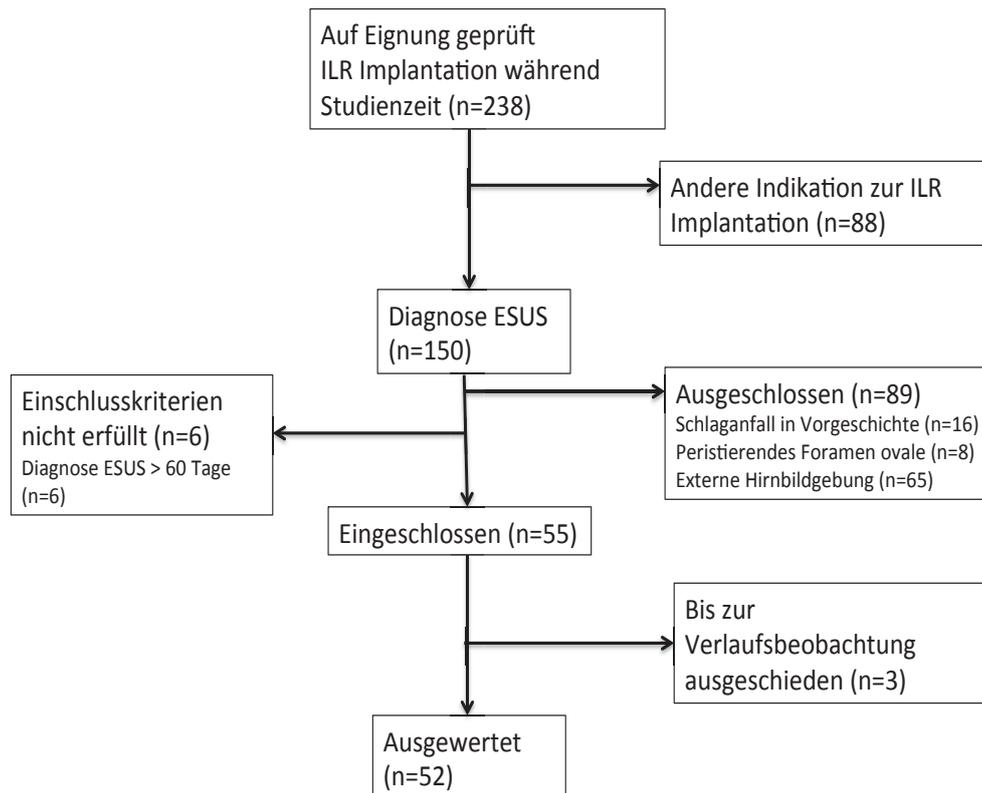


Abb. 14: Ablaufdiagramm der Studie. ILR= implantierbarer *Loop-Recorder*, UKD= Universitätsklinikum Düsseldorf, ESUS= embolischer Schlaganfall unklarer Ursache

3.1 Basis-Charakteristika des Patientenkollektivs

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 61.6 ± 13.6 Jahren. Von den insgesamt 55 Patienten waren 58.2% (n=32) Männer.

Die Basis-Charakteristika des Patientenkollektivs sind in Tabelle 11 aufgelistet.

An relevanten Begleiterkrankungen bestand bei 76.4% (n=42) ein arterieller Bluthochdruck. Jeweils 16.4% (n=9) litten an einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder an einem Diabetes mellitus. Bei 35 Patienten (63.6%) lag eine Dyslipidämie vor und 25.6% (n=14) waren zum Zeitpunkt der Studie aktive Raucher.

Der NIHS *Score* betrug bei Aufnahme 2.9 ± 2.5 und bei Entlassung 1.3 ± 1.8 .

Als aussagekräftiger Parameter für das Schlaganfallrisiko wurde der virtuelle CHA₂DS₂-VASc-*Score* ermittelt, der im Durchschnitt 4.1 ± 1.2 Punkte betrug.

Der durchschnittliche linksatriale Diameter (LAD) betrug 35.7 ± 4.8 mm und die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $60.0 \pm 4.8\%$.

Nach stattgehabtem ischämischem zerebralem Insult wurde bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS sowie eine Statin-Therapie eingeleitet. Je nachdem, welche Begleiterkrankungen bei den Patienten vorlagen, wurde alternativ oder zusätzlich mit einem ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten, einem beta-Blocker oder Calcium-Antagonisten behandelt.

Basis-Charakteristika des Patientenkollektivs	
n= 55	
Männliches Geschlecht	32 (58.2 %)
Alter (Jahre)	61.6 ± 13.6
Body mass index (kg/m ²)	26.7 ± 4.1
Bluthochdruck	42 (76.4 %)
Diabetes mellitus	9 (16.4 %)
Koronare Herzkrankheit	9 (16.4 %)
Dyslipidämie	35 (63.6 %)
Positive Raucheranamnese	14 (25.6 %)
LAD (mm)	35.7 ± 4.8
LVEF (%)	60.0 ± 4.8
NIHS Score (Aufnahme)	2.9 ± 2.5
NIHS Score (Entlassung)	1.3 ± 1.8
virtueller CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	4.1 ± 1.2

Tabelle 11: Basis-Charakteristika des Patientenkollektivs. kg/m= kilogramm/meter, LAD= linksatrialer Diameter, mm= Milimeter, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NIHS= *National institute of health stroke scale*

Insgesamt zeigten 48 Patienten (87.3%) SCL im cMRT. Bei 41 Patienten konnten sc-SCL (74.5%) und bei 37 Patienten *white matter lesions* (67.3%) nachgewiesen werden.

Bei 30 Patienten (54.5%) konnten sowohl sc-SCL als auch *white matter lesions* nachgewiesen werden.

Abbildung 15 veranschaulicht einen altersgerechten intrakraniellen Normalbefund im cMRT. Im Gegensatz dazu, sieht man auf Abbildung 16 beispielhaft sc-SCL in der FLAIR-Sequenz und auf Abbildung 17 *white matter lesions* in der FLAIR-Sequenz.

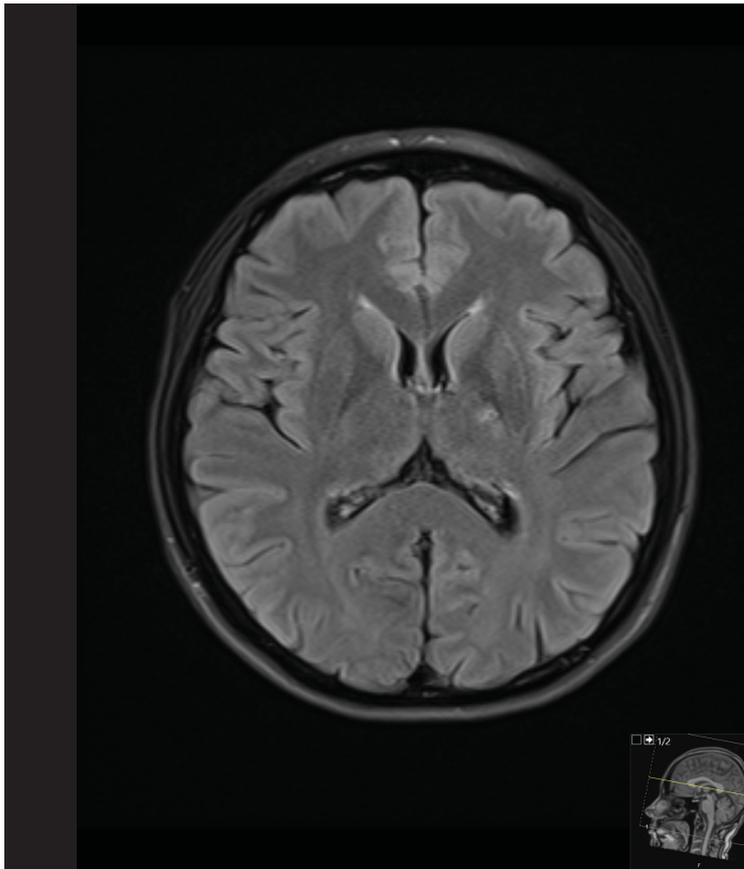


Abb. 15: Altersgerechter intrakranieller Normalbefund im cMRT

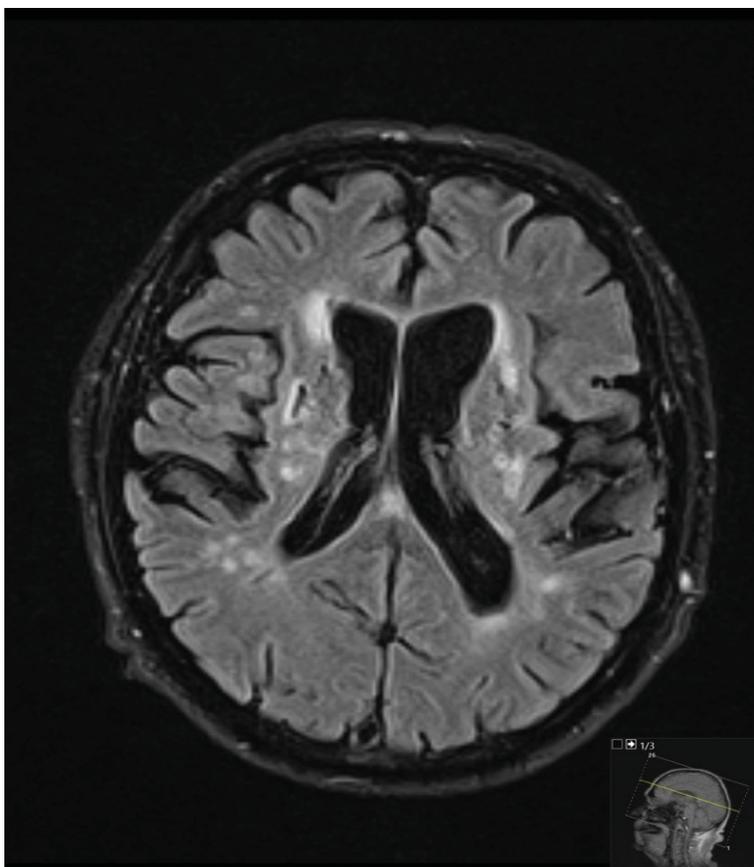


Abb. 16: Dokumentation von sc-SCL in der FLAIR-Sequenz

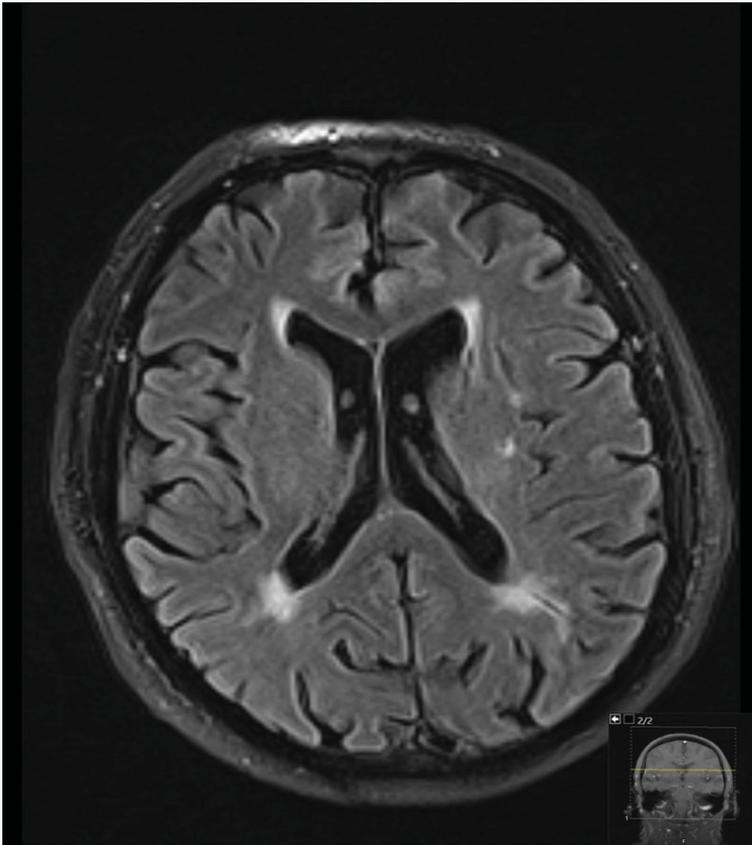


Abb. 17: Dokumentation von *white matter lesions* in der FLAIR-Sequenz

3.2 Vergleich der Basis-Charakteristika der Patienten mit und ohne SCL

Von den insgesamt 55 eingeschlossenen Patienten hatten 48 Patienten SCL im cMRT.

Das durchschnittliche Alter dieser Gruppe betrug 62.9 ± 12.6 Jahre, der NIHS-Score betrug bei Aufnahme 3.12 ± 2.6 und bei Entlassung 1.3 ± 1.8 . Der virtuelle CHA₂DS₂-VAsC-Score betrug im Durchschnitt 4.3 ± 1.2 .

Insgesamt litten 39 Patienten mit SCL an arterieller Hypertonie, 9 Patienten an Diabetes mellitus, 9 an einer KHK und 31 Patienten wiesen eine Dyslipidämie auf.

Vergleicht man die SCL-Gruppe mit der Kontrollgruppe, so fällt auf, dass die Patienten mit SCL signifikant älter waren als die Patienten ohne SCL ($p= 0.0004$). Des Weiteren hatten SCL-positive (SCL (+)) Patienten häufiger Bluthochdruck ($p= 0.0480$) und der virtuelle CHA_2DS_2-VASc -Score war signifikant höher als bei der Patientengruppe ohne SCL ($p = 0.0034$).

Bezüglich der restlichen Basis-Charakteristika ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Eine vollständige Darstellung der erhobenen Daten findet sich in Tabelle 12.

Basis-Charakteristika der Patienten mit und ohne SCL			
	SCL (+) n=48	SCL (-) n=7	p-Wert
Männliches Geschlecht	27	5	0.4469
Alter (Jahre)	62.9 ± 12.6	46.1 ± 15.4	0.0004
Body mass index (kg/m ²)	27.0 ± 4.1	24.2 ± 3.0	0.0867
Bluthochdruck	39	3	0.0480
Diabetes mellitus	9	0	0.2103
Koronare Herzkrankheit	9	0	0.2103
Dyslipidämie	31	4	0.3662
Positive Raucheranamnese	12	2	0.8394
LAD (mm)	36.1 ± 4.9	33.3 ± 1.9	0.7823
LVEF (%)	60.1 ± 4.9	59 ± 2.4	0.5771
NIHS Score (Aufnahme)	3.12 ± 2.6	1.6 ± 1.2	0.1315
NIHS Score (Entlassung)	1.3 ± 1.8	0.7 ± 1.0	0.3941
Virtueller CHA_2DS_2-VASc -Score	4.3 ± 1.2	2.8 ± 0.8	0.0034

Tabelle 12: Vergleich der Basischarakteristika bei Patienten mit und ohne SCL.

kg/m= kilogramm/meter, SCL (+) = SCL-positiv, SCL (-) = SCL-negativ, LAD= linksatrialer Durchmesser, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NIHS= *National institute of health stroke scale*

3.3 Follow-up Ergebnisse

Die durchschnittliche Verlaufsbeobachtungszeit betrug 1017 ± 347 Tage.

Insgesamt zeigten 48 Patienten (87.3%) SCL im cMRT. Bei 41 Patienten (74.5%) konnten sc-SCL und bei 37 Patienten (67.3%) *white matter lesions* nachgewiesen werden. Im Rahmen der Verlaufsbeobachtung wurde bei 16 Patienten (29.1%) VHF detektiert und sieben Patienten (14.3%) erlitten einen erneuten ischämischen Schlaganfall (Abbildung 18).

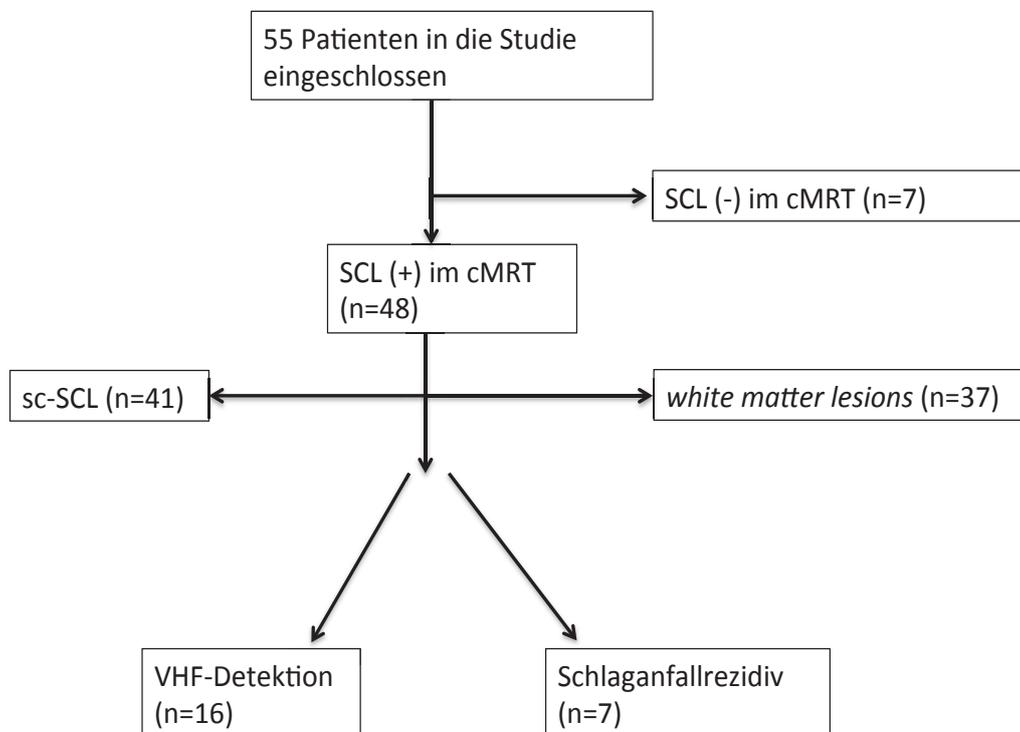


Abb. 18: Follow-up-Diagramm der Studie. SCL= *silent cerebral lesions*, sc-SCL= *subcortical silent cerebral lesions*, VHF= Vorhofflimmern

3.4 Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt war die Detektion von VHF während der Verlaufsbeobachtung von 1017 ± 347 Tagen. Insgesamt wurde bei 16 Patienten (29.1%) VHF detektiert.

Alle Patienten mit neu diagnostiziertem VHF erhielten statt der Standardtherapie mit ASS oder Clopidogrel einen Wechsel auf eine orale Antikoagulation zur Schlaganfallsekundärprophylaxe.

Vergleicht man die Patienten mit und ohne VHF-Detektion miteinander, so fällt auf, dass Patienten mit VHF-Detektion einen signifikant größeren LAD (38.6 ± 4.9 mm vs. 34.6 ± 4.4 mm, $p < 0.01$) aufweisen. Des Weiteren wies diese Gruppe eine höhere Prävalenz von arterieller Hypertonie auf. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (94% vs. 69%, $p = 0.08$) (Tabelle 13).

	VHF Detektion(+) n = 16	VHF-Detektion (-) n = 39	p-Wert
Männlich	10 (63%)	22 (56%)	0.68
Alter (Jahre)	63.4 ± 10.0	60.8 ± 14.8	0.52
Body mass index (kg/m ²)	27.0 ± 4.8	26.5 ± 3.9	0.71
Hypertonie	15 (94%)	27 (69%)	0.08
Diabetes mellitus	4 (25%)	5 (13%)	0.42
Koronare Herzkrankheit	2 (13%)	7 (18%)	1
Dyslipidämie	12 (75%)	23 (59%)	0.26
Aktuelle Raucheranamnese	4 (25%)	10 (26%)	0.96
LAD (mm)	38.6 ± 4.9	34.6 ± 4.4	< 0.01
LVEF (%)	61.3 ± 2.9	59.4 ± 5.3	0.2
NIHS Score (Aufnahme)	2.8 ± 2.1	3.0 ± 2.7	0.83
NIHS Score (Entlassung)	1.6 ± 1.9	1.1 ± 1.7	0.42
CHA2DS2-VASc- Score	4.3 ± 1.0	4.0 ± 1.3	0.44
Follow-up (Tage)	1133 ± 292	969 ± 359	11

Tabelle 13: Klinische Charakteristika in Zusammenhang mit VHF-Detektion. kg/m= kilogramm/meter, VHF= Vorhofflimmern, LAD= linksatrialer Diameter, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NIHS= *National institute of health stroke scale*

Abbildung 19 vergleicht anhand eines Balkendiagramms die Detektionsrate von VHF bei Patienten mit SCL, sc-SCL und *white matter lesions*.

Es zeigte sich, dass sc-SCL bei Patienten, bei denen VHF detektiert wurde, signifikant häufiger nachweisbar waren (100% vs. 64.1%; $p < 0.01$). Für SCL und *white matter lesions* ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

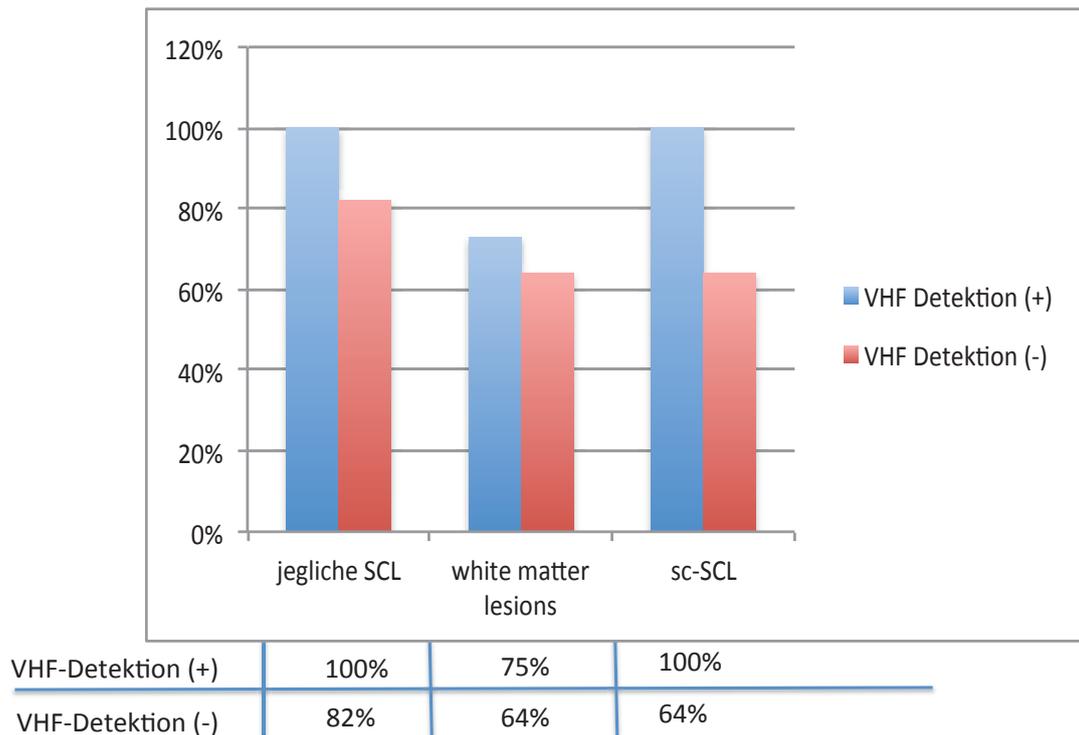


Abb. 19: Häufigkeitsverteilung von SCL im Bezug zur VHF-Detektion. VHF= Vorhofflimmern, sc-SCL= *subcortical silent cerebral lesions*, SCL= *silent cerebral lesions*

Die Kaplan-Meier-Analyse nutzt alle vorhandenen Daten der Studie und gibt das Überleben der untersuchten Patientenpopulation im Beobachtungszeitraum von 1133 ± 292 Tagen bzw. 969 ± 359 Tagen wieder. Für die Kaplan-Meier-Analyse wird ein Beobachtungsintervall durch einen beobachteten Endpunkt vorgegeben. In dem Fall der vorliegenden Studie war der primäre Endpunkt das Auftreten von VHF, der sekundäre Endpunkt war das Erleiden eines Schlaganfallrezidivs.

Die Kaplan-Meier-Analyse in Abbildung 20 vergleicht die VHF-Detektionsrate der Patienten mit und ohne jegliche SCL. Unter dem Begriff „jegliche SCL“ versteht man sowohl sc-SCL als auch *white matter lesions*. Bei Patienten mit jeglicher Art von SCL bestand im Vergleich zu Patienten ohne jegliche SCL die Tendenz zum häufigeren Auftreten von VHF (48 Patienten vs. 7 Patienten, $p = 0.088$).

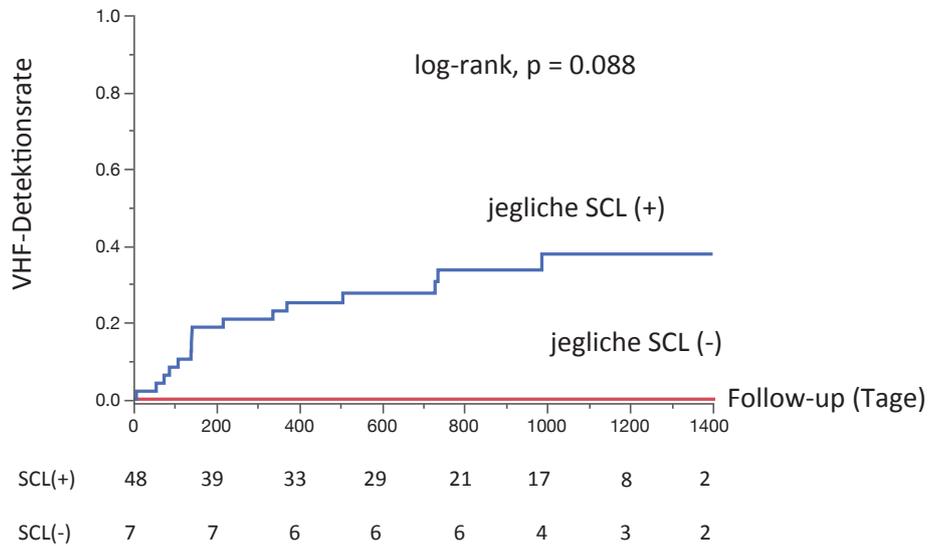


Abb. 20: VHF-Detektion in Abhängigkeit des Vorhandenseins von jeglichen SCL. SCL = *silent cerebral lesions*

Die VHF-Detektionsrate des Patientenkollektivs ist in Abbildung 21 als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Zum Endpunkt der Nachbeobachtung im Mai 2018 waren signifikant höhere VHF-Detektionsraten bei Patienten mit sc-SCL im Vergleich zu den Patienten ohne sc-SCL nachweisbar ($p = 0.0087$).

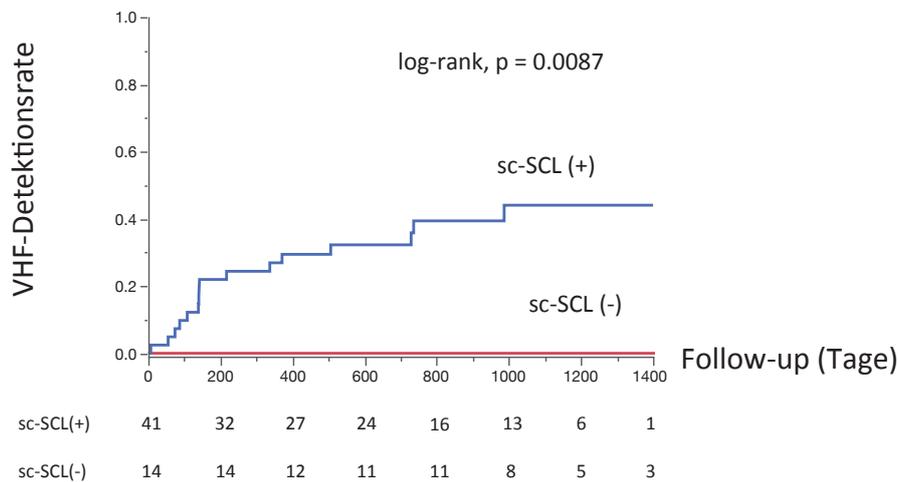


Abb. 21: VHF-Detektion in Abhängigkeit des Vorhandenseins von sc-SCL. sc-SCL= *subcortical silent cerebral lesions*

3.5 Sekundärer Endpunkt

Als sekundärer Endpunkt wurde das Auftreten eines Schlaganfallrezidivs während der Verlaufsbeobachtung definiert. Sieben Patienten (14.3%) erlitten während der Verlaufsbeobachtung einen erneuten ischämischen Schlaganfall.

Bei den beiden Patientengruppen mit und ohne Schlaganfallrezidiv zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Basischarakteristika (Tabelle 14).

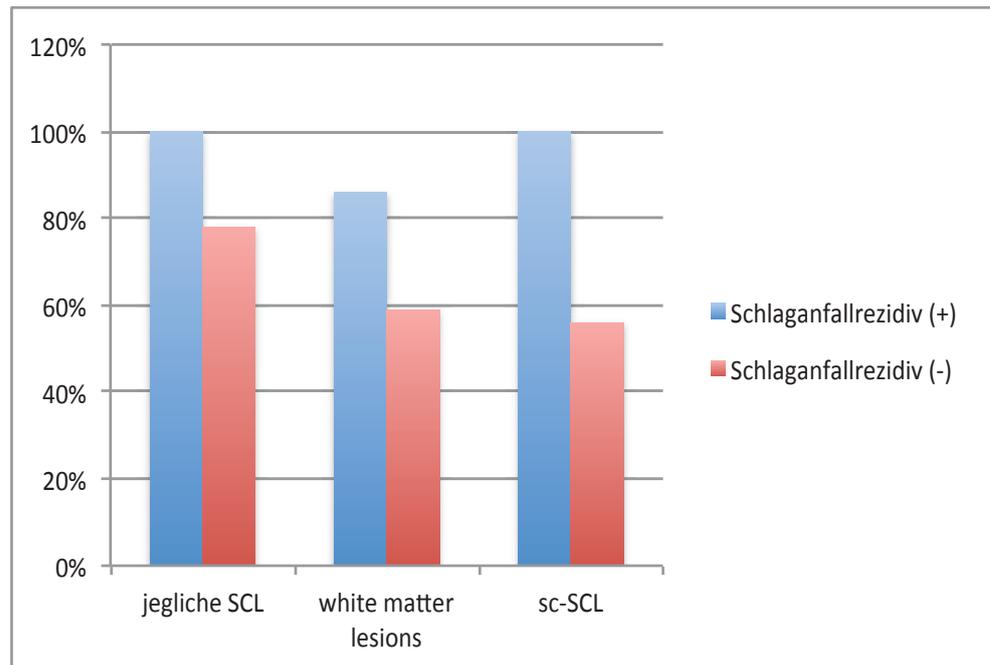
Im Gegensatz zu SCL und *white matter lesions* war die Prävalenz von sc-SCL bei Patienten mit ischämischen Schlaganfallrezidiv signifikant höher als bei jenen Patienten ohne Schlaganfallrezidiv (100% vs. 56.3%, $p < 0.05$).

Bei keinem der Patienten mit VHF-Detektion und frühzeitiger Einleitung einer oralen Antikoagulationstherapie trat während der Verlaufsbeobachtung ein Schlaganfallrezidiv auf. Im Gegensatz dazu traten bei sieben Patienten ohne VHF-Detektion unter einer Thrombozytenaggregationshemmung rezidivierende klinische Schlaganfälle auf.

	Schlaganfallrezidiv (+) n=7	Schlaganfallrezidiv (-) n=48	p-Wert
Männlich	4 (57%)	28 (58%)	1
Alter (Jahre)	68.7 ± 10.0	60.6 ± 13.8	0.14
BMI(kg/m ²)	28.4 ± 3.7	26.4 ± 4.2	0.24
Hypertension	6 (86%)	36 (75%)	1
Diabetes mellitus	1 (14%)	8 (17%)	1
Koronare Herzkrankheit	3 (43%)	6 (13%)	0.078
Dyslipidämie	4 (57%)	31 (65%)	0.7
Aktuelle Raucheranamnese	1 (14%)	13 (27%)	0.66
LAD (mm)	36.1 ± 4.9	32.9 ± 3.3	0.094
LVEF (%)	59 ± 6.5	60.1 ± 4.6	0.58
Serum-Kreatinin-Konzentration (mg/dL)	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.2	0.47
NIHS- Score (Aufnahme)	3.6 ± 2.7	2.8 ± 2.5	0.48
NIHS- Score (Entlassung)	2.4 ± 3.0	1.1 ± 1.5	0.061
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	4.6 ± 1.0	4.0 ± 1.3	0.3
Follow-up (Tage)	1101 ± 314	1005 ± 353	0.5

Tabelle 14: Klinische Charakteristika in Zusammenhang mit rekurrentem ischämischem Schlaganfall. Nach Testung der Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Tests wurde der *Student's t*-Test sowie der Chi-Quadrat-Test berechnet. BMI= Body-Mass-Index, kg/m= kilogramm/meter, LAD= linksatrialer Diameter, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, mg/dL= milligramm/deciliter, NIHS= *National institute of health stroke scale*

Abbildung 22 demonstriert anhand eines Balkendiagramms die Rate von Schlaganfallrezidiven bei Patienten mit SCL, sc-SCL und *white matter lesions*. Im Gegensatz zu *white matter lesions* und SCL waren bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall-Rezidiv signifikant häufiger sc-SCL nachweisbar (100% vs. 56.3%, $p < 0.05$).



Schlaganfallrezidiv (+)	100%	86%	100%
Schlaganfallrezidiv(-)	78%	59%	56%

Abb. 22: Häufigkeitsverteilung von SCL bei Schlaganfallrezidiven

Die Kaplan-Meier-Analyse in Abbildung 23 vergleicht die Schlaganfallrezidivrate der Patienten mit und ohne jegliche SCL. Hierbei zeigte sich kein signifikant häufigeres Auftreten von Schlaganfällen bei Patienten mit jeglichen SCL verglichen zu Patienten ohne SCL (48 Patienten vs. 7 Patienten ($p = 0.28$)).

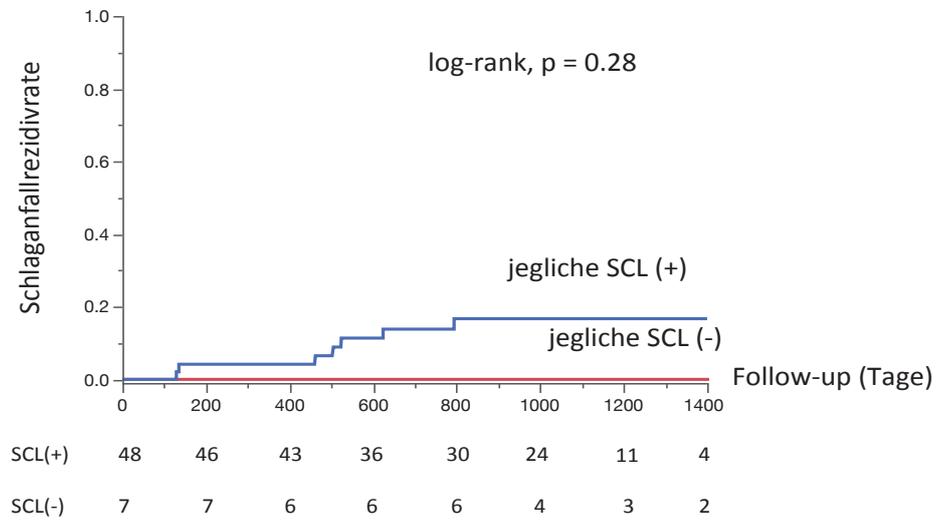


Abb. 23: Schlaganfallrezidivrate in Abhängigkeit des Vorhandenseins von jeglichen SCL.
 SCL= *silent cerebral lesions*

Die Schlaganfallrezidivrate des Patientenkollektivs ist in Abbildung 24 als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Hier ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Schlaganfallrezidivrate zwischen Patienten, welche sc-SCL aufwiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe (p= 0.12).

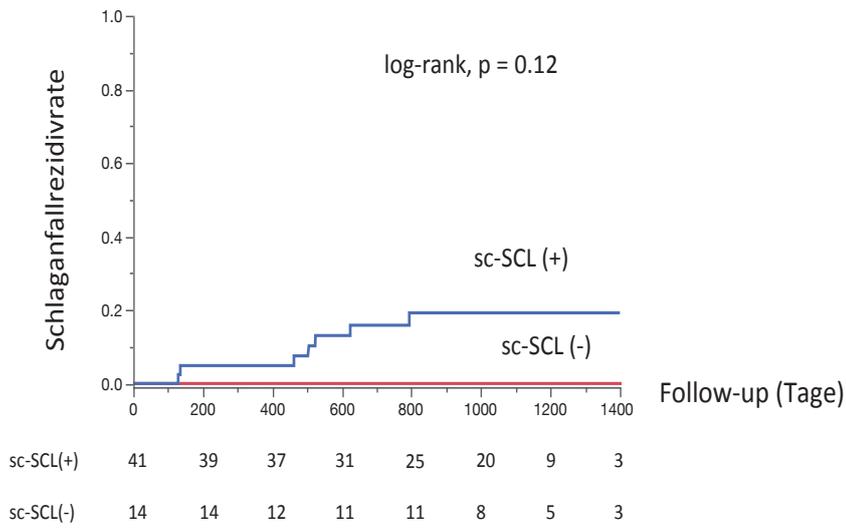


Abb. 24: Schlaganfallrezidivrate in Abhängigkeit des Vorhandenseins von sc-SCL. sc-SCL= *subcortical silent cerebral lesions*

4 Diskussion

In dieser prospektiven Studie wurde der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein und der Lokalisation von SCL mit dem zukünftigen Auftreten von VHF und Schlaganfallrezidiven bei Patienten mit ESUS untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse sind die folgenden:

- Insgesamt zeigten 48 Patienten (87.3%) SCL im cMRT. Bei 41 Patienten (74.5%) konnten sc-SCL und bei 37 Patienten (67.3%) *white matter lesions* nachgewiesen werden.
- Während der Verlaufsbeobachtung wurde bei 16 Patienten (29.1%) okkultes VHF detektiert.
- Im Gegensatz zu *white matter lesions* stand das Vorhandensein von sc-SCL in einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit künftigem Auftreten von VHF.
- Ein erheblicher Teil der Patienten mit sc-SCL entwickelte ein Schlaganfallrezidiv ungeklärter Ursache (~14% nach 3 Jahren), obwohl die Kaplan-Meier Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigen konnte.

4.1 Bekannte Prädiktoren für okkultes VHF bei ESUS

Prädiktoren für VHF bei ESUS Patienten sind von großem klinischem Interesse um frühzeitig eine orale Antikoagulation einzuleiten und somit Folgeschäden zu vermeiden. Kochhäuser et al. haben in diesem Zusammenhang gezeigt, dass im 24h-EKG gemessene supraventrikuläre Extrasystolen einen Prädiktor für VHF bei ESUS Patienten darstellen [99]. Auch eine Verlängerung der P-Welle > 100 ms [100] und eine linksventrikuläre Hypertrophie im EKG [101] sind mit einem erhöhten VHF-Risiko assoziiert.

Einen weiteren Prädiktor für das Auftreten von intermittierendem VHF stellt das PA-TDI (TDI= *Tissue Doppler imaging*) Intervall dar [102]. Das PA-TDI Intervall ist ein echokardiographischer Parameter, welcher mit der totalen atrialen Erregungszeit

korreliert [103], welche einen wichtigen klinischen Prädiktor für das Auftreten von VHF darstellt. Das PA-TDI Intervall wird definiert als der Abstand vom Anfang der P-Welle im EKG bis zur Spitze der A'-Welle im Gewebe-Doppler. Das Intervall wird in Millisekunden angegeben.

In der vorliegenden Arbeit konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass auch eine signifikante Vergrößerung des linken Vorhofs bei Patienten mit zukünftigem VHF assoziiert ist (38.6 ± 4.9 mm gegenüber 34.6 ± 4.4 mm, $p < 0.01$).

Ebenfalls können kardiale Biomarker wie BNP oder Troponin Prädiktoren für das Auftreten von VHF bei ESUS Patienten sein. In der *Cardiovascular Health Study* konnten Patton et al. darlegen, dass steigende BNP-Spiegel die Wahrscheinlichkeit von VHF bei Schlaganfallpatienten erhöhen [104].

Eine weitere Studie, die sich mit der gleichen Thematik beschäftigte, zeigte, dass pro-BNP Spiegel von ≥ 360 pg/mL fünfmal häufiger zu VHF führen als normwertige pro-BNP Spiegel [105].

Erhöhte Troponin T-Werte korrelieren ebenfalls mit dem Auftreten von VHF bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall [106].

Nach Thijs et al. stellt auch ein erhöhtes Patientenalter einen Risikofaktor für das Auftreten von VHF bei ESUS Patienten dar [24].

Zusätzlich zu den zuvor genannten Risikofaktoren legen die Ergebnisse unserer Studie nahe, dass die Anwesenheit von sc-SCL im Akut-MRT des Gehirns als Marker für die Risikostratifizierung von okkultem VHF bei ESUS Patienten verwendet werden kann.

Bei insgesamt 14% der Patienten mit sc-SCL trat ein Schlaganfallrezidiv auf und 29.1% entwickelten ein VHF.

Somit wäre es von klinischem Nutzen, ein cMRT bei dieser Untergruppe von Patienten durchzuführen, um frühzeitig antikoagulieren zu können und dadurch Folgeschäden zu vermeiden.

4.2 Zusammenhang zwischen VHF, SCL und ESUS

Der Zusammenhang zwischen VHF und ischämischem Schlaganfall ist bereits seit längerem bekannt [43]. Mehrere Studien konnten kürzlich zeigen, dass das Vorhandensein von SCL im cMRT sowohl mit VHF als auch mit ischämischem Schlaganfall assoziiert ist [95, 97].

Bhatt et al. konnten außerdem feststellen, dass zusätzlich zu den supraventrikulären Extrasystolen, die für die VHF-Erkennung prädiktiv sind, das Vorhandensein mehrerer Infarkte im DWI-Signal innerhalb desselben Stromgebiets mit künftigem VHF assoziiert ist [107]. Unsere Arbeitsgruppe konnte in diesem Zusammenhang in einer anderen durchgeführten Studie zeigen, dass die genaue Schlaganfalllokalisation bei ESUS Patienten von klinischem Interesse ist, da ESUS Patienten mit einem Infarkt im Gebiet der Arteria posterior cerebri häufiger VHF entwickeln als Patienten mit einem Infarkt in einem anderen Stromgebiet des Hirns [108]. In dieser prospektiven Studie wurde exklusiv bei ESUS-Patienten ein Rhythmusmonitoring durchgeführt, um das zukünftige Auftreten von VHF und Schlaganfallrezidiven erstmalig zu untersuchen.

2018 wurde basierend auf dieser Datenlage eine Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Herz und Hirn der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Schlaganfall-Gesellschaft veröffentlicht. Diese beinhaltet eine Risikostratifizierung für Schlaganfallpatienten mit Risikofaktoren für das Auftreten von VHF. So sollte nach einem 72-stündigen Basismonitoring ein prolongiertes Monitoring mittels Langzeit-EKG oder implantierbaren *Loop-Recordern* erfolgen [109].

Miki et al. berichteten über eine hohe Prävalenz von sc-SCL bei VHF-Patienten, bei denen kardiogene Mechanismen eine Rolle spielten. Beispielsweise weisen Patienten mit arterieller Hypertonie und/oder abnormem LAD häufiger sc-SCL im cMRT auf als Patienten ohne diese kardialen Risikofaktoren [110].

Auch in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass kardiogene Faktoren zu einer erhöhten Prävalenz von sc-SCL führten: Patienten mit VHF wiesen im cMRT signifikant häufiger sc-SCL auf als Patienten ohne VHF (100% vs. 64%, $p < 0.01$).

Eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein von *white matter lesions* und der zukünftigen VHF-Erkennung wurde nicht beobachtet (75% vs. 64%, $p = 0.43$). Schließlich ergaben sich Hinweise darauf, dass die Prävalenz von sc-SCL im Gegensatz zu *white matter lesions* bei Patienten mit rezidivierendem Schlaganfall signifikant höher war (100% vs. 56%, $p < 0.05$).

Die Ergebnisse der Studie zeigen eine hohe Inzidenz von rezidivierenden Embolien in der ESUS-Kohorte. Bei keinem der Patienten mit VHF-Detektion und frühzeitiger Einleitung einer oralen Antikoagulationstherapie trat während der Verlaufsbeobachtung ein rezidivierender ischämischer Schlaganfall auf, wohingegen bei sieben Patienten ohne VHF-Detektion unter einer Thrombozytenaggregationshemmung rezidivierende Schlaganfälle auftraten.

Für diese sieben Schlaganfallrezidive bei den VHF-freien Patienten gibt es keine begründete Erklärung. Ein möglicher Grund ist das Konzept der atrialen Kardiopathie von Kamel et al., die die Hypothese aufstellten, dass eine atriale Kardiopathie auch ohne VHF zu Thromboembolien führen kann [111].

Die Pathophysiologie der Thrombogenese wird als multifaktoriell angesehen. Eine atriale Kardiopathie führt zu einem Verlust der effektiven atrialen Kontraktilität und einer Beeinträchtigung der Endothelfunktion, was zu einer abnormalen atrialen Durchblutung und Thrombusbildung im linken Vorhof führen kann. Frühere Studien haben bereits gezeigt, dass eine atriale Kardiopathie bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall VHF begünstigen kann. Fonseca et. al. haben gezeigt, dass Patienten mit ESUS einen höheren Prozentsatz an linksatrialer Fibrose im kardialen MRT aufwiesen [112].

4.3 24h-EKG vs. ILR-Implantation

Wie in Abschnitt 4.1 beschrieben, ist ein frühzeitiges Erkennen von VHF essentiell, um frühzeitig eine sekundärprophylaktische Antikoagulation beginnen zu können und dadurch Schlaganfallrezidive vermeiden zu können. Daher ist es notwendig, ein möglichst sensibles Rhythmusmonitoring zu etablieren. In verschiedenen Studien wurde die Detektionsrate von okkultem VHF bei ESUS Patienten mittels Langzeit-EKG und

implantierbarem Herzmonitoring verglichen. Eine im Jahre 2013 durchgeführte Studie verglich die Detektionsraten von implantierbaren Herzmonitoren mit denen eines 7 Tage Langzeit-EKGs. Es konnte gezeigt werden, dass durch Implantation eines *Event-Recorders* in 17% aller Fälle VHF nachgewiesen konnte, wohingegen nur 1.7% aller Fälle durch ein 7 Tage Langzeit-EKG nachgewiesen wurden [113].

In einer anderen Studie konnte mittels kontinuierlichem kardialen Rhythmusmonitoring mittels *Event-Recorder* bei 20% der ESUS Patienten VHF innerhalb von 30 Tagen diagnostiziert werden [114].

Etgen et al. haben gezeigt, dass bei 27.3% der ESUS Patienten mittels ILR-Implantation nach einem Jahr VHF detektiert wurde [115].

Die prospektiv-randomisierte multizentrische CRYSTAL-AF Studie [23] konnte zeigen, dass durch kontinuierliches kardiales Rhythmusmonitoring mittels *Event-Recorder* bei 30% der ESUS Patienten innerhalb von 3 Jahren VHF auftrat. Hierfür wurden von Juni 2009 bis April 2012 insgesamt 441 ESUS Patienten eingeschlossen. Den Patienten wurde randomisiert ein ILR implantiert. Die Fragestellung der Studie war, ob eine kontinuierliche Herzrhythmusüberwachung bei ESUS Patienten dem konventionellen Herzrhythmusmonitoring mittels 24-Stunden Langzeit-EKG bezüglich der VHF-Detektionsrate überlegen ist.

Es konnte gezeigt werden, dass unter ILR-Implantation signifikant häufiger VHF detektiert werden konnte als mit einer herkömmlichen Diagnostik mittels EKG bzw. 24-Stunden Langzeit-EKG. Im weiteren Verlauf wurden die Patienten mit VHF oral antikoaguliert. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die Rate an rezidivierenden Schlaganfällen niedriger.

Die vorliegende Studie ist mit den Ergebnissen der CRYSTAL-AF Studie kongruent, da während der Verlaufsbeobachtung von rund 3 Jahren 29.1% der Patienten VHF entwickelten.

Abbildung 25 vergleicht anhand eines Balkendiagrammes die VHF-Detektionsraten von Langzeit-EKGs und externem *Event-Recorder* miteinander. Es zeigt sich, dass die VHF-Detektionsrate mit zunehmender Beobachtungszeit zunimmt und dass das Monitoring mittels *Event-Recorder* dem des Langzeit-EKGs überlegen ist.

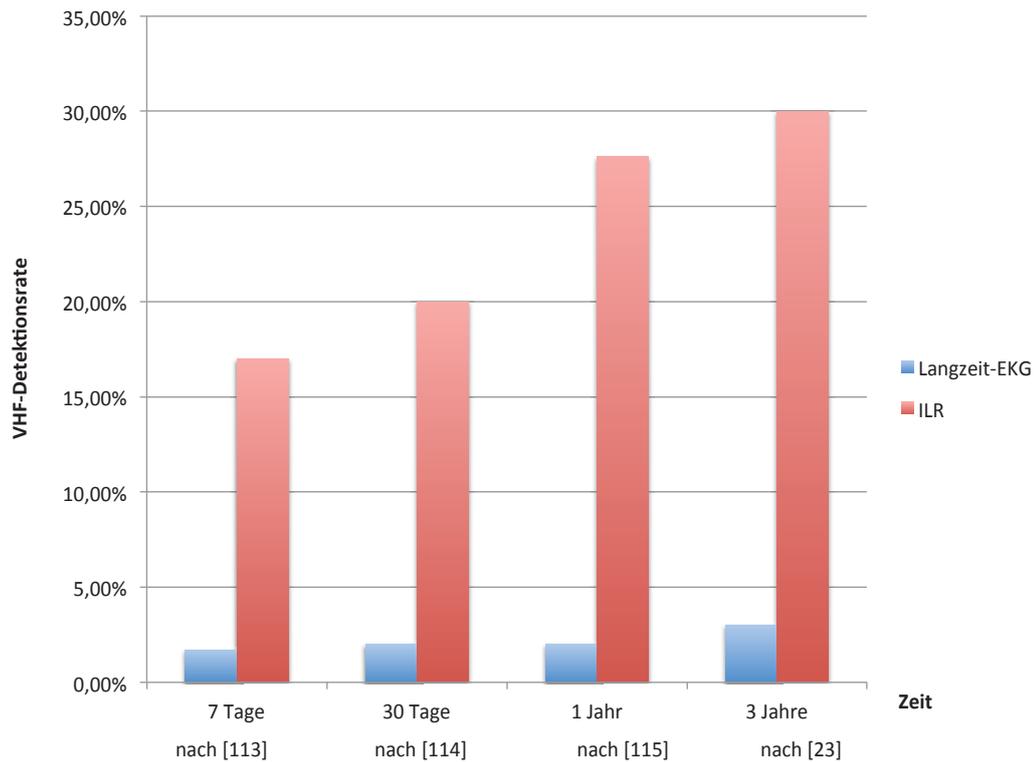


Abb. 25: Vergleich zwischen Langzeit-EKG und ILR in Bezug zur VHF-Detektionsrate. VHF= Vorhofflimmern, ILR= implantierbarer *Loop-Recorder*

4.4 Bedeutung der Dauer der VHF-Episoden

Die Leitlinien definieren VHF als eine Episode von mindestens 30 Sekunden, die im EKG unregelmäßige RR-Abstände und fehlende P-Wellen aufweist [39].

Weitere Studien, u.a. auch die CRYSTAL-AF Studie haben die Dauer von 30 Sekunden ebenfalls als Richtlinie zur klinischen Relevanz genommen [23, 24].

Durch technische Fortschritte haben sich die Verfahren zum kontinuierlichen Rhythmusmonitoring mittels *Event-Recorder* stark weiterentwickelt.

Die Kriterien für die Frequenz und die Dauer der VHF-Episoden sind unterschiedlich definiert. In den meisten Studien geht eine atriale Hochfrequenzepisode jedoch erst ab einer Dauer von ≥ 6 Minuten mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einher [115].

In der ASSERT-Studie wurden bei 40% der eingeschlossenen Patienten asymptomatische VHF-Episoden festgestellt, die länger als 6 Minuten anhielten. Diese kurzen VHF-Episoden gingen mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einher. Bei unter 15% der Patienten wurde das VHF auch im Langzeit-EKG ermittelt [116].

Die MOST-Studie konnte zeigen, dass VHF-Episoden von ≥ 5 Minuten mit einer Verdopplung des Schlaganfall- und Sterberisikos einhergehen und das VHF-Risiko um den Faktor 6 ansteigt [117].

Die ermittelten Daten bestätigen einerseits, dass VHF häufig asymptomatisch verläuft und somit unentdeckt bleibt. Andererseits deuten diese Daten darauf hin, dass bereits VHF-Episoden von 5-6 Minuten mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse einhergehen. Kürzere VHF-Episoden bleiben bei diesen Vorgaben somit unerkannt.

In der vorliegenden Studie und in Zusammenschau mit den aktuellen ESC Leitlinien, wurde VHF als eine kardiale Rhythmusstörung definiert, die länger als 30 Sekunden anhält [30]. Infolgedessen traten bei den Patienten mit VHF in unserer Kohorte keine Schlaganfallrezidive auf. Dies kann den Unterschied des *cut-off* Wertes der VHF-Erkennung widerspiegeln.

4.5 Medikamentöse Behandlungsalternativen

Den aktuellen Leitlinien zufolge sollen Patienten zur Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall mit einem Thrombozytenfunktionshemmer wie ASS behandelt werden. Dabei sollte ASS in einer Dosis von 100-300 mg verabreicht werden [118].

Wie bereits erwähnt konnte mittels prolongierter Herzrhythmusüberwachung bei 30% der Patienten mit ESUS ein zuvor unbekanntes VHF innerhalb von 3 Jahren detektiert werden [23]. Den Goldstandard zur Schlaganfallprävention bei VHF-Patienten stellt jedoch die orale Antikoagulation dar. Dadurch kann eine Mortalitätsreduktion von bis zu 30% erreicht werden [119]. Große Hoffnungen zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF-Patienten werden vermehrt in die NOAKs gesetzt.

Eine Vielzahl von Studien zeigten, dass NOAKs ASS in der Behandlung eines ischämischen Schlaganfalles bei VHF-Patienten überlegen sind [70, 120].

Walraven et al. [121] verglichen die Wirkungsweise von ASS mit der von oralen Antikoagulantien bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF. Die Studie konnte zeigen, dass die Patienten unter einer oralen Antikoagulation eine niedrigere Rate an Schlaganfallrezidiven aufwiesen, das Blutungsrisiko jedoch im Vergleich zu ASS erhöht war.

Basierend auf der Inzidenz von VHF bei ESUS Patienten wurde die Hypothese aufgestellt, ob eine generelle orale Antikoagulation das Langzeitergebnis von ESUS Patienten verbessern kann.

Die Studien RE-SPECT ESUS, NAVIGATE ESUS und ATTICUS verglichen die Wirkung von Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban mit der von ASS bei ESUS Patienten in Hinsicht auf das erneute Auftreten eines Schlaganfalls [87-89]. Weder Rivaroxaban noch Dabigatran zeigten eine Überlegenheit gegenüber ASS bei der Prävention rezidivierender Schlaganfälle bei dieser speziellen Patientenpopulation.

Die durchgeführten Studien sind von großer klinischer Bedeutung, da bis zu 25% der Schlaganfallpatienten die ESUS Kriterien erfüllen und somit ASS bei dieser Patientengruppe therapeutisches Standard bleibt [22].

Prädiktoren für okkultes VHF bei ESUS Patienten sind somit von großem klinischen Interesse um frühzeitig eine passende medikamentöse Therapie einzuleiten. Der frühzeitige Beginn der Therapie senkt das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls und Pflegebedürftigkeit angesichts, der stetig alternden Bevölkerung.

Vorteil der NOAKs ist einerseits, dass keine regelmäßigen Kontrollen der Blutgerinnung nötig sind und andererseits, dass die Wirkung des Wirkstoffes nach Absetzen schneller regredient ist als bei Vitamin-K Antagonisten.

Nachteil der NOAKs ist, dass es Patientengruppen gibt, für welche die Wirkung nicht evaluiert wurde. Zu diesem Kollektiv zählen Patienten mit schweren Leber- und/oder Nierenschäden und Patienten mit künstlichen Herzklappen. Eine im Jahre 2013 durchgeführte Studie verglich die Wirkung von Dabigatran mit der von Warfarin bei Patienten mit künstlichen Herzklappen. Die Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, da Patienten der Dabigatran Gruppe vermehrt thromboembolische Ereignisse erlitten haben [122]. Diese Negativ-Studie veranschaulicht, dass Warfarin Dabigatran als Antikoagulans in diesem Fall überlegen ist, da es als indirekter Vitamin-K-

Antagonist die Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X und Protein C und S hemmt [123] wohingegen Dabigatran ausschließlich Thrombin hemmt [124].

Neben Dabigatran sind die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF wirksam [125, 126]. Diese Daten können jedoch nicht auf Patienten mit mechanischen Herzklappen übertragen werden, da die Mechanismen der Thrombusbildung unterschiedlich sind.

Jede antikoagulatorische Therapie stellt einen Kompromiss zwischen Therapie der Grunderkrankung (in diesem Fall Reduktion des Schlaganfallrisikos) und Minimierung des Blutungsrisikos dar. Die Schlaganfallprophylaxe bei VHF mittels Antikoagulantien bleibt nach wie vor ein Balanceakt zwischen den Hauptrisiken: Blutungs- und Embolierisiko. Bezieht man sich auf die Ergebnisse der CRYSTAL-AF Studie [24], so entwickeln 70% der ESUS Patienten kein VHF und würden von einer NOAK Therapie nicht profitieren. Dem gegenüber stehen möglicherweise auftretende, unerwünschte Nebenwirkungen wie Blutungen. Der Benefit einer oralen Antikoagulation sollte in allen Fällen den Risiken überwiegen.

Diese Studien zeigen beispielhaft, dass in Zukunft eine bessere Risikostratifizierung für okkultes VHF und wiederkehrenden Schlaganfall bei Patienten mit ESUS vorgenommen werden muss, um die Untergruppe zu identifizieren, welche von einer oralen Antikoagulationstherapie profitieren kann.

Wie oben beschrieben sollte in einer zukünftigen Studie analysiert werden, in wieweit sc-SCL als Marker für eine atriale Kardiopathie und damit als Prädiktor für eine VHF-Episode nutzbar sind.

Sollten diese einen sensiblen Prädiktor für eine VHF-Episode oder einen erneuten Schlaganfall darstellen, kann daraus eine Einteilung der Patienten erfolgen, welche, je nach Befund, von einer Therapie mit ASS bzw. NOAKs profitieren.

4.6 Limitationen

Die Ergebnisse dieser Studie beziehen sich auf ein kleines Patientenkollektiv mit insgesamt 55 eingeschlossenen Patienten. Mit den vorliegenden Ergebnissen kann somit eine Tendenz aber keine generelle Aussage getroffen werden. Die Ergebnisse der

vorliegenden Studie müssen insgesamt in größeren prospektiven Studien aufgearbeitet werden, um den Zusammenhang zwischen sc-SCL im Routine cMRT und VHF bei ESUS Patienten zu bestätigen.

Ein positiver Aspekt der vorliegenden Studie ist die lange Verlaufsbeobachtung mit kontinuierlichem Herzrhythmusmonitoring von 1017 ± 347 Tagen.

Es sollten jedoch technische Einschränkungen der Ereignis-Rekorder bedacht werden, da es trotz hoher Sensitivität und Spezifität zu Fehlmessungen kommen kann.

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten war in der Vorgeschichte kein VHF bekannt. Asymptomatische und nicht dokumentierte VHF-Episoden können jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden, da sie in der Normalbevölkerung vorhanden sind.

Das Auftreten eines Schlaganfallrezidivs war kein primärer Endpunkt dieser Studie, sodass die Anzahl der eingeschlossenen Patienten nicht ausreichte um dieses klinische Ereignis bewerten zu können. Um die Rate an Schlaganfallrezidiven abschließend zu bewerten, ist die Erweiterung dieses Projektes erforderlich.

4.7 Schlussfolgerung

Mit der folgenden Studie konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein von sc-SCL mit einer höheren Inzidenz von VHF nach ESUS einhergeht. Die vorliegende Studie kann aufgrund des kleinen Patientenkollektivs keine generelle Empfehlung für die Durchführung eines cMRT bei ESUS Patienten sein, jedoch einen neuen diagnostischen Aspekt aufzeigen, der in größeren prospektiven Studien weiter validiert werden sollte.

Im Gegensatz zur NAVIGATE-ESUS- und RE-SPECT-Studie könnte die Identifizierung von ESUS-Patienten mit hohem VHF-Risiko dazu beitragen, Patienten für eine selektive Frühbehandlung mit oralen Antikoagulantien zur Verhinderung eines sekundären ischämischen Schlaganfalls zu identifizieren.

Für die klinische Praxis sollen die Ergebnisse dieser Studie das Bewusstsein für SCL als radiologischen Zufallsbefund wecken. Das Vorhandensein von sc-SCL im Routine-cMRT könnte hierbei helfen ESUS-Patienten mit erhöhtem Risiko für VHF und

ischämischen Schlaganfallrezidiv frühzeitig zu identifizieren und einer adäquaten Therapie zuzuführen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

Literaturverzeichnis

1. Aho, K., et al., *Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study*. Bulletin of the World Health Organization, 1980. 58(1): p. 113.
2. Busch, M.A. and R. Kuhnert, *12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland*. 2017.
3. Arboix, A. and J. Alioc, *Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis*. Current cardiology reviews, 2010. 6(3): p. 150-161.
4. Grau, A.J., et al., *Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank*. Stroke, 2001. 32(11): p. 2559-2566.
5. Ferro, J.M., *Cardioembolic stroke: an update*. The lancet neurology, 2003. 2(3): p. 177-188.
6. Sacco, R.L., et al., *An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2013. 44(7): p. 2064-89.
7. Lopez, A.D., et al., *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. Lancet, 2006. 367(9524): p. 1747-57.
8. Duncan, P.W., *Stroke disability*. Physical therapy, 1994. 74(5): p. 399-407.
9. Heuschmann, P., et al., *Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland*. Aktuelle Neurologie, 2010. 37(07): p. 333-340.
10. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *A prospective community-based study of stroke in Germany—the Erlangen Stroke Project (ESPRO) incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months*. Stroke, 1998. 29(12): p. 2501-2506.
11. Busch, M., et al., *Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland*. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2013. 56(5-6): p. 656-660.
12. Reeves, M.J., et al., *Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes*. The Lancet Neurology, 2008. 7(10): p. 915-926.
13. Norrving, B., *Long-term prognosis after lacunar infarction*. Lancet Neurol, 2003. 2(4): p. 238-45.
14. Hacke, W., et al., *'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs*. Arch Neurol, 1996. 53(4): p. 309-15.
15. European Registers of Stroke, I., et al., *Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century*. Stroke, 2009. 40(5): p. 1557-63.
16. Adams Jr, H.P., et al., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke, 1993. 24(1): p. 35-41.
17. Yang, H., et al., *Cardiac diagnostic work-up of ischaemic stroke*. European Heart Journal, 2016.
18. Ortiz, G.A. and R. L. Sacco, *National institutes of health stroke scale (nihss)*. Wiley StatsRef: Statistics Reference Online, 2014.

19. Brott, T., et al., *Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale*. Stroke, 1989. 20(7): p. 864-870.
20. Lyden, P., *Using the national institutes of health stroke scale: a cautionary tale*. Stroke, 2017. 48(2): p. 513-519.
21. Diener, H.-C., et al., *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5. 2012: Thieme.
22. Hart, R.G., et al., *Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct*. The Lancet Neurology, 2014. 13(4): p. 429-438.
23. Sanna, T., et al., *Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2014. 370(26): p. 2478-86.
24. Thijs, V.N., et al., *Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF*. Neurology, 2016. 86(3): p. 261-9.
25. Jauch, E.C., et al., *Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2013. 44(3): p. 870-947.
26. De Caterina, R., et al., *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation*. European Heart Journal, 2012. 33: p. 2719-2747.
27. Go, A.S., et al., *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. Jama, 2001. 285(18): p. 2370-2375.
28. Raviele, A., *Asymptomatic Atrial Fibrillation After Cryptogenetic Stroke: Incidence, Clinical Significance, and Therapeutic Implications*. 2015, Am Heart Assoc.
29. January, C.T., et al., *2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. 64(21): p. 2246-2280.
30. Hindricks, G., et al., *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC*. European heart journal, 2020.
31. Choudhury, A. and G.Y. Lip, *Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice*. Pathophysiology of haemostasis and thrombosis, 2003. 33(5-6): p. 282-289.
32. Bagot, C.N. and R. Arya, *Virchow and his triad: a question of attribution*. British journal of haematology, 2008. 143(2): p. 180-190.
33. Blann, A.D. and G.Y. Lip, *Atrial Fibrillation and Thrombosis: The Missing Molecular Links*. 2013, Journal of the American College of Cardiology.
34. Watson, T., E. Shantsila, and G.Y. Lip, *Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited*. The Lancet, 2009. 373(9658): p. 155-166.
35. Samol, A. and P. Kirchhof, *Moderne Diagnostik und Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern*. Aktuelle Neurologie, 2011. 38(02): p. 58-67.

36. Benjamin, E.J., et al., *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study*. *Jama*, 1994. 271(11): p. 840-844.
37. Krijthe, B.P., et al., *Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060*. *European heart journal*, 2013. 34(35): p. 2746-2751.
38. Zoni-Berisso, M., et al., *Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective*. *Clinical epidemiology*, 2014. 6: p. 213.
39. Kirchhof, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 2016. 50(5): p. e1-e88.
40. Eckardt, L., et al., *Kommentar zu den 2016 Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management von Vorhofflimmern*. *Der Kardiologe*, 2017. 11(3): p. 193-204.
41. Gallagher, M.M. and A.J. Camm, *Classification of atrial fibrillation*. *Pacing and clinical electrophysiology*, 1997. 20(6): p. 1603-1605.
42. Henry, W.L., et al., *Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation*. *Circulation*, 1976. 53(2): p. 273-279.
43. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*. *Stroke*, 1991. 22(8): p. 983-988.
44. Heeringa, J., et al., *Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study*. *European heart journal*, 2006. 27(8): p. 949-953.
45. Gami, A.S., et al., *Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007. 49(5): p. 565-571.
46. Frost, L., P. Vestergaard, and L. Mosekilde, *Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study*. *Archives of internal medicine*, 2004. 164(15): p. 1675-1678.
47. Heeringa, J., et al., *Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study*. *American heart journal*, 2008. 156(6): p. 1163-1169.
48. Kodama, S., et al., *Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011. 57(4): p. 427-436.
49. Conen, D., et al., *Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in women*. *Jama*, 2008. 300(21): p. 2489-2496.
50. Wang, T.J., et al., *Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation*. *Jama*, 2004. 292(20): p. 2471-2477.
51. Lubitz, S.A., et al., *Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation*. *Jama*, 2010. 304(20): p. 2263-2269.
52. Müssigbrodt, A., et al., *EKG-Diagnostik von Vorhofflimmern*. *Nervenheilkunde*, 2012. 31(11): p. 797-803.
53. Stahrenberg, R., et al., *Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm*. *Stroke*, 2010. 41(12): p. 2884-2888.
54. Swerdlow, C.D., et al., *Detection of atrial fibrillation and flutter by a dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator*. *Circulation*, 2000. 101(8): p. 878-885.

55. Nabauer, M., et al., *The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management*. *Europace*, 2009. 11(4): p. 423-434.
56. Boriani, G., et al., *Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry*. *The American journal of medicine*, 2015. 128(5): p. 509-518. e2.
57. Kirchhof, P., et al., *Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association*. *Europace*, 2007. 9(11): p. 1006-1023.
58. Wynn, G.J., et al., *The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification*. *Europace*, 2014. 16(7): p. 965-972.
59. Martínez-González, M.Á., et al., *Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: the PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) trial*. *Circulation*, 2014. 130(1): p. 18-26.
60. Gerche, A.L. and C.M. Schmied, *Atrial fibrillation in athletes and the interplay between exercise and health*. 2013, Oxford University Press.
61. Groenveld, H.F., et al., *The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58(17): p. 1795-803.
62. Hylek, E.M., et al., *Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation*. *New England Journal of Medicine*, 2003. 349(11): p. 1019-1026.
63. Ntaios, G., et al., *Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *International Journal of Stroke*, 2017. 12(6): p. 589-596.
64. Xian, Y., et al., *Clinical effectiveness of direct oral anticoagulants vs warfarin in older patients with atrial fibrillation and ischemic stroke: findings from the patient-centered research into outcomes stroke patients prefer and effectiveness research (PROSPER) study*. *JAMA neurology*, 2019. 76(10): p. 1192-1202.
65. Piccini, J.P., et al., *Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. 61(19): p. 1998-2006.
66. Connolly, S.J., et al., *The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study*. *Circulation*, 2013. 128(3): p. 237-243.
67. Goette, A., et al., *Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial*. *The Lancet*, 2016. 388(10055): p. 1995-2003.
68. Lopes, R.D., et al., *Apixaban for reduction in stroke and other ThromboemboLic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale*. *American heart journal*, 2010. 159(3): p. 331-339.
69. Mant, J., et al., *Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial*

- Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. The Lancet, 2007. 370(9586): p. 493-503.*
70. Connolly, S., et al., *ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet, 2006. 367(9526): p. 1903-12.*
 71. Sato, H., et al., *Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. Stroke, 2006. 37(2): p. 447-451.*
 72. Kirchhof, P., et al., *Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). European heart journal, 2007. 28(22): p. 2803-2817.*
 73. Kirchhof, P., et al., *Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. Der Kardiologe, 2012. 6(1): p. 12-27.*
 74. Association, D.w.t.s.c.o.t.E.H.R., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal, 2010. 31(19): p. 2369-2429.*
 75. Zhu, W.-G., Q.-M. Xiong, and K. Hong, *Meta-analysis of CHADS2 versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation. Texas Heart Institute Journal, 2015. 42(1): p. 6-15.*
 76. Piyaskulkaew, C., et al., *CHA 2 DS 2-VASc versus CHADS 2 for stroke risk assessment in low-risk patients with atrial fibrillation: a pilot study from a single center of the NCDR-PINNACLE registry. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2014. 37(4): p. 400-403.*
 77. Kemkes-Matthes, B., *Orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp. Hämostaseologie, 2008. 28(05): p. 421-427.*
 78. Pisters, R., et al., *A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest, 2010. 138(5): p. 1093-1100.*
 79. Esteve-Pastor, M.A., et al., *Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. Thrombosis and Haemostasis, 2017. 117(10): p. 1848-1858.*
 80. Darius, H., et al., *Kommentar: Fokus Update der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management des Vorhofflimmerns. Der Kardiologe, 2013. 7(3): p. 171-180.*
 81. Henninger, N., et al., *Atrial Fibrillation Is Associated With a Worse 90-Day Outcome Than Other Cardioembolic Stroke Subtypes. Stroke, 2016. 47(6): p. 1486-92.*
 82. Lamassa, M., et al., *Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). Stroke, 2001. 32(2): p. 392-398.*

83. Steger, C., et al., *Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry*. *European heart journal*, 2004. 25(19): p. 1734-1740.
84. Naess, H., U. Waje-Andreassen, and L. Thomassen, *Persistent atrial fibrillation is associated with worse prognosis than paroxysmal atrial fibrillation in acute cerebral infarction*. *ISRN cardiology*, 2012. 2012.
85. Ruff, C.T., et al., *Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials*. *The Lancet*, 2014. 383(9921): p. 955-962.
86. Hart, R.G., L.A. Pearce, and M.I. Aguilar, *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation*. *Annals of internal medicine*, 2007. 146(12): p. 857-867.
87. Diener, H.-C., et al., *Design of Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS)*. *International Journal of Stroke*, 2015. 10(8): p. 1309-1312.
88. Hart, R.G., et al., *Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source*. *N Engl J Med*, 2018. 378(23): p. 2191-2201.
89. Geisler, T. and U. Ziemann, *Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS)*. *ClinicalTrials.gov identifier: NCT02427126*. 2016.
90. Gladstone, D.J., et al., *Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke*. *N Engl J Med*, 2014. 370(26): p. 2467-77.
91. Vermeer, S.E., W.T. Longstreth Jr, and P.J. Koudstaal, *Silent brain infarcts: a systematic review*. *The Lancet Neurology*, 2007. 6(7): p. 611-619.
92. Vermeer, S.E., et al., *Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study*. *Stroke*, 2002. 33(1): p. 21-25.
93. Pantoni, L., *Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges*. *The Lancet Neurology*, 2010. 9(7): p. 689-701.
94. Sacco, R., et al., *American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline*. *American Journal of Ophthalmology*, 2006. 142(4): p. 716.
95. Vermeer, S.E., et al., *Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study*. *Stroke*, 2003. 34(5): p. 1126-9.
96. Bernick, C., et al., *Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study*. *Neurology*, 2001. 57(7): p. 1222-1229.
97. Petersen, P., et al., *Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation*. *Stroke*, 1987. 18(6): p. 1098-1100.
98. Gaita, F., et al., *Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(21): p. 1990-1997.

99. Kochhauser, S., et al., *Supraventricular premature beats and short atrial runs predict atrial fibrillation in continuously monitored patients with cryptogenic stroke*. Stroke, 2014. 45(3): p. 884-6.
100. Francia, P., et al., *P - wave duration in lead aVR and the risk of atrial fibrillation in hypertension*. Annals of Noninvasive Electrocardiology, 2015. 20(2): p. 167-174.
101. Kannel, W.B., et al., *Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates*. The American journal of cardiology, 1998. 82(7): p. 2N-9N.
102. Muller, P., et al., *Total atrial conduction time to predict occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke*. Clin Res Cardiol, 2017. 106(2): p. 113-119.
103. Merckx, K.L., et al., *Atrial activation time determined by transthoracic Doppler tissue imaging can be used as an estimate of the total duration of atrial electrical activation*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2005. 18(9): p. 940-944.
104. Patton, K.K., et al., *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study*. Circulation, 2009. 120(18): p. 1768.
105. Rodríguez-Yáñez, M., et al., *High pro-BNP levels predict the occurrence of atrial fibrillation after cryptogenic stroke*. Neurology, 2013. 81(5): p. 444-447.
106. Scheitz, J.F., et al., *Insular cortex lesions, cardiac troponin, and detection of previously unknown atrial fibrillation in acute ischemic stroke: insights from the troponin elevation in acute ischemic stroke study*. Stroke, 2015. 46(5): p. 1196-201.
107. Bhatt, A., et al., *Predictors of occult paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic strokes detected by long-term noninvasive cardiac monitoring*. Stroke research and treatment, 2011. 2011.
108. Makimoto, H., et al., *High Incidence of Atrial Fibrillation After Embolic Stroke of Undetermined Source in Posterior Cerebral Artery Territory*. J Am Heart Assoc, 2017. 6(12).
109. Häusler, K.G., et al., *Positionspapier zur Detektion von Vorhofflimmern nach ischämischem Schlaganfall*. Aktuelle Neurologie, 2018. 45(02): p. 93-106.
110. Miki, K., et al., *Risk factors and localization of silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation*. Heart rhythm, 2019.
111. Kamel, H., et al., *Atrial Cardiopathy and the Risk of Ischemic Stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study)*. Stroke, 2018. 49(4): p. 980-986.
112. Fonseca, A.C., et al., *Patients With Undetermined Stroke Have Increased Atrial Fibrosis: A Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study*. Stroke, 2018. 49(3): p. 734-737.
113. Ritter, M.A., et al., *Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors*. Stroke, 2013. 44(5): p. 1449-1452.
114. Eljovich, L., et al., *Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: a study of 30-day cardiac event monitors*. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2009. 18(3): p. 185-189.
115. Etgen, T., et al., *Insertable cardiac event recorder in detection of atrial fibrillation after cryptogenic stroke: an audit report*. Stroke, 2013. 44(7): p. 2007-2009.

116. Healey, J.S., et al., *Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke*. New England Journal of Medicine, 2012. 366(2): p. 120-129.
117. Glotzer, T.V., et al., *Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial (MOST)*. Circulation, 2003. 107(12): p. 1614-1619.
118. Grond, M., *Leitlinien der DSG und der DGN zur Schlaganfalltherapie—neue Therapieaspekte*. Clinical Research in Cardiology, 2006. 95(6): p. vi41-vi46.
119. Lip, G.Y. and H.S. Lim, *Atrial fibrillation and stroke prevention*. The Lancet Neurology, 2007. 6(11): p. 981-993.
120. Aguilar, M.I. and R. Hart, *Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non - valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005(3).
121. van Walraven, C., et al., *Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis*. Jama, 2002. 288(19): p. 2441-2448.
122. Eikelboom, J.W., et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves*. N Engl J Med, 2013. 369: p. 1206-1214.
123. Ageno, W., et al., *Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2012. 141(2): p. e44S-e88S.
124. Stangier, J., et al., *Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement*. The Journal of Clinical Pharmacology, 2005. 45(5): p. 555-565.
125. Patel, M.R., et al., *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2011. 365(10): p. 883-891.
126. Granger, C.B., et al., *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2011. 365(11): p. 981-992.

6 Anhang

Checkliste

<p style="text-align: center;">SAFE Study (cryptogenic Stroke caused by Atrial Fibrillation predicted by Echocardiography)</p>

Formalien

Einschließendes Zentrum:

1. Universitätsklinikum Düsseldorf
2. Universitätsklinikum Josef-Hospital Bochum
3. Herzzentrum Dresden

Patientenangaben

Patientenalter: Jahre Geschlecht: weiblich männlich

BMI: Datenbank-Erhebung Pat.-Größe cm Pat.-Gewicht kg

Komorbidität:

KHK: Ja Nein

Myokardinfarkt: Ja Nein

Diabetes mellitus: Nicht vorhanden Typ 1 Typ 2

Hypertonie: Ja Nein

Niereninsuffizienz: Ja Nein

Schilddrüsenerkrankung: Ja Nein

Wenn Ja, welche:

HLP: Ja Nein

pAVK: Ja Nein

Smoking: Ja Nein

CHA2DS2- Score:

CHA2DS2-Vasc-Score:

Klinische Symptomatik:

Palpitationen: Ja Nein wenn ja, wie häufig pro Woche:

Synkope: Ja Nein

Patienten-EKG:

Sinusrhythmus: Ja Nein Herzfrequenz beats/min

P-Wellen-Dauer: ms

Patienten-Labor:

TSH basal

CRP BNP GFR ml/min Kreatinin mg/dl

Vorhandene medikamentöse Therapie:

β-Blocker: Ja Nein Kalziumantagonisten: Ja Nein

ACE-Hemmer: Ja Nein AT1-Blocker: Ja Nein

Aldosteron-Antagonist: Ja Nein CSE-Hemmer: Ja Nein

Diuretikum: Ja Nein ASS: Ja Nein

Orale Antikoagulation: Ja Nein

Transthorakale Echokardiographie:

max. LA Diameter: LAVI:
PA-TDI-Intervall-lat (ms): LV-EF nach Simpson (%):

CCT-Befund:

morphologische Beschreibung:

Standort NES

cMRT-Befund:

morphologische Beschreibung:

Silent cerebral events: Ja Nein

Anzahl:

Volumen:

Abchnitt II Implantation

Event-Recorder-Implantation:

Erfolgt: Ja Nein

Komplikation im Rahmen der Implantation: Ja Nein

Wenn ja, welche Komplikation:

Abschnitt III Follow-Up nach 3 Monaten

Event-Recorder-Auslesung:

Entwicklung von Vorhofflimmern: Ja Nein

Wenn ja: Zeitpunkt des Auftretens (Tage nach Implantation):

Estimated AF-Duration:

Klinische Symptomatik

Palpitationen: Ja Nein

wenn ja: Korrelation der Palpitationen zu Vorhofflimmern: Ja Nein

Synkope: Ja Nein

Schlaganfall-Rezidiv: Ja Nein

Vorhandene medikamentöse Therapie:

β -Blocker: Ja Nein Kalziumantagonisten: Ja Nein

ACE-Hemmer: Ja Nein AT1-Blocker: Ja Nein

Aldosteron-Antagonist: Ja Nein CSE-Hemmer: Ja Nein

Diuretikum: Ja Nein ASS: Ja Nein

Orale Antikoagulation: Ja Nein

Abschnitt III Follow-Up nach 6 Monaten

Event-Recorder-Auslesung:

Entwicklung von Vorhofflimmern: Ja Nein

Wenn ja: Zeitpunkt des Auftretens (Tage nach Implantation):

Estimated AF-Duration:

Klinische Symptomatik

Palpitationen: Ja Nein

wenn ja: Korellation der Palpitationen zu Vorhofflimmern: Ja Nein

Synkope: Ja Nein

Schlaganfall-Rezidiv: Ja Nein

Vorhandene medikamentöse Therapie:

β-Blocker: Ja Nein Kalziumantagonisten: Ja Nein

ACE-Hemmer: Ja Nein AT1-Blocker: Ja Nein

Aldosteron-Antagonist: Ja Nein CSE-Hemmer: Ja Nein

Diuretikum: Ja Nein ASS: Ja Nein

Orale Antikoagulation: Ja Nein

7 Danksagung

Abschließend möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Hisaki Makimoto bedanken, welcher mir die Möglichkeit geboten hat, meine Doktorarbeit in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie zu schreiben.

Vielen Dank für die stets sehr gute Betreuung und ständigen fachlichen Anregungen während meiner Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Malte Kelm bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, in seiner Klinik Forschung zu betreiben und Patienten für diese Arbeit einzuschließen.

Besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle auch Herrn Dr. Patrick Müller für die Betreuung meiner Arbeit aussprechen.

Während der gesamten Zeit stand er mir mit hilfreichen Ratschlägen zur Seite und ermunterte mich stets weiterzumachen.

Danken möchte ich auch Dr. Alexandra Ljimini und Dr. Daniel Stern.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für den starken Rückhalt und die liebevolle Unterstützung. Besonderen Dank spreche ich an dieser Stelle Sophie für ihre zahlreichen Anregungen und dem Korrekturlesen aus.