

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie

(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**LANGZEIT-REZIDIVRATE VON
PAROXYSMALEM VORHOFFLIMMERN BEI
PATIENTEN MIT AKUTER ZEREBRALER
ISCHÄMIE**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Constanze Ederer, geb. Lutz

aus

Mainz

Göttingen 2020

Dekan:

Prof. Dr. med. W. Brück

Referent:

Prof. Dr. med. R. Wachter

Ko-Referent:

Univ.-Prof. Dr. med. T. R. Döppner, M.Sc.

Drittreferent:

Prof. Dr. med. I. Kutschka

Datum der mündlichen Prüfung: 14.10.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Langzeit-Rezidivrate von paroxysmalelem Vorhofflimmern bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 30.09.2021

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1. Einleitung	1
1.1. Die akute zerebrale Ischämie	1
1.1.1. Epidemiologie.....	2
1.1.2. Ätiologie und Pathologie des ischämischen Schlaganfalls.....	3
1.1.2.1. TOAST-Klassifikation	3
1.1.3. Risikofaktoren.....	5
1.1.4. Schweregradeinteilung der akuten zerebralen Ischämie.....	6
1.1.5. Sekundärprävention und Therapie nach ischämischem Schlaganfall.....	8
1.1.6. Prognoseabschätzung nach akuter zerebraler Ischämie	10
1.2. Vorhofflimmern	11
1.2.1. Epidemiologie.....	11
1.2.2. Einteilung des Vorhofflimmerns	12
1.2.3. Ätiologie und Pathophysiologie.....	13
1.2.4. Symptomatik.....	13
1.2.5. Thromboembolie als wichtige Komplikation von Vorhofflimmern.....	14
1.3. Der kardioembolische Schlaganfall	15
1.3.1. Ätiologie	15
1.3.2. Schwere und Prognose vorhofflimmernbedingter akuter zerebraler Ischämien.....	15
1.3.3. Diagnostik: Möglichkeiten und Schwierigkeiten der Detektion von paroxysmalelem Vorhofflimmern	15
1.3.4. Sekundärprävention	16

1.4. Fragestellung	18
2. Material und Methoden	18
2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	18
2.1.1. Initiale Find-AF-Studie 2009/2010.....	19
2.1.2. 90-Tage-Telefon-Follow-up und 1-Jahres-Follow-up	21
2.1.3. 3-Jahres-Follow-up	23
2.2. Klinische Datenerhebung in den verschiedenen Studienabschnitten.....	24
2.2.1. Anlage eines 7-Tage-Langzeit-EKG	25
2.2.2. Auswertung der 7-Tage-Langzeit-EKG-Untersuchung.....	25
2.3 Statistische Verfahren	27
3. Ergebnisse.....	28
3.1. Patientenkollektiv.....	28
3.2. Detektion von Vorhofflimmern und supraventrikulärer ektopter Aktivität im 3-Jahres-Follow-up	30
3.2.1. Index-Gruppe.....	30
3.2.2. Kontrollgruppe	33
3.3. Morbidität und Mortalität beider Gruppen im Langzeitverlauf	34
3.3.1. Kaplan-Meier-Analysen	36
3.4. Neurologischer Status	38
4. Diskussion	39
4.1. Langzeit-Rezidivrate von Vorhofflimmern im 3-Jahres-Follow-up.....	39
4.2. Langzeit-Morbidität und -Mortalität bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie – ein Vergleich beider Patientengruppen.....	41
4.3. Vorhofflimmern als Risikofaktor für das Auftreten rezidivierender thromboembolischer Ereignisse	42
4.4. Schlaganfallschwere als Indikator für das Vorliegen paroxysmalen Vorhofflimmerns und die Detektion dessen im Langzeitverlauf	43
4.5. Schlussfolgerungen und klinische Bedeutung der Studienergebnisse	45

4.6. Vorzüge und Schwachpunkte der Studie	46
5. Zusammenfassung	47
6. Anhang	49
7. Literaturverzeichnis	54

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Patienteneinschluss in die initiale Find-AF-Studie, Zuordnung zu den einzelnen Untergruppen, Nachweis von Vorhofflimmern.....	28
Abbildung 2: Index- und Kontrollgruppe: Zuordnung zu den einzelnen Untergruppen im Follow-up.....	29
Abbildung 3: Index-Gruppe: Nachweis von Vorhofflimmern im 3-Jahres-Follow-up..	31
Abbildung 4: Index-Gruppe: Nachweis von Vorhofflimmern im 3-Jahres-Follow-up, Altersverteilung	32
Abbildung 5: Kontrollgruppe: Nachweis von Vorhofflimmern im 3-Jahres-Follow-up	33
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Auftreten einer erneuten akuten zerebralen Ischämie/einen ischämischen Schlaganfall (CI) im Langzeitverlauf	37
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das Auftreten einer erneuten transitorisch-ischämischen Attacke (TIA) im Langzeitverlauf.....	37
Abbildung 8: Neurologischer Status anhand der Modified Rankin Scale im 3-Jahres-Follow-up – Index- und Kontrollgruppe im Vergleich.....	38

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Schlaganfallätiologie nach der TOAST-Klassifikation	4
Tabelle 2: NIH-SS (National Institutes of Health Stroke Scale)	6
Tabelle 3: mRS (Modified Rankin Scale).....	7
Tabelle 4: EHRA-Klassifikation (ESC-Leitlinie 2010).....	14
Tabelle 5: Schlaganfallrisiko nach dem CHA2DS2-VASc-Score.....	17
Tabelle 6: Initiale Find-AF-Studie: Ein- und Ausschlusskriterien	19
Tabelle 7: Dauer der Vorhofflimmer-Episoden im Verlauf	31
Tabelle 8: Index- und Kontrollgruppe im Vergleich: Gesamtmorbidität und -mortalität, Rezidivrate zerebraler Ischämien.....	34

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACB-OP	Aortokoronare Bypass-Operation
ACI	A. carotis interna
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AF	Atrial fibrillation
ASS	Acetylsalicylsäure
CI	Zerebrale Ischämie
CT	Computertomographie
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
INR	International normalized ratio
IQR	Interquartilsabstand (engl. interquartile range)
LZ-EKG	Langzeit-EKG-Untersuchung
mRS	Modified Rankin Scale
MR(T)	Magnetresonanztomographie
NIH-SS	National Institutes of Health Stroke Scale
NOAK	Neues / Nicht-Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulanz
OAK	Orale Antikoagulation / Orales Antikoagulanz
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
SR	Sinusrhythmus
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
TIA	Transitorisch-ischämische Attacke

TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
VHF	Vorhofflimmern
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

Vorhofflimmern ist neben makro- und mikrovaskulären atherosklerotischen Veränderungen einer der häufigsten Auslöser einer zerebralen Ischämie (GRAU et al. 2001; LIN et al. 1996; WOLF et al. 1991), außerdem eine der Hauptursachen für Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Morbidität (KIRCHHOF et al. 2016).

Im Gegensatz zur persistierenden und permanenten Form des Vorhofflimmerns, welche zuverlässig mithilfe eines 12-Kanal-EKGs (12-Kanal-Elektrokardiogramm) detektiert werden können, entgeht paroxysmales Vorhofflimmern häufig der Routinediagnostik (PAGE et al. 1994), da die Episoden unvorhersehbar auftreten (CHARITOS et al. 2014), teilweise nur kurz anhalten (LIP und HEE 2001) und häufig asymptomatisch sind (ZIEGLER et al. 2006; FLAKER et al. 2005; RHO und PAGE 2005; STRICKBERGER et al. 2005; FETSCH et al. 2004; ISRAEL et al. 2004; PAGE et al. 1994; 2003).

Insbesondere in Anbetracht der mit Vorhofflimmern einhergehenden hohen Schlaganfallrezidivrate (KAPLAN et al. 2005; HARDIE et al. 2004; WOLF et al. 1991), welche auch bei der paroxysmalen Form erhöht ist (HOHNLOSER et al. 2007), ist zur Verbesserung der Sekundärprävention nach akuter zerebraler Ischämie eine Optimierung der Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern notwendig (WOLF et al. 1978).

1.1. Die akute zerebrale Ischämie

Eine akute zerebrale Ischämie ist pathogenetisch definiert als fokale arterielle Durchblutungsstörung in einem zerebralen Stromgebiet und nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert als *„rasch sich entwickelnde klinische Zeichen einer fokalen oder globalen zerebralen Funktionsstörung, die mindestens 24 Stunden anhalten oder zum Tode führen und für deren Ursprung keine anderen als vaskuläre Ursachen gefunden werden können“* (BONITA 1992).

Sie ist zu unterscheiden von einer globalen zerebralen Ischämie oder Minderperfusion, wie z. B. bei Asphyxie, Schocksymptomatik oder einem Herzstillstand.

Je nach Klinik und Dauer der neurologischen Ausfälle lässt sich die akute zerebrale Ischämie in eine transitorisch-ischämische Attacke (TIA) und einen manifesten ischämischen Schlaganfall einteilen, wobei bei der transitorisch-ischämischen Attacke die aufgetretenen Symptome innerhalb von maximal 24 Stunden (meist innerhalb der ersten

Stunde) komplett reversibel sind, während es bei einem manifesten Schlaganfall im Bereich der irreversibel geschädigten Hirnareale zu einer Defektheilung kommt, bei der die neurologischen Defizite oder die Residuen derer auf Dauer persistieren.

Nach dem Grad der Beeinträchtigung kann man einen *Minor* und *Major Stroke* unterscheiden, wobei der *Minor Stroke* – trotz fehlender einheitlicher Definition – in milden, nicht zu einer Behinderung führenden Symptomen resultiert. KHATRI et al. (2018) bezogen sich in ihrer Definition des *Minor Stroke* im PRISMS Randomized Clinical Trial nicht nur auf die National Institutes of Health Stroke Scale (NIH-SS, siehe Kapitel 1.1.4.) mit einem Wert ≤ 5 Punkten zur Schweregradbeurteilung, sondern auch auf die Fähigkeit zur Ausführung von Alltagstätigkeiten und die Rückkehr ins Arbeitsleben entsprechend der Einschätzung des begutachtenden Arztes.

1.1.1. Epidemiologie

Die akute zerebrale Ischämie als zweithäufigste Todesursache weltweit (MOZAFFARIAN et al. 2016; BUSCH et al. 2013; LOZANO et al. 2012; MURRAY et al. 2012) und Hauptursache für eine im Erwachsenenalter erworbene Invalidität und Pflegebedürftigkeit (LOZANO et al. 2012; MENDIS et al. 2011; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) 2009; KOLOMINSKY-RABAS et al. 2006; ROTHWELL et al. 2004; MURRAY und LOPEZ 1997) stellt nicht nur für die Betroffenen selbst und ihr direktes Umfeld, sondern auch für die Allgemeinheit eine enorme Belastung dar (SAKA et al. 2009; KOLOMINSKY-RABAS et al. 2006).

Die Inzidenz liegt bei circa 270.000/Jahr, davon circa 70.000 Rezidivereignisse (MOHAN et al. 2011). Insgesamt sind in den letzten Jahren sinkende Inzidenz- und Mortalitätsraten in den Industriestaaten festzustellen (BUSCH et al. 2012; KUNST et al. 2011; FEIGIN et al. 2009), wobei aufgrund des demographischen Wandels von einer Zunahme der Prävalenz der zerebralen Ischämien in den kommenden Jahren auszugehen ist (FOERCH et al. 2008; REEVES et al. 2008; TRUELSEN et al. 2006).

Circa 15 % der manifesten ischämischen Schlaganfälle werden durch eine transitorisch-ischämischen Attacke angekündigt (JOHNSTON et al. 2003; HANKEY 1996). Durch eine strikt und prompt eingeleitete Sekundärprävention direkt nach erfolgter TIA kann das Risiko für eine manifeste zerebrale Ischämie jedoch deutlich gemindert werden (GILES und ROTHWELL 2007; 2009; WU et al. 2007). Daten aus dem Jahr 2004 gehen von einem

90-Tage-Risiko von 9,5-20 % aus (ELIASZIW et al. 2004; HILL et al. 2004). Das 7-Tage-Risiko liegt bei circa 10 % (SANOSSIAN und OVBIAGELE 2008), wobei das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall innerhalb der ersten 48 Stunden nach TIA am höchsten ist (COUTTS et al. 2015).

1.1.2. Ätiologie und Pathologie des ischämischen Schlaganfalls

Beim ischämischen Schlaganfall kommt es durch eine lokale Thrombusbildung (bei atherosklerotischen Prozessen) oder durch ein embolisches Geschehen zu einem Verschluss bzw. zu einer höhergradigen Stenose einer Hirnarterie. Die hierdurch bedingte Verminderung der Hirndurchblutung führt zu einer insuffizienten Sauerstoff- und Glukoseversorgung des Gehirns, wodurch der Funktions- und Strukturstoffwechsel in dem betroffenen Hirnareal zusammenbricht (VAN DER WORP und VAN GIJN 2007). Innerhalb weniger Minuten kommt es zu einer ischämischen Infarzierung mit irreversiblen Untergang der Neuronen im zentral gelegenen Infarktkern. Das Areal um diesen Infarktkern, auch ischämische *Penumbra* genannt, ist ebenfalls minderversorgt, durch Kollateralkreisläufe ist jedoch zunächst noch eine ausreichende Blutversorgung gewährleistet. Dies bedingt einen verminderten bzw. erloschenen Funktionsstoffwechsel mit (reversiblen) Funktionsstörungen bei erhaltenem Strukturstoffwechsel, das heißt ohne strukturelle Schädigungen, welche jedoch drohen, wenn eine Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes ausbleibt (LEVINE 2004; ASTRUP et al. 1981). Die ischämische *Penumbra* ist somit wesentliches Ziel der therapeutischen Bemühungen bei der Akutversorgung von Schlaganfallpatienten (BRATINA et al. 1997).

1.1.2.1. TOAST-Klassifikation

Die 1993 durch ADAMS et al. erstellte TOAST-Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) gilt als Standard zur ätiologischen Einteilung zerebraler Ischämien (s. Tabelle 1).

Im klinischen Alltag erfolgt die Einteilung primär anhand klinischer Beobachtungen, ergänzend durch bildgebende und laborchemische Befunde.

Tabelle 1: Schlaganfallätiologie nach der TOAST-Klassifikation (mod. nach ADAMS et al. 1993)

TOAST-Klassifikation zur ätiologischen Einteilung der zerebralen Ischämie [Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment]	
Makroangiopathie	
Kardiale Embolie	- Vorhofflimmern, Sick-Sinus-Syndrom, künstlicher Herzklappenersatz, offenes Foramen ovale, Mitralklappenstenose, kardiale Thromben, Vorhofmyxom u. a.
Mikroangiopathie	- v. a. lakunäre Infarkte - M. Binswanger / SAE (Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie)
Andere gesicherte Ursache	- Aortendissektion, Vaskulitis, Gerinnungsstörungen, hämatologische Erkrankungen
Unklare Ätiologie	- keine gesicherte Ursache („kryptogen“) oder - mehrere konkurrierende Ursachen

Die Verwendung dieser Tabelle erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

Makro- und mikroangiopathische Prozesse stellen zwei wichtige Ursachen einer zerebralen Ischämie dar und basieren vorwiegend auf atherosklerotischen Veränderungen.

Makroangiopathische Ereignisse, sich zum Großteil als Territorialinfarkte und seltener als Grenzzoneninfarkte manifestierend, sind durch höhergradige Stenosierungen großer hirnversorgender Arterien bedingt, welche sich (duplex-) sonographisch und angiographisch gut darstellen lassen. Läsionen mit einem Durchmesser > 1,5 cm in der zerebralen Bildgebung sind nach ADAMS et al. (1993) als makroangiopathisch bedingte Läsionen anzunehmen.

Mikroangiopathische Ereignisse manifestieren sich klinisch meist als sogenanntes lakunäres Syndrom ohne kortikale Fehlfunktionen. Die Läsionen sind bildmorphologisch im CT (Computertomographie) und MRT (Magnetresonanztomographie) sehr klein, zum Teil kaum sichtbar und subkortikal bzw. im Hirnstamm lokalisiert. Hauptursachen für mikroangiopathische Prozesse sind ein langjährig schlecht eingestellter Diabetes mellitus sowie eine schlecht eingestellte arterielle Hypertonie (MAST et al. 1995).

Kardioembolische Ereignisse stellen die dritte wichtige Gruppe dar, ursächlich hier vor allem das Vorhofflimmern (GRAU et al. 2001; LIN et al. 1996), daneben andere kardiale Embolien, deren Ursachen sich wiederum in Ätiologien mit hohem Risiko (künstlicher Herzklappenersatz, linkskardiale Thromben, Sick-Sinus-Syndrom, akute Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt innerhalb der letzten vier Wochen, linksventrikuläre Akinesien, dilatative Kardiomyopathie, infektiöse Endokarditis) und intermediärem Risiko (biolo-

gischer Herzklappenersatz, Mitralklappenprolaps, -stenose, offenes Foramen ovale, Vorhofflattern, linksventrikuläre Hypokinesien, rheumatoide Endokarditis) unterteilen lassen.

Andere weniger häufige Ursachen, wie z. B. eine Hyperkoagulabilität (z. B. Verbrauchskoagulopathie), hämatologische Erkrankungen (z. B. Polyglobulie, Polyzythämie, Antithrombin-III-Mangel, Thrombophilie, Antiphospholipidantikörper-Syndrom), Vaskulitiden, Thrombosen zerebraler Venen oder duraler Sinus, Migräne oder eine Aorten-/Carotisdissektion, werden zu einer vierten Gruppe zusammengefasst.

Als fünfte Gruppe sind die akuten zerebralen Ischämien ungeklärter Genese zusammengefasst, wobei in diese Kategorie auch zerebrale Ischämien mit mehr als einer möglichen Ursache eingruppiert werden. In den vergangenen Jahren konnte mithilfe einer intensiven EKG-Diagnostik der Anteil derer mit unerklärtem Schlaganfall reduziert werden, indem ein okkultes paroxysmales Vorhofflimmern als Ursache für diese mutmaßlich kryptogenen Schlaganfälle aufgedeckt wurde (CHRISTENSEN et al. 2014; GLADSTONE et al. 2014; SANNA et al. 2014; GROND et al. 2013; RITTER et al. 2013; STAARENBERG et al. 2010).

Makroangiopathien machen ätiologisch gesehen circa 12 %, kardiale Embolien 26 % und Mikroangiopathien 24 % aus. Andere Ursachen haben ein Anteil von circa 2 %, während circa 37 % der zerebralen Ischämien unklarer Ätiologie klassifiziert werden (DIETL et al. 2009). IHLE-HANSEN et al. beschreiben 2012 in ihren Untersuchungen 11,4 % makroangiopathische, 31,4 % kardioembolische, 31,4 % mikroangiopathische und 25,7 % unerklärte ischämische zerebrale Ereignisse.

1.1.3. Risikofaktoren

Alter, Geschlecht und die genetische Prädisposition sind die wichtigsten nicht-beeinflussbaren Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall (MATARIN et al. 2010). Die nicht adäquat eingestellte arterielle Hypertonie scheint der stärkste beeinflussbare Risikofaktor für das Erleiden eines ischämischen Schlaganfalls bzw. einer transitorisch-ischämischen Attacke zu sein (LEWINGTON et al. 2002). Unerkanntes bzw. nicht adäquat behandeltes Vorhofflimmern ist als wichtigste Ursache eines kardioembolischen ischämischen Ereignisses zu werten (WOLF et al. 1991). Daneben gelten ein nicht oder schlecht eingestellter Diabetes mellitus (GOLDSTEIN et al. 2001; TUOMILEHTO und RASTENYTE 1999; BURCHFIELD et al. 1994; KANNEL und MCGEE 1979), eine Hyper-

lipidämie und Hypercholesterinämie (LIPID STUDY GROUP 1998) sowie ein chronischer Nikotinkonsum (KOOL et al. 1993; CRUICKSHANK et al. 1989; WOLF et al. 1988) als Hauptrisikofaktoren.

1.1.4. Schweregradeinteilung der akuten zerebralen Ischämie

Zur Schweregradeinteilung nach stattgehabter akuter zerebraler Ischämie können verschiedene Skalen verwendet werden.

Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIH-SS) wurde 1989 durch BROTT et al. entwickelt, um die Effizienz verschiedener Behandlungsverfahren nach stattgehabtem ischämischem Schlaganfall standardisiert zu evaluieren. Hierbei werden in 15 Untersuchungsschritten verschiedene Fertigkeiten getestet, wodurch sich die vorliegenden fokal-neurologischen Defizite genau beurteilen lassen und dadurch der Schweregrad der neurologischen Beeinträchtigung erhoben werden kann.

Die in der NIH-SS getesteten Fertigkeiten sind in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: NIH-SS (National Institutes of Health Stroke Scale) (mod. nach BROTT et al. 1989; LYDEN et al. 1994)

NIH-SS (National Institutes of Health Stroke Scale)					
1a Vigilanz / Bewusstseinslage	0	Wach	6 Beinmotorik (Halten des Beins für 5sec. in 30°-Position, für jedes Bein getrennt)	0	Kein Absinken
	1	Benommen		1	Absinken
	2	Somnolent		2	Absinken auf Unterlage, Anheben gegen Schwerkraft möglich
	3	Koma		3	Kein Anheben gegen Schwerkraft möglich
1b Orientierung (Alter, Monat)	0	Beide Antworten richtig	7 Extremitätenataxie (Finger-Nase-Versuch, Knie-Hacke-Versuch)	4	Keine Bewegung möglich
	1	Eine Antwort richtig		0	Fehlend oder nur parasebedingt
	2	Keine Antwort richtig		1	Ataxie in einer Extremität
1c Aufforderungen befolgen (Augen schließen, Hände drücken)	0	Beide Aufforderungen korrekt befolgt	8 Sensibilität	2	Ataxie in zwei oder mehr Extremitäten
	1	Eine Aufforderung korrekt befolgt		0	Normal, kein Sensibilitätsverlust
2 Okulomotorik / Blickwendung	2	Keine Aufforderung korrekt befolgt	9 Aphasie / Sprache	1	Partieller Sensibilitätsverlust
	0	Normal		2	Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust
3 Gesichtsfeld	1	Partielle Blickparese	10 Dysarthrie / Sprechen	0	Normal, keine Aphasie
	2	Komplette Parese / forcierte Deviation		1	Leichte bis mittelschwere Aphasie, Einschränkung von Wortflüssigkeit / Sprachverständnis
	0	Normal		2	Schwere Aphasie, fragmentierte Ausdrucksweise
	1	Partielle Hemianopsie		3	Globale Aphasie, stumm
4 Facialisparese / Mimik	2	Komplette Hemianopsie	11 Neglect	0	Normal
	3	Bilaterale Hemianopsie / Blindheit		1	Verwaschen-verständliche Sprache
	0	Normal		2	Unverständliche Sprache, anarthrisch, stumm
	1	Geringe Asymmetrie		0	Keine Abnormalität
5 Armmotorik (Halten des Arms für 10sec. in 90°/45°-Position, für jeden Arm getrennt)	2	Partielle Parese (untere Gesichtshälfte)		1	Halbseitiger Neglect einer Qualität
	3	Komplette Facialisparese		2	Halbseitiger Neglect mehrere Qualitäten
	0	Kein Absinken			
	1	Absinken			
	2	Absinken auf Unterlage, Anheben gegen Schwerkraft möglich			
	3	Kein Anheben gegen Schwerkraft möglich			
	4	Keine Bewegung möglich			

Die Verwendung dieser Tabelle erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

In der klinisch-neurologischen Untersuchung nach (ischämischem) Schlaganfall hat die National Institutes of Health Stroke Scale zunehmende Bedeutung gewonnen und wird heute routinemäßig zur Erhebung des neurologischen Status bei Krankenhausaufnahme und im Verlauf genutzt (SCHLEGEL et al. 2003).

Laut APPELROS und TERÉNT (2004) kann anhand des Baseline NIH-SS eine valide Vorhersage über das neurologische Outcome des Patienten nach einem Jahr gemacht werden. Dabei scheint besonders eine initiale Bewusstseinstörung assoziiert mit einem schlechten Outcome zu sein.

Mithilfe der Modified Rankin Scale (mRS) – entwickelt durch RANKIN 1957, weiterentwickelt durch Warlow (UK-TIA STUDY GROUP 1988) – kann im Gegensatz dazu eine gute Aussage über den Grad der Selbständigkeit bzw. der Einschränkungen im alltäglichen Leben nach stattgehabtem Schlaganfall gemacht werden (VAN SWIETEN et al. 1988). Hierbei wird der Grad der Behinderung bei alltäglichen Verrichtungen in sieben Kategorien unterteilt, wobei die siebte Kategorie (6) dem Tod des Patienten entspricht (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: mRS (Modified Rankin Scale) (mod. nach RANKIN 1957)

Modified Rankin Scale (mRS)		
Scale	Functional Outcome	Description
0	No symptoms at all	-
1	No significant disability despite symptoms	Able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability	Unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability	Requiring some help but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability	Unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability	Bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6	Dead	-

Die Verwendung dieser Tabelle erfolgt mit freundlicher Genehmigung des SAGE Ltd. Permissions Teams

Wichtig für die korrekte Einteilung des Patienten in eine der Kategorien dieser Skala sind allerdings nicht nur die auch in der National Institutes of Health Stroke Scale (NIH-SS) betrachteten neurologischen Defizite selbst, sondern das gesamte Bild der kognitiven und körperlichen Einschränkungen unabhängig von dessen Genese (VAN SWIETEN et al. 1988).

1.1.5. Sekundärprävention und Therapie nach ischämischem Schlaganfall

Wichtigstes Ziel der diagnostischen Aufarbeitung nach dem Erleiden einer akuten zerebralen Ischämie ist es, ein Rezidivereignis zu verhindern.

Da das Risiko hierfür besonders in den ersten 30 Tagen erhöht ist (RYGLEWICZ et al. 1997), haben die möglichst schnelle ätiologische Abklärung der Ischämie sowie die unverzügliche Einleitung einer adäquaten Therapie oberste Priorität in der Akutbehandlung eines (ischämischen) Schlaganfalls (ADAMS et al. 1993) und sind mit einer Risikoreduktion von bis zu 80 % verbunden (ROTHWELL et al. 2007).

Die kausale Therapie entsprechend der jeweiligen ätiologischen Einteilung der zerebralen Ischämie stellt neben der optimalen Behandlung aller beeinflussbaren Risikofaktoren (FURIE et al. 2011) die zweite wichtige Säule der Behandlung nach stattgehabtem Schlaganfall dar.

Jedoch gibt es nur bei makroangiopathischen und kardioembolischen Ereignissen eine nachgewiesen wirksame Therapie:

So sollte bei höhergradigen symptomatischen Stenosen der Arteria carotis interna (ACI-Stenosen > 70 %) eine möglichst rasche Thrombendarteriektomie (Carotis-TEA), ggf. auch eine Stent-gestützte Angioplastie oder eine Bypass-Operation angestrebt werden (BARNETT et al. 1998). Bei einem kardioembolischen Geschehen auf dem Boden von Vorhofflimmern ist eine therapeutische Antikoagulation einzuleiten (SAXENA und KOUDSTAAL 2004; EAFT STUDY GROUP 1993), wodurch eine relative Risikoreduktion für ein Rezidivereignis von bis zu 74 % erzielt werden kann (GOLDSTEIN et al. 2011). Bei nicht-(kardio-)embolischen zerebralen Ischämien wird eine zeitlich unbegrenzte Thrombozytenaggregationshemmung zur Sekundärprävention empfohlen (HALKES et al. 2006; DIENER et al. 2005; 2008; ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION 2002; CAPRIE STEERING COMMITTEE 1996), durch welche sich das Risiko für einen Rezidivschlaganfall um 23 % reduzieren lässt (BORN und PATRONO 2006).

Die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls basiert heute entsprechend der Guidelines for Management of Acute Ischemic Stroke (POWERS et al. 2018) und der LEITLINIE ISCHÄMISCHER SCHLAGANFALL (ERGÄNZUNG 2015) als IA-Empfehlung auf der i.v.-Thrombolyse (intravenöse Thrombolyse) bei Patienten mit Symptombeginn innerhalb von 4,5 Stunden und ohne entsprechende Kontraindikationen. In den letzten fünf Jahren haben mehrere randomisierte Studien belegt, dass ein bestimmtes Kollektiv von Schlag-

anfallpatienten prognostisch von einer zusätzlich durchgeführten mechanischen Thrombektomie profitieren kann (GUIMARÃES ROCHA et al. 2019; BRACARD et al. 2016; BERKHEMER et al. 2015; CAMPBELL et al. 2015; GOYAL et al. 2015; JOVIN et al. 2015; SAVER et al. 2015). Es profitieren Patienten mit nachgewiesenem proximalem Arterienverschluss im vorderen Stromgebiet (v. a. distale Arteria carotis, Carotis-T, proximale Arteria cerebri media (ACM, M1- oder M2-Segment)) (EYDING et al. 2012), aber auch Patienten mit akutem Basilarisverschluss (GORY et al. 2016; KUMAR et al. 2015; EYDING et al. 2012). Der Benefit einer supplementären mechanischen Thrombektomie zeigt sich ebenso bei jungen wie auch alten Patienten (Lebensalter > 80 Jahre), ebenso bei wenig und deutlich beeinträchtigten Patienten bzw. kleinen und großen Infarktarealen (GRIESSENAUER et al. 2018; ROMÁN et al. 2018; DEREK und CHO 2017; BERKHEMER et al. 2015; GOYAL et al. 2015; MACISAAC et al. 2015). Bei nachweislich gleichermaßen nur leicht erhöhtem Risiko für eine symptomatische intrakranielle Blutung durch die initiierte Therapie (Thrombolyse mono versus Thrombolyse + mechanische Thrombektomie; s. BERKHEMER et al. 2015; JOVIN et al. 2015) sollte somit insbesondere bei diesen Patienten nicht wegen unnötiger Sicherheitsbedenken auf die Durchführung einer zusätzlichen mechanischen Thrombektomie verzichtet werden.

Empfohlen wird die Thrombektomie entsprechend der LEITLINIE ISCHÄMISCHER SCHLAGANFALL (ERGÄNZUNG 2015) innerhalb eines Behandlungszeitfensters von sechs Stunden nach Symptombeginn (DEREK und CHO 2017; EYDING et al. 2012). Außerhalb dieses sollte sie derzeit nur als Einzelfallentscheidung erwogen werden, wobei neuere Daten die Wirksamkeit auch bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn belegen (MARKS et al. 2018; NOGUEIRA et al. 2018; GOYAL et al. 2016), zwei Fallberichte einen Benefit bis maximal 90 Stunden nach Beginn der Symptomatik beschreiben (SO et al. 2018; GUNAWARDENA et al. 2017) und NAGEL et al. (2019) entsprechend der von ihnen gewonnenen Daten eine Thrombektomie bei nachgewiesener Okklusion im vorderen Stromgebiet auch bei unklarer Symptombdauer empfehlen.

1.1.6. Prognoseabschätzung nach akuter zerebraler Ischämie

Die Prognose eines Patienten nach durchlebter akuter zerebraler Ischämie ist unter anderem abhängig von der Genese und der Morphologie der Ischämie (KOLOMINSKY-RABAS et al. 2001), vom Ort (Infarktgefäß) und der Größe des Ischämieareals, von dem Zeitpunkt der Einleitung einer adäquaten Therapie, von Alter und Komorbidität sowie von der initialen Schwere der neurologischen Symptomatik (BOGOUSLAVSKY et al. 1988).

Insgesamt werden bei ischämischem Schlaganfall eine Drei-Monats-Sterblichkeit von circa 10-20 % (MAJHADI et al. 2013) und eine Ein-Jahres-Mortalität von circa 12,3 % (BATES et al. 2014) beschrieben, wobei vor allem die durch die Immobilisierung der Patienten auftretenden Komplikationen, wie Pneumonie und Lungenarterienembolie, sowie Einklemmungsproblematiken als ursächlich für das Versterben der Patienten gesehen werden (SILVER et al. 1984). Daten von 2010 ergeben Überlebensraten von bis zu 75 % (PALM et al. 2010). Ältere Daten vor dem Zeitalter der Thrombolyse und Thrombektomie gehen von deutlich höheren Mortalitätsraten aus (Drei-Monats-Sterblichkeit 21,1-44,6 %; DI CARLO et al. 1999) und gehen zudem bei mehr als 80 % der überlebenden Patienten von einer bleibenden körperlichen Behinderung auch über den Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Akutbehandlung aus. KOLOMINSKY-RABAS und HEUSCHMANN (2002) beschreiben das Versterben von einem Drittel der Patienten im Rahmen des Ereignisses, ein Überleben mit leichten oder ganz ohne Residuen bei einem weiteren Drittel sowie eine dauerhafte Pflegebedürftigkeit bei dem verbliebenen Drittel der Patienten.

Das Risiko für ein Rezidivereignis liegt im ersten Jahr bei circa 8-15 % (HILL et al. 2004; LOVETT et al. 2004). Auch die Risiken für andere kardiovaskuläre Ereignisse (HANKEY 1999) und für einen kardiovaskulären Tod (COCA et al. 2008; GONGORA-RIVERA et al. 2007; TOUZÉ et al. 2007) sind aufgrund des häufig gleichen Pathomechanismus bzw. der gleichen Risikofaktoren von ischämischem Schlaganfall und koronarer Herzerkrankung deutlich erhöht. In einer Metaanalyse von TOUZÉ et al. von 2005 werden ein jährliches Risiko für myokardiale Ischämien nach ischämischem Schlaganfall von 2,2 % und von 2,1 %/Jahr für einen kardiovaskulären Tod benannt.

1.2. Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (*atrial fibrillation*, AF) gilt als wichtigste Ursache eines kardioembolischen ischämischen Ereignisses – insbesondere einer zerebralen Ischämie (WOLF et al. 1991). Es gehört zu den modifizierbaren Risikofaktoren einer zerebralen Ischämie, da durch eine adäquate therapeutische Antikoagulation das Thromboembolie- und damit auch das Schlaganfallrisiko deutlich gesenkt werden kann (GOLDSTEIN et al. 2001).

Da sowohl permanentes, persistierendes als auch paroxysmales Vorhofflimmern mit einem erhöhten Risiko für Thromboembolien in Verbindung stehen (HEALEY et al. 2012), stellt die Detektion von (paroxysmalem) Vorhofflimmern die Basis sowohl für eine optimale Therapie als auch Primär- und Sekundärprophylaxe kardioembolischer Ereignisse dar.

Vorhofflimmern ist definiert als eine absolute Arrhythmie ohne erkennbare P-Wellen für eine Dauer von mindestens 30 Sekunden (WANN et al. 2011; CAMM et al. 2010).

1.2.1. Epidemiologie

Vorhofflimmern ist neben der ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolie die häufigste chronische Rhythmusstörung des erwachsenen Menschen (CAMM et al. 2012; LIP und LIM 2007; WOLF et al. 1991). Die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter und verdoppelt sich pro Altersdekade ab einem mittleren Lebensalter. Hierdurch, durch die allgemeine demographische Entwicklung sowie durch bessere diagnostische Erfolge ist auch die Prävalenz von Vorhofflimmern kontinuierlich steigend und wird sich voraussichtlich bis 2060 verdoppeln (KRIJTHE et al. 2013). Die Gesamtprävalenz von Vorhofflimmern liegt bei circa 1-4 % (CHUGH et al. 2014), bei den über 80-Jährigen bei 5-15 % (RAHMAN et al. 2016).

1.2.2. Einteilung des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern kann nach unterschiedlichen Gesichtspunkten eingeteilt werden:

Betrachtet man die Ätiologie, lässt sich valvuläres von nicht-valvulärem Vorhofflimmern unterscheiden. Valvuläres Vorhofflimmern entsteht auf dem Boden vor allem einer Mitralklappenpathologie, insbesondere einer -stenose mit sekundärer Gefügedilatation des linken Atriums. Nicht-valvuläres Vorhofflimmern entsteht unabhängig hiervon durch strukturelle oder elektromechanische Veränderungen, z. B. auf dem Boden eines arteriellen Hypertonus (SHARASHOVA et al. 2020; TIKHONOFF et al. 2018), einer koronaren Herzerkrankung, einer Kardiomyopathie, im Rahmen einer hyperthyreoten Stoffwechsellage, einer Elektrolytstörung, einer Alkoholintoxikation (Holiday-Heart-Syndrom), eines Schlafapnoe-Syndroms oder eines Thoraxtraumas (auch postoperativ nach Thoraxoperationen) (SCHOONDERWOERD et al. 2008; KANNEL et al. 1998). LÉVY beschrieb 1998 einen Anteil idiopathischen Vorhofflimmerns von circa 30 %, heute liegt dieser bei nur noch 3 % (SANKARANARAYANAN et al. 2013; WEIJS et al. 2012).

Anhand der Dauer des Auftretens kann eine Unterteilung in paroxysmales, persistierendes, lange anhaltendes persistierendes und permanentes Vorhofflimmern vorgenommen werden, wobei paroxysmales Vorhofflimmern per definitionem maximal sieben Tage besteht und entweder spontan oder mittels elektrischer/medikamentöser Kardioversion in einen Sinusrhythmus konvertiert (KIRCHHOF et al. 2016), persistierendes Vorhofflimmern für länger als sieben Tage andauert und lange anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern über die Dauer von einem Jahr hinweg besteht.

Die Klassifikationen persistierendes und lange anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern implizieren einen rhythmuserhaltenden Therapieansatz, der entweder Ablationsbehandlungen oder medikamentöse rhythmuserhaltende Therapien beinhaltet, während bei der permanenten Form auf Rhythmisierungsversuche verzichtet und lediglich frequenzkontrollierend therapiert wird (KIRCHHOF et al. 2016). Über den zeitlichen Verlauf lässt sich eine Chronifizierung von Vorhofflimmern feststellen, sodass sich circa 20 Jahre nach der Erstdiagnose bei etwa 95 % der Patienten mit initial paroxysmalem Vorhofflimmern die permanente Form nachweisen lässt (CAMM et al. 2010; KIRCHHOF et al. 2007; 2009).

1.2.3. Ätiologie und Pathophysiologie

Pathophysiologisch beruht Vorhofflimmern auf multiplen Re-Entry-Mechanismen auf Ebene beider Vorhöfe, meist getriggert durch wiederholte spontane Entladungen im linken Vorhof, häufig ausgehend von den Pulmonalveneneinmündungen mit dem Resultat einer unkoordinierten und ineffektiven Vorhofaktivität. Die Frequenz der Vorhofaktionen liegt bei circa 350-600/min. Die Frequenz der Kammeraktivität ist abhängig von der Überleitungs- bzw. Filterungsfähigkeit des AV-Knotens (Atrioventrikularknoten). Demnach können normofrequent, bradykard und tachykard übergeleitetes Vorhofflimmern unterschieden werden.

Aus der ineffektiven Vorhofaktivität resultiert zum einen ein vermindertes Herzzeitvolumen, zum anderen ein sogenanntes *Atrial-Stunning* mit Stase des Blutflusses, vor allem im Bereich des linken Herzhohrs (BEINART et al. 2011; WATSON et al. 2009; LOUIE et al. 1998; BLACKSHEAR und ODELL 1996; FATKIN et al. 1994), sodass hier ein prothrombotisches Milieu entsteht. Verstärkt wird dies durch strukturelle Veränderungen im Bereich des linken Atriums, durch zusätzliche Expression prothrombotischer Faktoren auf den Endotheloberflächen und durch Aktivierung von Thrombozyten und inflammatorischen Zellen (HIJAZI et al. 2013; LIM et al. 2013; CAI et al. 2002; MIHM et al. 2001; FRUSTACI et al. 1997).

1.2.4. Symptomatik

Vorhofflimmern ist häufig stumm verlaufend (FLAKER et al. 2005; ISRAEL et al. 2004; PAGE et al. 1994). Bei symptomatischem Vorhofflimmern sind Palpitationen, allgemeines Unwohlsein, Erschöpfung und fehlende Belastbarkeit, Schwindel, Synkopen/Präsynkopen, Dyspnoe, pectanginöse Beschwerden und Angstzustände typische Beschwerden.

Mithilfe der EHRA-Klassifikation (European Heart Rhythm Association; s. CAMM et al. 2010 (ESC-Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern); KIRCHHOF et al. 2007) kann eine Einteilung der Schwere der durch Vorhofflimmern bedingten Symptomatik vorgenommen werden (s. Tabelle 4). Dies hat insofern therapeutische Konsequenz, da hiernach häufig die Indikation zur medikamentösen und/oder interventionellen Rhythmisierung gestellt wird (KIRCHHOF et al. 2012a).

Tabelle 4: EHRA-Klassifikation (ESC-LEITLINIE 2010)

EHRA-Klassifikation bei Vorhofflimmern		
Stadium	Schwere der Symptomatik	Alltagskompetenz
I	Keine Beschwerden	Alltagskompetenz erhalten
II	Milde Beschwerden	Alltagskompetenz erhalten
III	Mäßige Beschwerden	Alltagskompetenz eingeschränkt
IV	Massive Beschwerden	Alltagskompetenz nicht vorhanden

Die Verwendung dieser Tabelle erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press

1.2.5. Thromboembolie als wichtige Komplikation von Vorhofflimmern

Thromboembolische Ereignisse gelten als wichtigste Komplikationen von nicht bekanntem bzw. nicht adäquat behandeltem Vorhofflimmern (PALOMAKI et al. 2016; WANG et al. 2003; SHINBANE et al. 1997). Vorhofflimmern gilt hierbei als unabhängiger Risikofaktor und steigert das Risiko für Kardioembolien um den Faktor 5 (CAMM et al. 2012; WOLF et al. 1987; 1991; 1996). Insgesamt liegt das Risiko für kardioembolische Komplikationen bei 3-6 %/Jahr (PETERSEN 1990; WOLF et al. 1978). 90 % der Ereignisse sind ischämische Schlaganfälle, nur 10 % manifestieren sich als systemische Embolien, wie z. B. Mesenterialischämien (CONNOLLY et al. 2009).

Ob die Dauer des Vorhofflimmerns einen Einfluss auf das Thromboembolierisiko hat, wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Die Daten von VANASSCHE et al. (2015) deuten aber auf ein erhöhtes Thromboembolierisiko bei länger bestehendem Vorhofflimmern hin. Auch HEALEY et al. (2012) beschreiben eine „dosisabhängige“ Beziehung zwischen dem Schlaganfallrisiko und progredienter Vorhofflimmerdauer. Die Schlaganfallsschwere scheint jedoch unabhängig hiervon zu sein (WACHTER et al. 2013b). Das Risiko für kardioembolische Ereignisse ist bei asymptomatischen Episoden (paroxysmalen) Vorhofflimmerns ebenso erhöht (HEALEY et al. 2012).

1.3. Der kardioembolische Schlaganfall

1.3.1. Ätiologie

Circa 20-30 % der akuten zerebralen Ischämien sind kardioembolischer Genese, circa 15-25 % ereignen sich auf dem Boden von Vorhofflimmern (GRAU et al. 2001; LIN et al. 1996). Andere kardiale Embolien (siehe Kapitel 1.1.2.1.) machen nur einen geringen Anteil aus.

1.3.2. Schwere und Prognose vorhofflimmernbedingter akuter zerebraler Ischämien

Vorhofflimmernbedingte Schlaganfälle sind häufig schwerer als Schlaganfälle anderer Ursache (KIMURA et al. 2005; MARINI et al. 2005; MILLER et al. 2005; HEINSIUS et al. 1998; JORGENSEN et al. 1996; LIN et al. 1996) und mit einer erhöhten (Früh-)Mortalität (PERERA et al. 2016; KIMURA et al. 2005; GRAU et al. 2001; KAARISALO et al. 1997; BOGOUSLAVSKY et al. 1988) sowie chronischer Behinderung (PERERA et al. 2016; LIP und LIM 2007; MILLER et al. 2005) verbunden.

Letal enden circa 20 % (LIP und LIM 2007). Auch das Risiko für ein Rezidiv ist im Vergleich zu akuten zerebralen Ischämien anderer Genese deutlich erhöht (MILLER et al. 2005; HARDIE et al. 2004; WOLF et al. 1991).

1.3.3. Diagnostik: Möglichkeiten und Schwierigkeiten der Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern

Im Gegensatz zu persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern, welche bereits im 12-Kanal-EKG auffallen, lässt sich die paroxysmale Form meist erst durch eine (prolongierte) Langzeit-EKG-Aufzeichnung detektieren.

Die Schwierigkeit in der Detektion paroxysmalen Vorhofflimmerns liegt jedoch nicht nur in den oft nur sehr kurzen Episoden selbst, sondern auch in der Tatsache, dass diese zu einem großen Teil asymptomatisch verlaufen (ZIEGLER et al. 2006; FLAKER et al. 2005; RHO und PAGE 2005; STRICKBERGER et al. 2005; FETSCH et al. 2004; ISRAEL et al. 2004; PAGE et al. 1994; 2003), sodass eine Symptomgesteuerte EKG-Diagnostik wenig zuverlässig ist und auch die standardmäßig durchgeführten 24-Stunden-Langzeit-EKG-Unter-

suchungen häufig nicht ausreichend sind und ein falsch-negatives Ergebnis erbringen (ZIEGLER et al. 2010).

Somit ist beim klinischen Verdacht auf das Vorliegen eines paroxysmalen Vorhofflimmerns – insbesondere nach kryptogenem Schlaganfall und/oder bei rezidivierenden Synkopen ungeklärter Genese – eine konsequente Suche mittels (wiederholter) prolangerter Langzeit-EKG-Diagnostik dringend zu empfehlen (DUSSAULT et al. 2015; SVENNERBERG et al. 2015; CAMM et al. 2012; GOLDSTEIN et al. 2011; SEET et al. 2011; FITZMAURICE et al. 2007; LIAO et al. 2007). Gegebenenfalls ist bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit als Einzelfallentscheidung auch die Implantation eines Event-Recorders zu erwägen (SANNA et al. 2014; RITTER et al. 2013), wobei diesbezüglich noch keine klaren einheitlichen Empfehlungen vorliegen.

BINICI et al. (2010) beschreiben, dass eine erhöhte supraventrikuläre ektope Aktivität (≥ 30 supraventrikuläre Salven/Stunde oder supraventrikuläre Salven mit ≥ 20 schmal-komplexigen Schlägen) mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Vorhofflimmern in Zusammenhang steht. Somit profitieren insbesondere auch diese Patienten von einer intensivierten Rhythmusdiagnostik im Falle der o. g. Symptome.

1.3.4. Sekundärprävention

Bei einem kardioembolischen Geschehen auf dem Boden von Vorhofflimmern ist eine therapeutische Antikoagulation einzuleiten (SAXENA und KOUDSTAAL 2004; EAFT STUDY GROUP 1993). Der Zeitpunkt des Therapiebeginns ist hierbei abhängig von der Größe und Schwere der zerebralen Ischämie und dem hiermit verbundenen Risiko einer hämorrhagischen Infarzierung und schwankt in aller Regel zwischen einem und zwölf Tagen nach dem Ereignis (HEIDBUCHEL et al. 2015). Nach den aktuellen Empfehlungen werden zur Antikoagulation vorzugsweise die neuen/nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAKS; Faktor-Xa-Inhibitoren, direkte Thrombininhibitoren) empfohlen, da diese bei besserer und sicherer Wirksamkeit verglichen mit Vitamin-K-Antagonisten ein gleiches oder sogar geringeres Risiko für schwere Blutungskomplikationen aufweisen (HOHNLOSER et al. 2017; RUFF et al. 2014; DENTALI et al. 2012; GRANGER et al. 2011). Ausnahmen stellen das valvuläre Vorhofflimmern und eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR (glomeruläre Filtrationsrate) ≤ 30 ml/min. dar, bei denen weiterhin die Empfehlung zur Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten gilt.

Bei Vorhofflimmerpatienten ohne kardioembolisches Ereignis in der Vorgeschichte wird der CHA₂DS₂-VASc-Score angewandt, um das Risiko für einen Schlaganfall abschätzen zu können (LIP et al. 2010; s. Tabelle 5). Hierbei ist ab einem Score ≥ 1 Punkt von einem erhöhten Risiko auszugehen und eine therapeutische Antikoagulation zu empfehlen, sofern keine Kontraindikationen hiergegen bestehen.

Tabelle 5: Schlaganfallrisiko nach dem CHA₂DS₂-VASc-Score (mod. nach LIP et al. 2010)

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	
Risikofaktor	Punkt(e)
Congestive Heart Failure (Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, dekompensierte Herzinsuffizienz mit Hospitalisierung, unabhängig von der Ejektionsfraktion)	1
Hypertension (Arterielle Hypertonie, auch medikamentös gut eingestellt)	1
Age (Alter ≥ 75 Jahre)	2
Diabetes Mellitus	1
Stroke (Schlaganfall, transitorisch-ischämisch Attacke, Thromboembolie)	2
Vascular Disease (Gefäßerkrankung, z. B. Myokardinfarkt, pAVK*, aortale Plaques)	1
Age (Alter zwischen 65-74 Jahre)	1
Sex Category (weibliches Geschlecht, wenn Patientin älter als 65 Jahre)	1

* pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die Verwendung dieser Tabelle erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags

Eine in der Vergangenheit bei intermediärem und niedrigem Thromboembolierisiko gehäuft eingesetzte Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin (ASS) und/oder Clopidogrel zeigt keinen Nutzen bezüglich einer Prognoseverbesserung bei Vorhofflimmerpatienten im Vergleich zu Placebo und wird heute nicht mehr empfohlen (SATO et al. 2006). Mit der durch die Thrombozytenaggregationshemmung einhergehenden Risikoerhöhung für intrakranielle Blutungen und andere schwerwiegende Blutungen konnten MANT et al. (2007) sogar die Schädlichkeit von Aspirin bei Vorhofflimmerpatienten belegen.

Alternativ kann bei hohem Blutungsrisiko mit rezidivierenden, schweren Blutungskomplikationen, deren Blutungsquelle sich auch operativ nicht sanieren lässt, sowie bei thromboembolischen Ereignissen trotz adäquater Antikoagulation ein interventioneller Vorhofohrverschluss erwogen werden (ISRAEL et al. 2013; KIRCHHOF et al. 2012a; 2012b; CAMM et al. 2010). Hierbei wird das linke Vorhofohr durch Implantation eines Devices funktionell verschlossen und konsekutiv als Emboliequelle ausgeschaltet. Wie unter anderem die Daten der PROTECT-AF-Studie zeigen, kann hierdurch eine gleichwertige

oder gar überlegene Risikoreduktion kardioembolischer Ereignisse gegenüber einer adäquaten Antikoagulationstherapie erzielt werden (REDDY et al. 2013; 2014).

1.4. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit soll die Beantwortung dreier Fragenkomplexe sein:

Wie hoch ist die Rezidivrate von paroxysmalem Vorhofflimmern bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie im Langzeitverlauf und welche prognostische Wertigkeit hat somit die Durchführung prolongierter Langzeit-EKG-Untersuchungen nach kryptogenem ischämischen Schlaganfall? Lässt sich anhand der gewonnenen Daten die Kausalität von Vorhofflimmern für die Entwicklung (rezidivierender) thromboembolischer Ereignisse belegen?

Welche Unterschiede ergeben sich im Vergleich der Gesamtmorbidität, der Einschränkungen im alltäglichen Leben und der Mortalitätsraten zwischen Patienten mit akuter zerebraler Ischämie mit und ohne nachgewiesenes Vorhofflimmern?

Kann die Schlaganfallsschwere möglicherweise als Indikator für das Vorliegen von nicht bekanntem paroxysmalem Vorhofflimmern und die Detektion dessen im Langzeitverlauf angesehen werden?

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Daten zur Anfertigung dieser Arbeit wurden im Zuge der 3-Jahres-Follow-up-Untersuchung der Find-AF-Studie – ISRCTN-46104198 – erhoben.

Die initiale Find-AF-Studie (*Detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia*), als Beginn einer prospektiven monozentrischen Observationsstudienreihe, wurde im Zeitraum von März 2009 bis Februar 2010 am Universitätsklinikum Göttingen durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten, die in dieser Zeit mit der Verdachtsdiagnose eines ischämischen Insults stationär aufgenommen und behandelt wurden.

Nach diesem ischämischen zerebralen Ereignis (TIA oder ischämischer Schlaganfall) als Index-Ereignis wurden die Patienten über drei Jahre nachbeobachtet. Es erfolgten ein 90-Tage-Telefon-Follow-up, eine klinische Untersuchung im Zuge des 1-Jahres-Follow-up und die 3-Jahres-Follow-up-Untersuchung im Zeitraum von September 2012 bis Juni 2013 (Nachbeobachtungszeitraum im Median 3,6 Jahre).

Im Fokus all dieser Untersuchungen stand die Frage nach dem Vorliegen von bis dato nicht bekanntem paroxysmalem Vorhofflimmern als mögliche Ursache für die stattgehabte zerebrale Ischämie.

Die Studienreihe entspricht den Maßgaben der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, Oktober 2013), das Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Göttingen zum Studienprotokoll lag jeweils vor Beginn der einzelnen Studienabschnitte vor (Antragsnummer 23/11/08).

Alle Probanden wurden rechtzeitig aufgeklärt und willigten entweder persönlich oder, falls in der Akutsituation nicht möglich, durch einen Vertreter schriftlich zur Teilnahme an der Studie ein. Zur Teilnahme am 3-Jahres-Follow-up wurde das erneute Einverständnis eingeholt.

2.1.1. Initiale Find-AF-Studie 2009/2010

Die initiale Find-AF-Studie wurde durch das Herzzentrum Göttingen in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 6 dargestellt:

Tabelle 6: Initiale Find-AF-Studie: Ein- und Ausschlusskriterien

<u>Einschlusskriterien</u>	<u>Ausschlusskriterien</u>
Schlaganfall als führende Verdachtsdiagnose	
Alter \geq 18. Lebensjahr	Alter < 18. Lebensjahr
Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten / Angehörigen	Fehlende Einwilligung

Vorausgesetzt wurde weiterhin, dass die klinischen Beschwerden bei Aufnahme für maximal 24 Stunden bestanden haben durften.

Da die Detektion von (paroxysmale) Vorhofflimmern im Mittelpunkt der Studie stand, wurden die Patienten nach CT- oder MR-morphologischem Ausschluss eines hämorrhagischen Schlaganfalls und Auswertung eines 12-Kanal-Ruhe-EKGs in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit ischämischem Insult mit Vorhofflimmern /-flattern bei Aufnahme und Patienten mit ischämischem Insult ohne Vorhofflimmern /-flattern bei Aufnahme.

Neben den Untersuchungen, die in der Klinik routinemäßig bei der Verdachtsdiagnose Schlaganfall durchgeführt werden (Duplexsonographie der hirnzuführenden Arterien, transthorakale Echokardiographie, ggf. ergänzt durch eine transösophageale Echokardiographie), sollte bei Patienten, bei denen im Aufnahme-EKG ein Sinusrhythmus vorlag, eine prolongierte Langzeit-EKG-Untersuchung ausgewertet werden und die Wertigkeit von natriuretischen Peptiden als Biomarker eines versteckten paroxysmalen Vorhofflimmerns sowie deren prognostische Aussage über den Langzeitverlauf nach einer akuten zerebralen Ischämie evaluiert werden.

In der erhobenen Anamnese wurden schwerpunktmäßig das kardiovaskuläre Risikoprofil (arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Hyperlipoproteinämie und chronischer Nikotinkonsum), kardiovaskuläre Vorerkrankungen, wie eine vorherige zerebrale Ischämie (TIA und/oder ischämischer Schlaganfall), ein stattgehabter Myokardinfarkt, eine bestehende koronare Herzerkrankung, eine chronische Herzinsuffizienz, vorliegende Herz- und/oder Klappenvitien, ein Herzklappenersatz, eine Herzschrittmachertherapie, eine dilatative Kardiomyopathie, intrakardiale Neoplasien, Endokarditiden, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) sowie andere Begleiterkrankungen und die Vormedikation erfasst.

Bei der körperlichen Untersuchung wurden Messwerte wie Körpergröße und -gewicht sowie arterieller Blutdruck, Herzfrequenz und die Körpertemperatur ermittelt. Die Schlaganfallsschwere wurde direkt bei Aufnahme sowie am dritten Tag nach Aufnahme anhand der National Institutes of Health Stroke Scale (NIH-SS) und der Modified Rankin Scale (mRS) erhoben.

Die durchgeführte Langzeit-EKG-Untersuchung (2-Kanal-EKG) erstreckte sich über die Dauer von sieben Tagen.

Ergänzt wurden diese klinischen und elektrokardiographischen Untersuchungen durch die Analyse verschiedener Laborparameter: Neben Routineparametern (kleines Blutbild, Gerinnungs- und Nierenretentionsparameter, Serumelektrolyte, TSH (Thyreoida-stimu-

lierendes Hormon), CRP (C-reaktives Protein)) wurden weitere Blutparameter zur kardiovaskulären Risikostratifizierung (LDL-, HDL-Cholesterin (Low Density Lipoprotein-, High Density Lipoprotein-Cholesterin), Triglyzeride, Harnsäurespiegel, Nüchtern-Blutzuckerwert und HbA1c (Glykohämoglobin als Marker für den durchschnittlichen Langzeitblutzuckerwert)) analysiert. Zusätzlich erfolgten nach null, sechs und 24 Stunden die Blutentnahmen zur Biomarker-Bestimmung: hsTropT (*High-sensitive Troponin T*), BNP (*Brain natriuretic peptide*), NT-proBNP (N-terminales Prohormon des BNP), GDF-15 (*Growth differentiation factor-15*), H-FABP (*Heart-type fatty acid binding protein*) und NT-proANP (N-terminales Prohormon des atrialen natriuretischen Peptids).

Anhand aller gewonnenen diagnostischen Erkenntnisse wurde bis zur Entlassung der Patienten die ätiologische Einteilung der zerebralen Ischämie nach der TOAST-Klassifikation vorgenommen sowie die klinische Einteilung des ischämischen Schlaganfalls in TIA, *Minor* oder *Major Stroke*, wobei ein *Minor Stroke* im Gegensatz zum *Major Stroke* so definiert wurde, dass die neurologischen Defizite innerhalb von 30 Tagen zurückgebildet waren und/oder durch den apoplektischen Insult ein NIH-SS-Anstieg ≤ 3 Punkte erfolgt war.

2.1.2. 90-Tage-Telefon-Follow-up und 1-Jahres-Follow-up

Drei Monate nach dem Index-Ereignis wurden alle Patienten per telefonischer Kontaktaufnahme bezüglich ihres gesundheitlichen Befindens interviewt. Falls das direkte Gespräch mit dem Patienten nicht möglich war, wurden die Angaben von Angehörigen und/oder dem betreuenden Hausarzt erfragt.

Wie bei der Anamneseerhebung bei Einschluss in die Studie ging es neben der Medikamentenanamnese schwerpunktmäßig um die Erfassung bedeutender kardiovaskulärer Ereignisse nach dem Index-Ereignis (Rezidivereignis (ischämischer Schlaganfall bzw. TIA), hämorrhagischer Insult, akutes Koronarsyndrom (ACS) oder schwere Blutungsereignisse nach der EMEA-Klassifikation (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; s. SCHULMAN und KEARON 2005)), um mögliche Hospitalisierungen bei dekompensierter Herzinsuffizienz oder anderer Ursache sowie um in der Zwischenzeit erfolgte therapeutische Interventionen, wie eine perkutane Koronarintervention (PCI), eine aortokoronare Bypass-Operation (ACB-OP) und periphere und/oder zerebrovaskuläre Revaskularisationen.

Zur Verlaufsbeurteilung der neurologischen Einschränkungen wurde der Grad der aktuellen Beeinträchtigung im alltäglichen Leben erfragt und wie zuvor mittels der Modified Rankin Scale erfasst.

Des Weiteren wurde Kontakt zu dem betreuenden Hausarzt aufgenommen, um die von den Patienten gemachten Aussagen zu überprüfen und ggf. ergänzende ärztliche Dokumentationen zu Krankenhausaufenthalten und dem zuletzt dokumentierten Herzrhythmus (Verlaufs-EKG) zu erhalten.

Im Falle des Todes eines Patienten wurde mithilfe der Krankendokumentation und im Gespräch mit dem Hausarzt versucht, zwischen einem Tod kardiovaskulärer oder nicht-kardiovaskulärer Genese zu unterscheiden.

Die klinische Untersuchung zum 1-Jahres-Follow-up fand zum Großteil in der kardiologischen Studienambulanz der Universitätsmedizin Göttingen statt. Wenn es den Patienten nicht möglich war in die Studienambulanz zu kommen, wurde die klinische Visite in Form eines Hausbesuchs angestrebt und nur wenn dies auch nicht möglich war, wurde eine erneute telefonische Visite entsprechend dem 90-Tage-Telefon-Follow-up durchgeführt.

Erfragt wurden wieder die bereits genannten bedeutenden kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Ereignisse seit dem 90-Tage-Follow-up, wobei im positiven Falle entsprechende Dokumentationen vom Hausarzt angefordert wurden, um die Aussagen zu validieren. Weiterhin wurde die aktuelle Medikamentenanamnese erfasst.

Die klinische Untersuchung aller Patienten umfasste die Messung von Körpergröße und -gewicht, Herzfrequenz und arteriellem Blutdruck sowie eine standardisierte neurologische Beurteilung mithilfe der NIH-SS und der mRS.

Nach Möglichkeit wurden ein 12-Kanal-EKG und eine erneute Blutentnahme zur Biomarker-Bestimmung durchgeführt.

Bei Patienten, die zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Follow-up verstorben waren, wurde ebenso versucht, die Todesursache mithilfe der Krankendokumentation oder des Hausarztes genauer zu untersuchen, um auch hier zwischen einem kardiovaskulären und einem Tod anderer Ursache unterscheiden zu können. Als kardiovaskulären Tod wurden vorwiegend Todesursachen wie Myokardinfarkt, kardiogener Schock, plötzlicher Herztod, eine de-

kompensierte Herzinsuffizienz, embolische Geschehen oder ein Schlaganfallrezidiv verstanden.

2.1.3. 3-Jahres-Follow-up

Die Kontaktaufnahme bezüglich der 3-Jahres-Follow-up-Untersuchung erfolgte schriftlich, sodass die Patienten mit Rücksendung des beigefügten Formulars entweder zur Teilnahme am Follow-up einwilligen oder eine erneute Kontaktaufnahme durch das Studienteam verweigern konnten. Bei Einwilligung zur weiteren Teilnahme an der Studie oder bei ausbleibender Rückantwort erfolgte die telefonische Kontaktaufnahme zur Terminvereinbarung einer erneuten klinischen Untersuchung.

Die 3-Jahres-Follow-up-Untersuchung gestaltete sich identisch mit der Visite zum 1-Jahres-Follow-up, nur wurden drei Jahre nach dem Index-Ereignis keine erneuten Biomarker-Bestimmungen durchgeführt. Vorzugsweise wurden die Untersuchungen in der kardiologischen Studienambulanz oder im Rahmen eines Hausbesuches durchgeführt.

Bei Patienten, die in der kardiologischen Studienambulanz untersucht wurden, wurde ein erneutes 12-Kanal-EKG geschrieben. Zudem wurden vorhandene Ruhe-EKG-Untersuchungen der Patienten vom betreuenden Hausarzt angefordert und nach einem möglicherweise dokumentierten paroxysmalen Vorhofflimmern durchsucht, insbesondere wenn das 3-Jahres-Follow-up nur in Form einer Telefon-Visite oder eines Hausbesuches erfolgen konnte.

Entsprechend dem Vorgehen in den vorherigen Follow-up-Untersuchungen wurde bei verstorbenen Patienten versucht, die Ursache des Todes in kardiovaskuläre versus nicht-kardiovaskuläre Genese zu differenzieren.

Zusätzlich zur normalen Follow-up-Untersuchung wurden einige der ursprünglich in die Find-AF-Studie eingeschlossenen Patienten Teil einer Fall-Kontroll-Studie. Die Index-Patienten, bei denen in der initialen Find-AF-Studie ein (paroxysmales) Vorhofflimmern neu diagnostiziert worden war, sollten im 3-Jahres-Follow-up direkt mit alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpatienten verglichen werden. Waren nach dem Matching von Geschlecht und Alter mehrere Kontrollpatienten passend, wurde der letztendliche Matchingpartner nach dem Zufallsprinzip ausgewählt.

Neben dem Vergleich von Morbidität und Mortalität der beiden Kohorten, sollten Ziele dieser Fall-Kontroll-Studie sein, das Weiterbestehen von (paroxysmale) Vorhofflimmern bei den Index-Patienten im Langzeitverlauf zu belegen und somit die Kausalität von Vorhofflimmern als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung thromboembolischer Ereignisse zu bestätigen. Außerdem sollte die Wertigkeit einer repetitiven prolongierten Langzeit-EKG-Untersuchung bei Patienten mit kryptogener zerebraler Ischämie zur Steigerung der Detektionsraten von paroxysmale Vorhofflimmern herausgearbeitet und die Frage erörtert werden, ob die Schwere eines apoplektischen Insults gegebenenfalls als Prädiktor für die Detektion von paroxysmale Vorhofflimmern im Verlauf angesehen werden kann.

Hierfür sollte bei allen Patienten dieser Fall-Kontroll-Studie zusätzlich eine erneute 7-Tage-Langzeit-EKG-Untersuchung durchgeführt werden, sofern die Patienten nicht in der Zwischenzeit verstorben waren oder dies aus anderen Gründen nicht möglich war oder abgelehnt wurde.

2.2. Klinische Datenerhebung in den verschiedenen Studienabschnitten

Der Umfang und die einzelnen Untersuchungen während der klinischen Datenerhebung in den einzelnen Studienabschnitten wurden bereits beschrieben.

Die Untersuchungen zur Einschätzung des neurologischen Status der Patienten wurden mithilfe von zwei validierten Scoring-Systemen, die bereits im Abschnitt 1.1.4. hinreichend erläutert wurden, durchgeführt.

Im Folgenden soll die bei Einschluss in die Studie sowie im 3-Jahres-Follow-up durchgeführte 7-Tage-Langzeit-EKG-Untersuchung nochmals detailliert dargestellt werden.

2.2.1. Anlage eines 7-Tage-Langzeit-EKG

Alle Patienten, die mit einer erneuten Langzeit-EKG-Untersuchung einverstanden waren, wurden umfassend über den Umgang mit diesem aufgeklärt. Sofern die Patienten Hilfe im Umgang mit den Geräten brauchten, wurden auch Angehörige in die Einweisung miteinbezogen. Betont wurde im Rahmen dieser Aufklärung nochmals die möglichst lange und wenig unterbrochene Aufzeichnungsdauer.

Die Patienten schickten die Geräte im Anschluss per Post zurück an die kardiologische Studienambulanz, wo die Auswertung der Ergebnisse erfolgte.

2.2.2. Auswertung der 7-Tage-Langzeit-EKG-Untersuchung

Verwendet für die Untersuchung wurden CardioMem CM3000 Langzeit-EKG-Geräte der Firma getemed Medizin- und Informationstechnik, Teltow, Germany. Diese Geräte können bei einer 2-Kanal-Untersuchung einen Zeitraum von bis zu zehn Tagen aufzeichnen.

Die Datenanalyse wurde von geschulten Personen unter Verwendung der Auswertungssoftware Cardioday® getemed Medizin- und Informationstechnik, Teltow, Germany, Version 2.2.0.3. vorgenommen. Im Falle der Detektion auffälliger Episoden wurden diese in Zusammenarbeit mit einem ärztlichen Experten ausgewertet.

Im Mittelpunkt der Analyse stand die Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern, das entsprechend der Empfehlungen durch KIRCHHOF et al. (2007) durch mindestens eine Episode einer absoluten Arrhythmie ≥ 30 Sekunden und ohne sichtbare P-Wellen definiert wurde.

Sofern Vorhofflimmern gefunden wurde, wurde zwischen der persistierenden oder paroxysmalen Form differenziert und bei paroxysmalem Vorhofflimmern zusätzlich die Anzahl und Dauer der einzelnen Episoden erfasst. Bei den Patienten ohne Vorhofflimmernachweis im Langzeit-EKG wurde besonderes Augenmerk auf die supraventrikuläre ektope Aktivität gerichtet.

Insgesamt wurden Herzrhythmus, Herzfrequenzvariabilität mit dem Augenmerk auf plötzliche Herzfrequenzsprünge und die minimal und maximal gemessene Herzfrequenz, ventrikuläre und supraventrikuläre Ereignisse (Extrasystolen, Salven, Tachykardien),

Episoden von Bigeminus und etwaige Pausen mit $\geq 2,5$ Sekunden Dauer erfasst. Es wurde angestrebt, bei allen diesen Rhythmusereignissen deren Anzahl pro Tag (Minimum/Maximum an den verschiedenen Tagen) und bei Salven oder Episoden von Bigeminus auch die Anzahl der maximalen Schläge zu erfassen.

Eine solch exakte und valide Analyse aller Rhythmusereignisse ist jedoch nur durch eine halbautomatische Auswertung des Datensatzes möglich, was in der Mehrzahl der Fälle auch umzusetzen war.

Die halbautomatische Auswertung beinhaltete die Überarbeitung des voranalysierten Datensatzes in vier Schritten: Zunächst wurden grobe Artefaktbereiche aus der Auswertung herausgelöscht. Danach erfolgte die QRS-Klassen-Analyse und -Korrektur der als normal, breit oder als Artefakt vorklassifizierten QRS-Komplexe. Auch falsch gesetzte QRS-Trigger wurden korrigiert. Dieser Schritt war besonders wichtig, um die Arbeit im nächsten Schritt zu erleichtern und am Ende eine exakte Angabe der Rhythmusereignisse machen zu können. Anschließend wurden alle automatisch voranalysierten Ereignisse manuell durchgesehen und falsch klassifizierte Ereignisse einer anderen Kategorie zugeordnet oder gelöscht. Abschließend folgte nochmals eine gezielte Suche nach Episoden paroxysmalen Vorhofflimmerns: Bei arrhythmischen Episoden (variierenden R-Zacken-Abständen) war ein Vorhofflimmern auszuschließen, ebenso bei Vorliegen einer sogenannten „HF-Box“, die dadurch charakterisiert ist, dass im Bereich eines plötzlichen Herzfrequenzanstiegs die Kurven der minimalen und maximalen Herzfrequenz pro Minute auseinanderweichen und somit in der Übersicht eine Art Box entsteht. Zuletzt wurden die 20 schnellsten und langsamsten Herzfrequenzepisoden nochmals gesichtet und auf das Vorliegen von brady- oder tachyarrhythmischem Vorhofflimmern überprüft.

Bei guter Aufzeichnungsqualität, aber einer hohen Zahl an Ereignissen nach Löschen grober Artefaktbereiche, QRS-Klassen-Analyse und manuellem Durchsehen von circa 1000 Ereignissen pro Ereignistyp (Anzahl supraventrikulärer oder breitzkomplexiger Extrasystolen und Anzahl nicht-näher klassifizierter Arrhythmien > 2500 oder Anzahl insgesamt > 3500) war häufig eine halbautomatisch-manuelle Auswertung notwendig, was bedeutet, dass der Datensatz nach vorheriger halbautomatischer Auswertung komplett durchgesehen und nach Auffälligkeiten wie Vorhofflimmer-Episoden durchsucht wurde. Jedoch sind hierdurch bezüglich der Rhythmusereignisse nur Näherungswerte zu gewinnen.

Bei schlechter Auszeichnungsqualität mit hoher Zahl an Artefakten war eine vollständig manuelle Auswertung des Datensatzes erforderlich, wobei hier der Schwerpunkt der Analyse lediglich auf der Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern lag.

2.3 Statistische Verfahren

Aufgrund der kleinen Fallzahl im 3-Jahres-Follow-up wurde die Datenauswertung insgesamt weitgehend als deskriptive Hypothesen-generierende Analyse durchgeführt, bei der die Daten als Median, Minimum und Maximum sowie als 25 %- / 75 %-Quartile, als absolute oder Prozent-Zahlen angegeben und ausgewertet wurden, da keine Normalverteilung angenommen werden konnte.

Der Vergleich der Langzeit-EKG-Ergebnisse und der mittleren Hospitalisierungsraten erfolgte anhand des verteilungsfreien Mann-Whitney-U-Tests.

Zur Überlebenszeitanalyse wurde das Kaplan-Meier-Verfahren angewandt, wobei hierbei nicht nur die Überlebenswahrscheinlichkeit an sich, sondern auch die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Eintreten eines bestimmten kardiovaskulären Ereignisses/Endpunktes (zerebrale Ischämie, TIA, akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläre Revaskularisation, Hospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz) betrachtet wurden.

Zum Vergleich beziehungsweise zur Berechnung von Unterschieden zwischen den Überlebensraten /-kurven der beiden Studienkohorten (Index- und Kontrollgruppe) wurde der Log-Rank-Test als statistischer Signifikanztest angewendet. Auf diese Weise wurden Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität der beiden Kohorten verglichen.

Zum Vergleich der Morbidität beider Kohorten mit den verschiedenen Ereignishäufigkeiten wurde der exakte Test nach Fisher angewandt, da dieser auch bei kleinen Stichproben und geringen Ereignishäufigkeiten zuverlässige Ergebnisse liefert.

Die Datenanalyse wurde mithilfe der Statistik-Software „IBM SPSS Statistics Version 22.0“ (IBM, Armonk, New York, USA) und „Statistica 12.7“ (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

In die Find-AF-Studie wurden 2009/2010 initial 281 Patienten eingeschlossen, die in dieser Zeit aufgrund einer akuten zerebralen Ischämie in der Universitätsmedizin Göttingen behandelt worden waren. Hiervon waren 237 Patienten, die sich bei Aufnahme mit einem Sinusrhythmus im 12-Kanal-EKG präsentierten, zusätzlich einer 7-Tage-Langzeit-EKG-Untersuchung unterzogen worden, wodurch bei 28 Patienten die Neudiagnose eines paroxysmalen Vorhofflimmerns gestellt werden konnte (Index-Patienten).

Veranschaulicht wird dies in Abbildung 1, welche nach freundlicher Genehmigung von PD Dr. med. R. Stahrenberg der Publikation von STAHRNBERG et al. (2010) entnommen wurde:

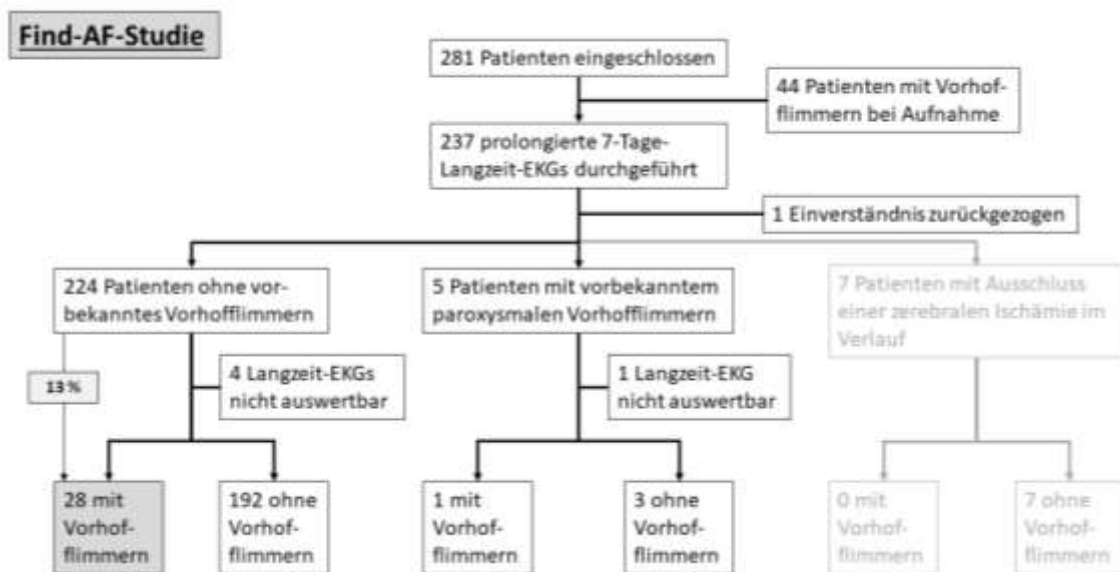


Abbildung 1: Patienteneinschluss in die initiale Find-AF-Studie, Zuordnung zu den einzelnen Untergruppen, Nachweis von Vorhofflimmern (mod. nach STAHRNBERG et al. 2010)

Zusätzlich zur normalen Follow-up-Untersuchung wurden im 3-Jahres-Follow-up 56 der 281 ursprünglich in die Find-AF-Studie eingeschlossenen Patienten Teil der beschriebenen Fall-Kontroll-Studie, bei der die 28 Index-Patienten mit einer alters- und geschlechtsgemachten Kontrollgruppe in Bezug auf das (Wieder-) Auftreten von Vorhofflimmern sowie auf deren Morbidität und Mortalität verglichen werden sollten.

Von diesen 56 ausgewählten Patienten waren zum Zeitpunkt des Follow-up 14 (25 %) verstorben (zehn Index-Patienten, vier Kontrollpatienten) und ein Index-Patient (2 %) un-auffindbar ins Ausland verzogen (Lost to follow-up). Von den verbliebenen 41 Patienten (73 %) lehnten fünf (9 %, drei Index- und zwei Kontrollpatienten) die weitere Teilnahme an der Studie ab (Drop-Outs).

Die verbliebenen 36 Patienten (64 %) willigten zur Teilnahme an der 3-Jahres-Follow-up-Untersuchung ein, 25 (45 %) nahmen an der klinischen Untersuchung teil und bei elf Patienten (20 %) wurde die Datenerhebung im Rahmen eines Telefon-Follow-up (ggf. auch einer telefonischen Befragung von Angehörigen und/oder des Hausarztes) durchgeführt. Gründe für das Nicht-Erscheinen waren bei drei Patienten (5 %) ein laut eigener Aussage zu schlechtes Allgemeinbefinden, weitere drei Patienten (5 %) waren aufgrund ihres eingeschränkten Allgemeinzustandes in der Zwischenzeit zu ihren Angehörigen verzogen und fünf Patienten (9 %) lehnten eine erneute klinische Untersuchung ab.

Eine erneute 7-Tage-Langzeit-Untersuchung wurde bei insgesamt 17 Patienten (30 %) durchgeführt, acht Index-Patienten und neun Patienten aus der Kontrollgruppe.

Die Verteilung der Patienten im Follow-up ist in Abbildung 2 dargestellt:

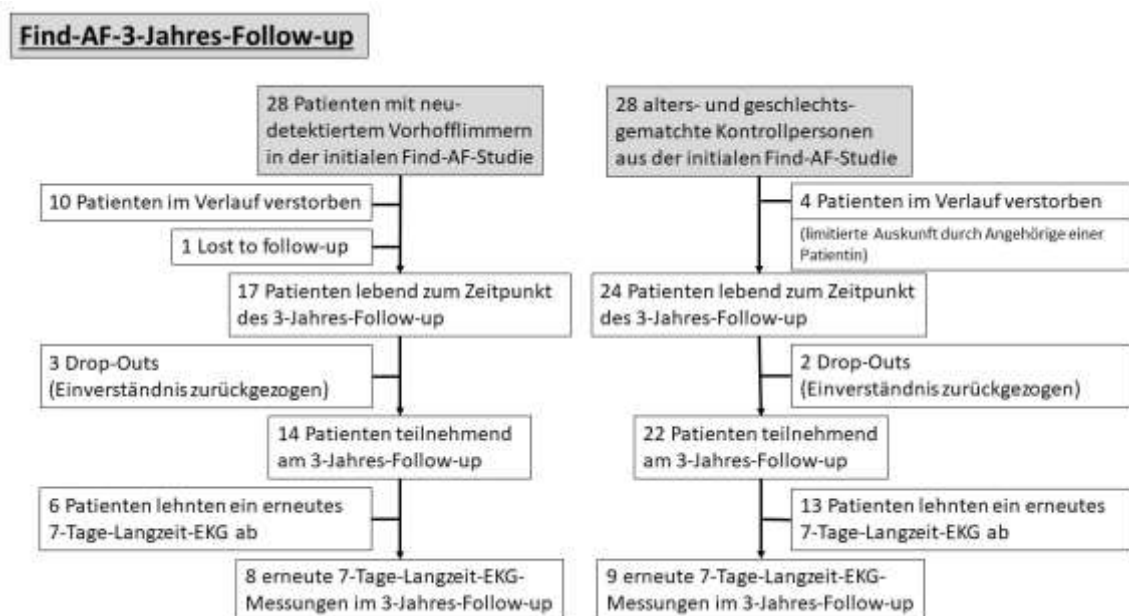


Abbildung 2: Index- und Kontrollgruppe: Zuordnung zu den einzelnen Untergruppen im Follow-up

Das Alter der Patienten der Index-Gruppe lag beim 3-Jahres-Follow-up im Median bei 80 Lebensjahren, in der Kontrollgruppe bei 81 Jahren. Der Anteil der Frauen lag jeweils bei 43 % (12/28).

Die Dauer der EKG-Aufzeichnungen betrug in beiden Gruppen im Median sieben Tage [IQR (Interquartilsabstand) 4; 7 bei den Index-Patienten und 2; 7 bei der Kontrollgruppe].

3.2. Detektion von Vorhofflimmern und supraventrikulärer ektooper Aktivität im 3-Jahres-Follow-up

3.2.1. Index-Gruppe

Im Rahmen der initialen Find-AF-Studie war bei 28 Patienten (13 %) im 7-Tage-Langzeit-EKG erstmals ein Vorhofflimmern diagnostiziert worden (s. Abbildung 1).

Von diesen 28 Patienten nahmen im 3-Jahres-Follow-up neun (32 %) an der klinischen Untersuchung teil, acht (29 %) erhielten ein erneutes 7-Tage-Langzeit-EKG (s. Abbildung 2).

Bei sechs von acht Patienten (75 %) konnte im 3-Jahres-Follow-up weiterhin Vorhofflimmern nachgewiesen werden (s. Abbildung 3), wobei fünf Patienten (63 %) im Rahmen unserer Screening-Untersuchungen (12-Kanal-Ruhe-EKG während der klinischen Untersuchung und/oder 7-Tage-Langzeit-EKG) mit Vorhofflimmern auffielen. Bei einem Patienten unter antiarrhythmischer Therapie konnte im 3-Jahres-Follow-up kein Vorhofflimmern dokumentiert werden, anamnestisch war er jedoch in der Zwischenzeit insgesamt fünfmal in jeweils mehrmonatigen Abständen aufgrund symptomatischer Episoden paroxysmalen Vorhofflimmerns hospitalisiert gewesen.

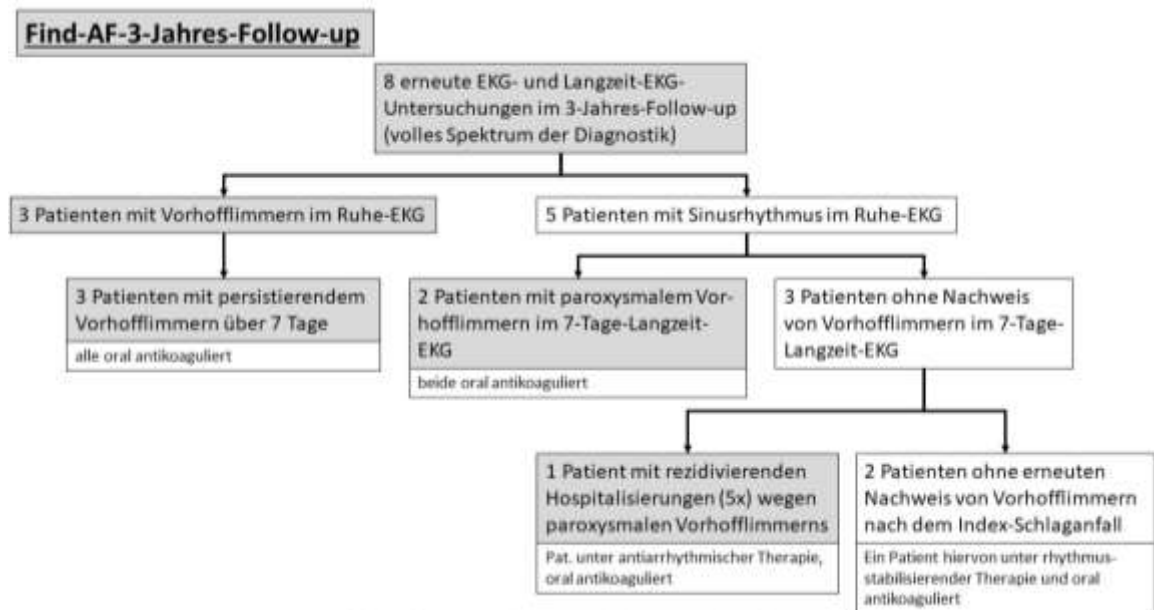


Abbildung 3: Index-Gruppe: Nachweis von Vorhofflimmern im 3-Jahres-Follow-up

Bei drei Patienten (60 %) bestand zum Zeitpunkt des Follow-ups persistierendes Vorhofflimmern, welches somit bereits im 12-Kanal-EKG aufgezeigt werden konnte. Bei den anderen beiden Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (40 %) konnten die Episoden erst im Rahmen des Langzeit-EKGs detektiert werden (jeweils eine Episode von 4,3 bzw. 6,6 Stunden) (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Dauer der Vorhofflimmer-Episoden im Verlauf

Find-AF-3-Jahres-Follow-up

INDEX-PATIENTEN	VHF bei Baseline	VHF im 3-Jahres-Follow-up	Anmerkungen
Fall 1	5,7 Std.	persistierend	
Fall 2	2,4 Std.	0	Patient mit fünfmaliger Hospitalisierung wegen paroxysmalen VHF ; rhythmuserhaltende Therapie mit Amiodaron
Fall 3	76,6 Std.	persistierend	
Fall 4	5,0 Std.	6,6 Std.	
Fall 5	29,2 Std.	0	Rhythmuserhaltende Therapie mit Flecainid
Fall 6	83 Std.	persistierend	
Fall 7	40 Sek.	4,3 Std.	
Fall 8	1 Min.	0	Hohe supraventrikuläre ektopie Aktivität, keine rhythmusstabilisierende Medikation

VHF: Vorhofflimmern

Bei zwei Index-Patienten mit erneuter Langzeit-EKG-Untersuchung ergab sich im Verlauf kein Hinweis auf ein weiterhin vorliegendes Vorhofflimmern. Einer hiervon stand unter antiarrhythmischer Therapie, bei dem anderen ohne rhythmusstabilisierende Medikation war eine erhöhte supraventrikuläre ektope Aktivität nachweisbar.

Auch von den sechs Patienten in der Untersuchungsgruppe, die ein erneutes Langzeit-EKG ablehnten, fanden sich bei vier Patienten (67 %) Hinweise auf ein fortbestehendes Vorhofflimmern: Ein Patient (17 %) war circa zwei Jahre nach dem initialen Schlaganfall aufgrund einer symptomatischen Episode tachykard übergeleiteten (paroxysmalen) Vorhofflimmerns hospitalisiert gewesen und bei drei Patienten (50 %) konnte Vorhofflimmern in den vom Hausarzt angeforderten Ruhe-EKGs festgestellt werden. Auch hier lag zwischen den Index-Ereignissen und den nachgewiesenen Episoden (paroxysmalen) Vorhofflimmerns ein mehrmonatiger Abstand.

Dies ist in Abbildung 4 nochmals zusammengefasst:

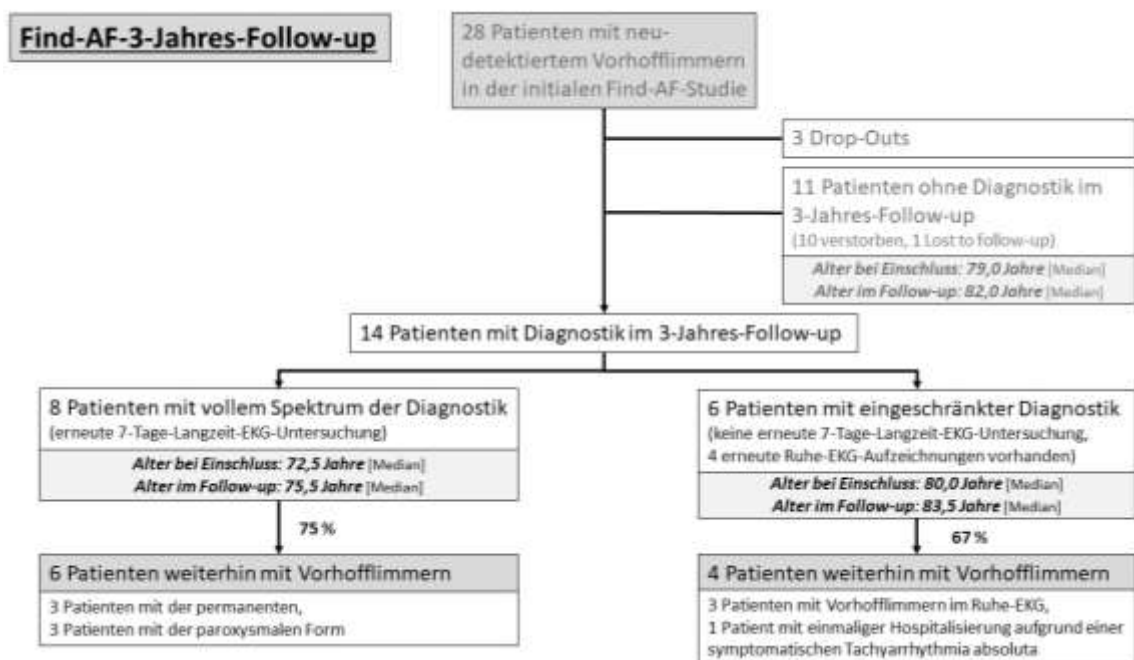


Abbildung 4: Index-Gruppe: Nachweis von Vorhofflimmern im 3-Jahres-Follow-up, Altersverteilung

Zusammenfassend konnten bei zehn von 14 untersuchten Index-Patienten (71 %) Hinweise auf das Fortbestehen von (paroxysmalem) Vorhofflimmern nachgewiesen werden.

3.2.2. Kontrollgruppe

Von den 28 Patienten der Kontrollgruppe nahmen 22 am 3-Jahres-Follow-up teil (79 %), neun hiervon erhielten ein erneutes 7-Tage-Langzeit-EKG (41 %) (s. Abbildung 2). Eine Langzeit-EKG-Untersuchung musste jedoch aufgrund einer hohen Artefaktdichte und nur zwei Stunden Aufzeichnungsdauer aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Insgesamt gingen somit acht Langzeit-EKGs mit in die Auswertung ein.

Bei keinem der Patienten ergaben sich Hinweise auf das Vorliegen eines (paroxysmalen) Vorhofflimmerns.

Dies ist in Abbildung 5 nochmals veranschaulicht:

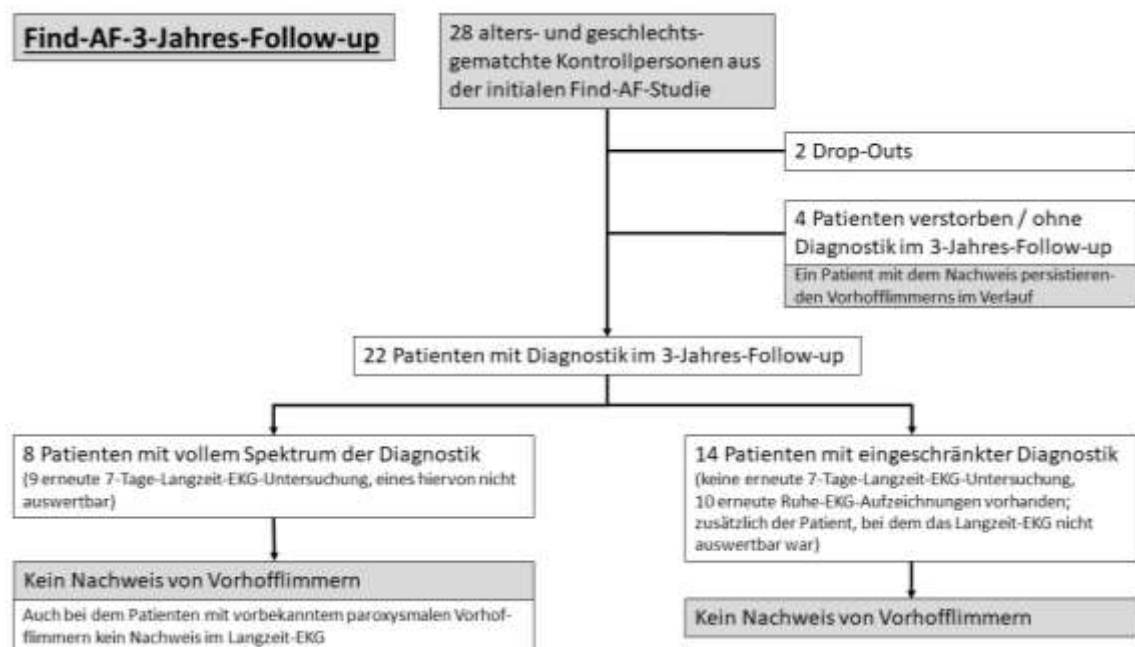


Abbildung 5: Kontrollgruppe: Nachweis von Vorhofflimmern im 3-Jahres-Follow-up

In zwei der acht ausgewerteten Langzeit-EKG-Untersuchungen (25 %) ließ sich eine erhöhte supraventrikuläre ektopie Aktivität feststellen.

Zwei Kontrollpatienten wiesen bereits vor dem initialen Schlaganfall paroxysmales Vorhofflimmern auf, einer davon nahm am 3-Jahres-Follow-up teil und erhielt ein erneutes Langzeit-EKG. In diesem wies jener Patient jedoch kein Vorhofflimmern auf.

Von den 13 Patienten ohne erneute Langzeit-EKG-Diagnostik (59 %) wurde bei fünf Patienten (23 %) während der klinischen Untersuchung ein Ruhe-EKG angefertigt, bei wei-

teren fünf (23 %) war in der Zwischenzeit beim Hausarzt oder während eines stationären Aufenthaltes ein EKG geschrieben worden. In allen vorliegenden EKG-Dokumenten war jeweils ein Sinusrhythmus nachweisbar.

Lediglich bei einem zum Zeitpunkt des Follow-up jedoch bereits verstorbenen Patienten konnte anhand der Durchsicht von Arztbriefen im Verlauf persistierendes Vorhofflimmern nachgewiesen werden.

3.3. Morbidität und Mortalität beider Gruppen im Langzeitverlauf

Die Gesamtmorbidität und -mortalität beider Gruppen im Vergleich sind in Tabelle 8 dargestellt:

Tabelle 8: Index- und Kontrollgruppe im Vergleich: Gesamtmorbidität und -mortalität, Rezidivrate zerebraler Ischämien

Find-AF-3-Jahres-Follow-up			
	INDEX-PATIENTEN	KONTROLLGRUPPE	p-Wert
	(n=24)	(n=25)	
Gesamtmorbidität			
● Mittlere Hospitalisierungsrate	3,0 (72 Ereignisse bei 24 Patienten)	1,8 (44 Ereignisse bei 25 Patienten)	0,072
● Mittlere Hospitalisierungsrate aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse	0,7 (16 Ereignisse bei 24 Patienten)	0,6 (15 Ereignisse bei 25 Patienten)	0,844
● Rezidiv einer zerebralen Ischämie	4* (17%)	5 Ereignisse bei 4 Patienten* (16%)	1,000
- Ischämischer Schlaganfall	3 (13%)	4 (16%)	1,000
- TIA	1 (4%)	1 (4%)	1,000
● Zerebrovaskuläre Revaskularisation	2 (8%)	3 (12%)	1,000
● ACS	2 (8%)	2 (8%)	1,000
● PCI	1 (4%)	0 (0%)	0,490
● ACB-OP	1 (4%)	0 (0%)	0,490
● (Dekompensierte) Herzinsuffizienz	4 Ereignisse bei 3 Patienten (13%)	3 (12%)	1,000
● Periphere Revaskularisation	2 (8%)	2 Ereignisse bei 1 Patienten (4%)	0,609
Gesamtmortalität	(n=28)	(n=28)	
● Mortalität insgesamt	10 (36%)	4 (14%)	0,041
● Kardiovaskuläre Mortalität	2 (7%)	1 (4%)	0,480

* Ohne bzw. unter nicht-adequater oraler Antikoagulation (OAK)

Anmerkung: Die angegebenen Prozentzahlen und die errechneten p-Werte in der exakten Testung nach Fisher sowie in der Log-Rank-Testung beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, nicht auf die Anzahl der Ereignisse, da sonst die Unabhängigkeit der Ereignisse nicht gegeben ist

In der statistischen Testung ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich des Auftretens eines Rezidivereignisses und anderer kardiovaskulärer Ereignisse sowie bezüglich der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität (aufgrund des multiplen Testens und der hierbei erforderlichen Fehlerkorrektur ist auch bzgl.

der Gesamtmortalität bei einem p-Wert von 0,041 kein signifikanter Unterschied anzunehmen).

In der Index-Gruppe waren zehn der 28 Index-Patienten (36 %) zum Zeitpunkt des Follow-up verstorben. Bei zwei Patienten hiervon (20 %) fanden sich Hinweise auf eine kardiovaskuläre Todesursache (plötzlicher Herztod, periphere Embolie), die anderen acht Patienten (80 %) starben eines nichtkardiovaskulären Todes.

Von den 28 geschlechts- und altersgematchten Patienten der Kontrollgruppe waren vier (14 %) zum Zeitpunkt des Follow-up verstorben. Bei den Todesursachen handelte es sich vorrangig um nichtkardiovaskuläre Ereignisse (75 %).

Vier Patienten der Index-Gruppe (17 %) erlitten ein Rezidiv einer zerebralen Ischämie – drei (13 %) einen manifesten ischämischen Schlaganfall, einer (4 %) eine transitorisch-ischämische Attacke. Insgesamt waren zwölf der 14 noch lebenden Index-Patienten (86 %) zum Zeitpunkt des 3-Jahres-Follow-up therapeutisch antikoaguliert. Bei zwei der Patienten mit einem Rezidivereignis wurde jedoch bei Krankenhausaufnahme ein subtherapeutischer Spiegel (INR, *international normalized ratio*) unter bestehender Phenprocoumontherapie nachgewiesen. Bei den anderen beiden Patienten bestand bei der entsprechenden Krankenhausaufnahme keine therapeutische Antikoagulation. Diese war aufgrund eines erhöhten Sturzrisikos abgesetzt und in eine singuläre bzw. duale Thrombozytenaggregationshemmung umgestellt worden.

Aus der Gruppe der Kontrollpatienten erlitten vier Patienten (16 %) eine erneute akute zerebrale Ischämie: Alle vier Patienten (16 %) erlitten einen manifesten ischämischen Schlaganfall und ein Patient (4 %) erlitt zusätzlich eine transitorisch-ischämische Attacke. Als mutmaßliche Ursachen für das wiederholte zerebral-ischämische Ereignis ließen sich eine hochgradige ACI-Stenose, eine aktivierte Gerinnungssituation bei vorliegendem Tumorleiden (Mammakarzinom) und ein ischämisches Akut-Ereignis im Rahmen einer zerebralen Mikroangiopathie nachweisen. Lediglich bei einem Patienten mit vorbekanntem paroxysmalen Vorhofflimmern ohne orale Antikoagulation (Begründung: erhöhtes Sturzrisiko) ist eine kardioembolische Genese anzunehmen.

Von den Kontrollpatienten hatten insgesamt zwei Patienten (7 %) vorbekanntes paroxysmales Vorhofflimmern (d. h. schon vor dem Index-Schlaganfall 2009/2010 bekanntes Vorhofflimmern). Beide waren zum Zeitpunkt des Index-Ereignisses nicht adäquat therapeutisch antikoaguliert gewesen (INR bei der stationären Aufnahme 1,0 und 0,9). Einer

entzog zum 3-Jahres-Follow-up sein Einverständnis (Drop-Out), der andere erlitt oben genannten ischämischen Schlaganfall, war jedoch im Verlauf nie mit (symptomatischem) Vorhofflimmern auffällig gewesen.

Zerebrovaskuläre Revaskularisationen waren bei zwei Index-Patienten (8 %) erfolgt, jeweils als elektiver Eingriff. In der Kontrollgruppe wurden insgesamt drei Patienten (12 %) zerebrovaskulär revaskularisiert – zwei prophylaktisch (8 %), ein Patient (4 %) nach stattgehabtem ischämischen Schlaganfall.

Zu einem akuten Koronarsyndrom war es in der Index-Gruppe bei zwei Patienten (8 %) gekommen. Drei Patienten – einer hiervon zweimal – waren im Verlauf mit dekompensierter Herzinsuffizienz auffällig gewesen (zwei Patienten hiervon entsprachen jenen mit akutem Koronarsyndrom).

In der Kontrollgruppe waren zwei Patienten (8 %) in der Zwischenzeit mit einem akuten Koronarsyndrom vorstellig gewesen, auch hier wurden beide – neben einem anderen Patienten – im weiteren Verlauf aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz hospitalisiert.

Die Hospitalisierungsrate der Index-Patienten im Verlauf der gesamten Studiendauer lag im Mittel bei drei, in der Kontrollgruppe bei 1,8 stationären Aufenthalten pro Patient. Die Rate an Hospitalisierungen aufgrund einer kardiovaskulären Ursache betrug 0,7 in der Index-Gruppe und 0,6 (Hospitalisierungen pro Patient) in der Kontrollgruppe.

8 % der Hospitalisierungen in der Index-Gruppe erfolgten aufgrund symptomatischen Vorhofflimmerns.

3.3.1. Kaplan-Meier-Analysen

Die Wahrscheinlichkeiten für ein ereignisfreies Überleben, also ein Überleben ohne Auftreten eines Rezidivereignisses (ischämischer Schlaganfall (CI), TIA) in beiden Kohorten werden im Folgenden mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt (s. Abbildung 6 und 7).

Aufgetragen sind auf der x-Achse die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses (als Stufe) bzw. bis zur Zensurierung (als Markierung auf einer Geraden) und auf der y-Achse die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben.

Find-AF-3-Jahres-Follow-up

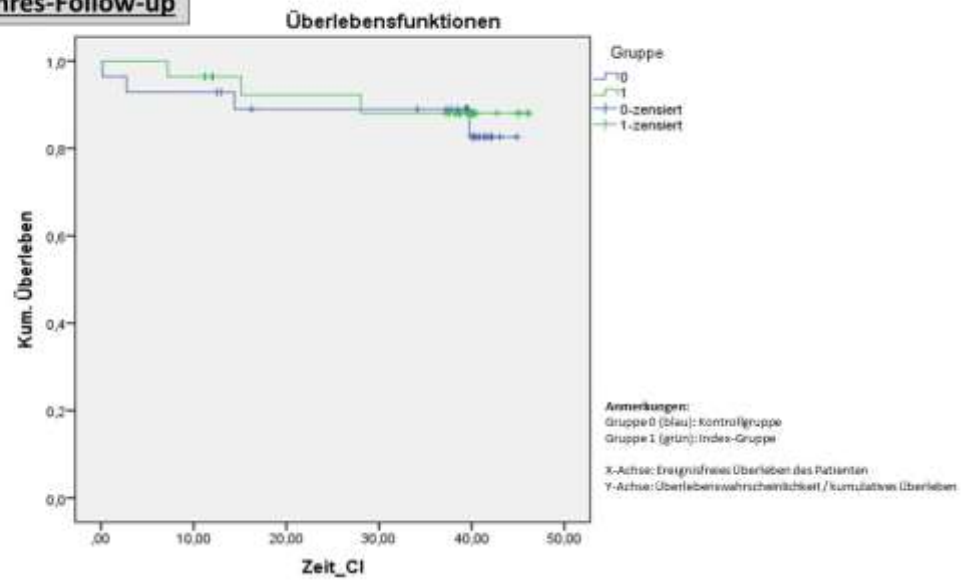


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Auftreten einer erneuten akuten zerebralen Ischämie/einen ischämischen Schlaganfall (CI) im Langzeitverlauf

Find-AF-3-Jahres-Follow-up

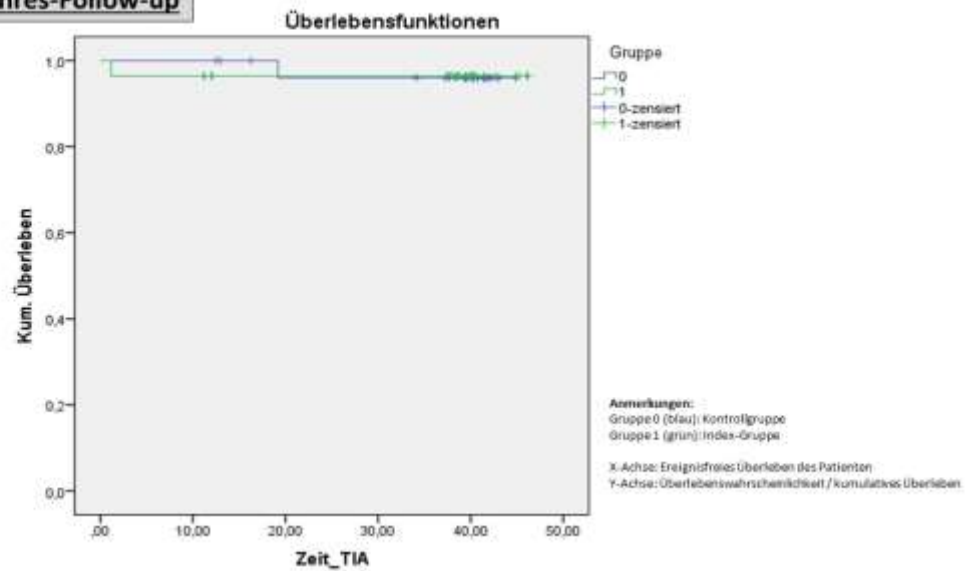


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das Auftreten einer erneuten transitorisch-ischämischen Attacke (TIA) im Langzeitverlauf

3.4. Neurologischer Status

Der neurologische Status der Patienten wurde im gesamten Verlauf mithilfe der Modified Rankin Scale (mRS) erhoben. Abbildung 8 gibt einen Überblick über den neurologischen Status beider Patientengruppen im 3-Jahres-Follow-up:

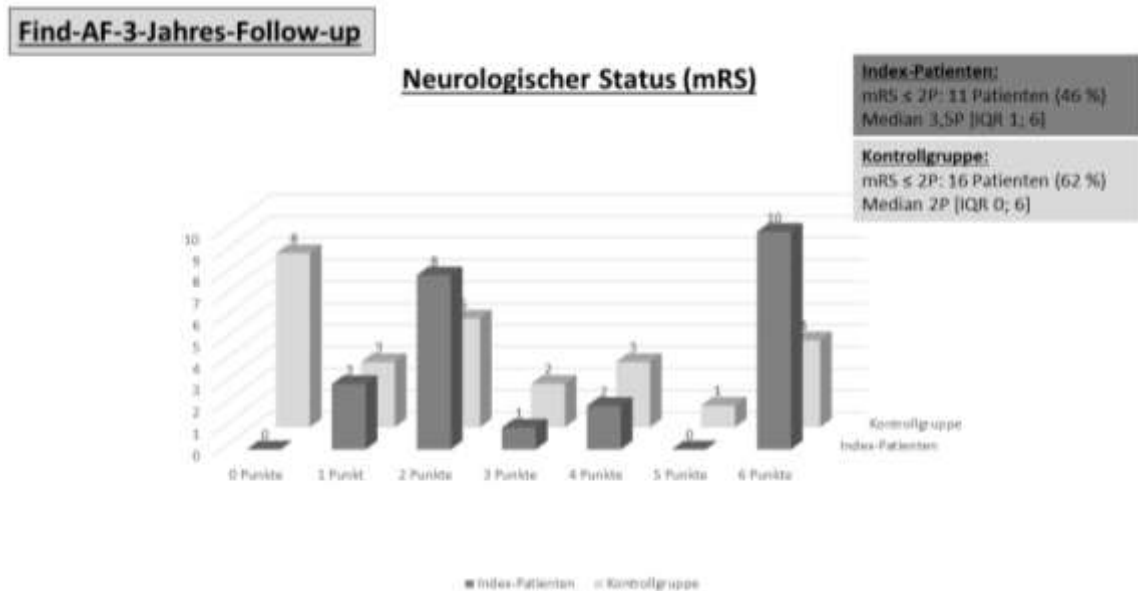


Abbildung 8: Neurologischer Status anhand der Modified Rankin Scale im 3-Jahres-Follow-up - Index- und Kontrollgruppe im Vergleich

Von den Index-Patienten gaben 46 % an, in ihrem alltäglichen Leben leicht eingeschränkt zu sein, ihren Alltag allerdings ohne fremde Hilfe erledigen zu können (mRS \leq 2 Punkte). In der Kontrollgruppe hingegen fühlte sich die Mehrheit der Patienten (62 %) laut eigener Aussage im alltäglichen Leben nur leichtgradig eingeschränkt (mRS \leq 2 Punkte).

Der Median in der Gruppe der Index-Patienten lag bei 3,5 Punkten [IQR 1; 6], was einer mittleren bis mittelschweren Beeinträchtigung gleichkommt, in der Kontrollgruppe lag dieser bei 2 Punkten [IQR 0; 6].

4. Diskussion

4.1. Langzeit-Rezidivrate von Vorhofflimmern im 3-Jahres-Follow-up

Beim überwiegenden Anteil der Index-Patienten war Vorhofflimmern auch im Langzeitverlauf nachweisbar (71 %). Bezogen auf die Index-Patienten, bei denen im Follow-up eine EKG-Diagnostik vorlag bzw. durchgeführt wurde (Ruhe-EKG und/oder Langzeit-EKG), konnte bei 75 % die Persistenz von Vorhofflimmern nachgewiesen werden.

Dies widerspricht den Theorien von CHEN et al. (2014), SPOSATO et al. (2014), GONZÁLEZ TOLEDO et al. (2013), TAGGART et al. (2011), ABOUD et al. (2006), OPPENHEIMER (2006) und NORRIS et al. (1978), die das Auftreten von Vorhofflimmern nach akutem Schlaganfall als temporäres Geschehen im Rahmen der Ischämie entsprechender autonomer Zentren erklären. NORRIS et al. (1978) diskutieren das Auftreten von diversen EKG-Veränderungen und Rhythmusstörungen als Sekundärfolgen des Schlaganfalls (ischämisch und/oder hämorrhagisch), die sich u. a. durch das Eindringen von Neurotransmittern in den Blutkreislauf in Folge der gestörten Blut-Hirn-Schranke erklären lassen, während CHUNG et al. (2001) Vorhofflimmern im Rahmen einer systemischen Entzündungsreaktion durch den nekrotischen Zelluntergang bedingt sehen. Diskutiert wird jedoch auch die Koinzidenz von zerebralen Ereignissen und Rhythmusstörungen auf dem Boden des gemeinsamen atherosklerotischen Pathomechanismus (NORRIS et al. 1978). SCHEITZ et al. (2015), OPPENHEIMER (2006) und ABOUD et al. (2006) sehen hingegen vor allem insuläre Läsionen als proarrhythmogene Zentren.

Nur bei einem kleineren Anteil der Patienten (29 %) ergaben sich keine Hinweise auf die Persistenz paroxysmalen Vorhofflimmerns im Langzeitverlauf. Jedoch ist hinreichend belegt, dass paroxysmales Vorhofflimmern häufig erst durch eine (noch) intensivere Rhythmusdiagnostik detektiert bzw. erstdiagnostiziert werden kann (LARSEN et al. 2015; CHRISTENSEN et al. 2014; GLADSTONE et al. 2014; SANNA et al. 2014; GROND et al. 2013; RITTER et al. 2013; DOLIWA SOBOCINSKI et al. 2012; HARRIS et al. 2012; BINICI et al. 2010; DOUEN et al. 2008; LIAO et al. 2007; WALLMANN et al. 2007). STAHRNBERG et al. (2010) konnten mit den Daten der initialen Find-AF-Studie belegen, dass ein prolongiertes 7-Tage-Langzeit-EKG die Detektionsrate von paroxysmalem Vorhofflimmern im Vergleich zu einer 24-Stunden- oder 48-Stunden-EKG-Überwachung signifikant verbessert. Bezüglich der Dauer des EKG-Monitorings gibt es bislang keine klaren Empfeh-

lungen, SANNA et al. (2014) beschreiben in der CRYSTAL-AF-Studie jedoch Dauern von im Median 84 Tagen.

Es bleibt somit anzunehmen, dass auch bei den Patienten ohne erneuten Vorhofflimmer-Nachweis im Follow-up durch eine intensivere Rhythmusdiagnostik Episoden weiterhin bestehenden paroxysmalen Vorhofflimmerns hätten gefunden werden können.

Bereits in der simplen Ruhe-EKG-Diagnostik bei den sechs Patienten ohne erneute Langzeit-EKG-Untersuchung war Vorhofflimmern in drei von vier vorhandenen Ruhe-EKGs (75 %) weiterhin nachweisbar. Von den anderen beiden Patienten lag keine EKG-Diagnostik vor. Es ist somit nicht auszuschließen, dass sich auch hier möglicherweise Hinweise auf ein Vorhofflimmern ergeben hätten.

Auch die Tatsache, dass die beiden Patienten, die in der Zwischenzeit (zum Teil mehrfach) wegen symptomatischen Vorhofflimmerns hospitalisiert gewesen waren, in der durchgeführten/vorhandenen EKG-Diagnostik jeweils ohne Nachweis eines Vorhofflimmerns blieben, veranschaulicht, dass auch regelmäßig durchgeführte Ruhe-EKGs immer nur eine Momentaufnahme darstellen und keine hohe negativ prädiktive Wertigkeit haben. Einschränkend muss an dieser Stelle genannt werden, dass ein Patient hiervon zum Zeitpunkt des Follow-ups unter rhythmuserhaltender Therapie stand und der fehlende Nachweis von Vorhofflimmern auch Resultat der Antiarrhythmika-Therapie sein kann.

Wenn man die Nachweis-/Persistenzrate von Vorhofflimmern im 3-Jahres-Follow-up bei den Patienten mit vollem Spektrum an Diagnostik (75 %) mit der der Patienten ohne erneute Langzeit-EKG-Diagnostik (67 %) vergleicht und einen Bezug zum medianen Lebensalter der Patienten herstellt (Alter bei Studieneinschluss 80,0 Jahre bei den Patienten mit eingeschränkter Diagnostik versus 72,5 Jahre bei den Patienten mit vollem Spektrum an Diagnostik; s. Abbildung 4), kann zudem davon ausgegangen werden, dass die reelle Persistenzrate von Vorhofflimmern in der älteren Kohorte mit lediglich eingeschränkter Diagnostik im Follow-up höher liegt als die von uns dokumentierten 67 %.

Neben der reinen Persistenz des Vorhofflimmerns ließ sich entsprechend der Daten von WACHTER et al. (2013b), CAMM et al. (2010) und KIRCHHOF et al. (2007) bei allen sechs Index-Patienten mit erneutem Vorhofflimmer-Nachweis im Verlauf auch eine deutliche Tendenz zu prolongierten Vorhofflimmer-Episoden feststellen (s. Tabelle 7).

Anhand der Vorhofflimmer-Daten von Fall 7 (VHF bei Baseline 40 Sekunden, VHF im 3-Jahres-Follow-up 4,3 Stunden) lässt sich zeigen, dass auch sehr kurze Episoden um

einen Schlaganfall detektierten paroxysmalen Vorhofflimmerns für den Langzeitverlauf und damit für therapeutische Entscheidungen relevant zu sein scheinen.

4.2. Langzeit-Morbidität und -Mortalität bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie – ein Vergleich beider Patientengruppen

Wie bereits im Ergebnisteil dargestellt, ergaben sich in der statistischen Testung keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezogen auf Morbidität, das Auftreten von Rezidivereignissen und Mortalität, jedoch lassen sich anhand der Daten einige Tendenzen aufzeigen und somit auch Hypothesen aufstellen. Die geringe Fallzahl und geringe Anzahl an Ereignissen insgesamt sind als ursächlich hierfür zu diskutieren.

Betrachtet man die Mortalität beider Kohorten, zeigt sich, dass in der Index-Gruppe deutlich mehr Patienten zum Zeitpunkt des Follow-up verstorben waren (10 versus 4). Auch die mittlere Anzahl an Hospitalisierungen ist mit rund drei pro Patient fast doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (1,8 pro Patient). Jedoch ließ sich bei den Patienten der Index-Gruppe keine Tendenz einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität im Vergleich zur Kontrollgruppe abgrenzen. Die Vorhofflimmer-/Index-Patienten scheinen somit insgesamt „kränker“ zu sein als die der Kontrollgruppe (STEWART et al. 2002; BENJAMIN et al. 1998).

Beispielsweise ließ sich in der Index-Gruppe eine relativ hohe Rate an Tumorerkrankungen und Malignom-assoziiierter Mortalität feststellen: Insgesamt vier Patienten waren an ihren fortgeschrittenen Tumorleiden verstorben, einer war durch seine Erkrankung stark in seinem alltäglichen Leben eingeschränkt und bei einem Patienten hatte sich kurz vor seinem Tod der Verdacht auf eine Tumorerkrankung ergeben. Im Vergleich hierzu war nur eine Patientin der Kontrollgruppe an einem Tumorleiden verstorben und bei einem weiteren lebenden Patienten bestand der Verdacht auf ein Malignom. Auch wenn ein direkter Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und dem Auftreten von Krebserkrankungen pathophysiologisch unwahrscheinlich erscheint, bleibt zum jetzigen Zeitpunkt offen, ob Vorhofflimmern das Risiko für maligne Erkrankungen indirekt erhöht (CONEN et al. 2016).

Interessanterweise ergibt sich bezüglich der Auftretenshäufigkeit einer erneuten akuten zerebralen Ischämie im Verlauf (manifeste ischämische Schlaganfall und/oder transitorisch-ischämische Attacke) im Vergleich beider Gruppen kein signifikanter Unter-

schied, was vermutlich Resultat einer adäquaten Therapie ist, denn alle Index-Patienten mit einem Rezidiv einer akuten zerebralen Ischämie waren zum Zeitpunkt des Ereignisses nicht adäquat (zwei Patienten) oder gar nicht (zwei Patienten) antikoaguliert. Diese Tatsache legt zum einen eine kardioembolische Genese der jeweiligen Ereignisse nahe und betont zum anderen die Notwendigkeit einer therapeutischen Antikoagulation zur Risikoreduktion.

Bei den Patienten der Kontrollgruppe ist lediglich bei einem Patienten mit vorbekanntem paroxysmalem Vorhofflimmern ebenfalls ohne orale Antikoagulation ein kardioembolisches Geschehen anzunehmen, bei den anderen ließen sich andere Ätiologien für die Rezidivereignisse feststellen.

4.3. Vorhofflimmern als Risikofaktor für das Auftreten rezidivierender thromboembolischer Ereignisse

Dass (nicht adäquat behandeltes) Vorhofflimmern mit einem erhöhten Risiko für das Erleiden kardioembolischer Ereignisse einhergeht, ist hinreichend belegt (u. a. WOLF et al. 1978; 1991) und lässt sich – wie in Kapitel 4.2. beschrieben – auch durch die in dieser Studie gewonnenen Daten bestätigen:

Fünf mutmaßlich kardioembolische zerebral-ischämische Ereignisse (vier manifeste ischämische Schlaganfälle und eine transitorisch-ischämische Attacke) ließen sich im Verlauf bei nicht oder nicht adäquat antikoagulierten Vorhofflimmerpatienten dokumentieren.

Zusammen mit den beiden ischämischen Schlaganfällen bei den zwei Kontrollpatienten mit vorbekanntem paroxysmalem Vorhofflimmern bei Studieneinschluss ergeben sich insgesamt vier manifeste ischämische Schlaganfälle bei Patienten unter Antikoagulation mit Phenprocoumon, bei denen jeweils bei Krankenhausaufnahme ein INR im subtherapeutischen Bereich nachgewiesen werden konnte. So auch konnten GRANGER et al. (2011) in der ARISTOTLE-Studie zeigen, dass Patienten unter Phenprocoumontherapie im Median nur zu circa 66 % im therapeutischen INR-Bereich liegen und somit auch nur zu circa 66 % der Zeit adäquat vor einem thromboembolischen Geschehen geschützt sind (GLADSTONE et al. 2009; HECKMANN et al. 2004).

Diese Daten bestätigen erneut die klinische Relevanz einer adäquaten oralen Antikoagulation bei Patienten mit detektiertem Vorhofflimmern und einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 1 Punkt und legen insbesondere aufgrund der sichereren Wirksamkeit und der geringeren Häufigkeit schwerer Blutungskomplikationen (HOHNLOSER et al. 2017; RUFF et al. 2014; GRANGER et al. 2011) die Empfehlung zur Verwendung eines NOAKs anstelle der Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten nahe, insbesondere wenn es unter Phenprocoumontherapie bereits zu einem kardioembolischen Ereignis gekommen ist (sofern sich bei dem entsprechenden Patienten keine Kontraindikationen für die Verwendung eines NOAKs aufzeigen und/oder valvuläres Vorhofflimmern vorliegt).

4.4. Schlaganfallschwere als Indikator für das Vorliegen paroxysmalen Vorhofflimmerns und die Detektion dessen im Langzeitverlauf

Kardioembolisch bedingte zerebrale Ischämien sind klinisch häufig durch ein ausgeprägteres Bild neurologischer Defizite auffällig und die Patienten sind dadurch häufig mehr in ihrer Lebens-/Alltagsfähigkeit eingeschränkt als durch Schlaganfälle anderer Ätiologien. Diese besondere Schwere (kardio-)embolischer Ereignisse sowie eine (damit verbundene) erhöhte Frühmortalität konnten unter anderem PERERA et al. (2016), KIMURA et al. (2005), MILLER et al. (2005), GRAU et al. (2001), JORGENSEN et al. (1996) und LIN et al. (1996) mit ihren Studiendaten belegen.

Grund hierfür scheint die Tatsache zu sein, dass die hirnversorgenden Arterien ganz plötzlich (somit ohne die Möglichkeit der Ausbildung von Kollateralkreisläufen) und meist auch nicht erst in der terminalen Endstrombahn, sondern eher im Bereich der mittelgroßen Arterien durch den Embolus verschlossen werden. Ob der klassische keilförmige Territorialinfarkt als typisches bildmorphologisches Korrelat embolischer Geschehen zu werten ist, wird derzeit noch kontrovers diskutiert (DIBMANN und VÖLLER 2001; WINTER und HACKE 1998; RINGELSTEIN et al. 1989; BOGOUSSLAVSKY et al. 1988).

Bezogen auf die Schlaganfallschwere und die beiden in dieser Studie untersuchten Kohorten ließen sich drei Jahre nach erfolgter akuter zerebraler Ischämie ebenfalls Unterschiede im Bereich der Einschränkungen des alltäglichen Lebens feststellen: Der mRS in der Index-Gruppe lag im Median bei 3,5 Punkten, in der Kontrollgruppe hingegen bei nur

2 Punkten. Übertragen bedeutet dies einen Unterschied zwischen einer zwar leichtgradig eingeschränkten, aber selbständigen Alltagsfähigkeit der Patienten der Kontrollgruppe (funktionelle Unabhängigkeit) und einem Leben, das ohne fremde Unterstützung nicht möglich ist (bei Patienten der Index-Gruppe).

Einschränkend muss an dieser Stelle jedoch betont werden, dass die festgestellten mRS-Unterschiede zu einem großen Teil auch durch die hohe Mortalitätsrate in der Index-Gruppe verglichen zur Kontrollgruppe bedingt sind.

Eines der wichtigsten Ziele nach stattgehabter akuter zerebraler Ischämie (TIA und/oder ischämischer Schlaganfall) ist – neben der Akuttherapie des Patienten und der Rehabilitation – die möglichst schnelle und genaue Ursachenabklärung des Ereignisses, um adäquat therapieren und Sekundärprophylaxe betreiben zu können (DIENER et al. 2008; DIB-MANN und VÖLLER 2001), wobei auch nach Ursachenfindung des akuten Ereignisses alle relevanten Risikofaktoren optimal behandelt werden sollten.

Es ist somit essentiell, ein auch nur paroxysmal auftretendes Vorhofflimmern als Ursache für das ischämische Ereignis zu detektieren beziehungsweise auszuschließen, insbesondere wenn sich makro- und mikroangiopathische Veränderungen sowie strukturell-kardiale Pathologien als sonst häufigste Ursachen für eine zerebrale Ischämie ausschließen bzw. als unwahrscheinlich erachten lassen.

Jedoch waren im 3-Jahres-Follow-up alle Patienten mit Nachweis von paroxysmalem Vorhofflimmern jeweils nur mit einer einzigen (mehrständigen) Episode im 7-Tage-Langzeit-EKG auffällig. Die Wahrscheinlichkeit, dass genau diese Episode auch in einem 24-Stunden-Langzeit-EKG beziehungsweise im standardmäßig durchgeführten 24- bis 72-Stunden-EKG-Monitoring auf der Stroke Unit hätte detektiert werden können, ist naturgemäß deutlich geringer, was wiederum – entsprechend der von STAHERNBERG et al. (2010) bereits in der initialen Find-AF-Studie gewonnenen Daten – nochmals die therapeutische Wertigkeit einer repetitiven prolongierten EKG-Diagnostik zur Detektion paroxysmalen Vorhofflimmerns insbesondere bei Zustand nach kryptogenem Schlaganfall betonen soll (ggf. unter Hinzuziehung laborchemischer, elektro- und echokardiographischer Marker; WEBER-KRÜGER et al. 2013; WACHTER et al. 2012; 2013a; STAHERNBERG et al. 2011; BINICI et al. 2010; WALLMANN et al. 2003; 2007).

4.5. Schlussfolgerungen und klinische Bedeutung der Studienergebnisse

Im Rahmen der Untersuchungen des Find-AF-3-Jahres-Follow-up ergaben sich vorrangig zwei klinisch relevante Ergebnisse:

Zum einen konnte gezeigt werden, dass sich bezüglich der kardiovaskulären Mortalität beider Gruppen im Langzeitverlauf kein signifikanter Unterschied ergibt und Rezidivereignisse in der Index-Gruppe nur bei inadäquater bzw. fehlender therapeutischer Antikoagulation auftraten, was die Relevanz einer adäquaten Antikoagulation bei Vorhofflimmern zum Schutz vor kardioembolischen Ereignissen betont und zeigt, dass sich hierdurch das Rezidivrisiko (annähernd) auf ein Niveau entsprechend der Nicht-Vorhofflimmerpatienten senken lässt.

Zum anderen konnte das Fortbestehen eines paroxysmalen Vorhofflimmerns bei den untersuchten Patienten zu 71 % belegt werden und auch erneut die Relevanz einer intensiven Rhythmusdiagnostik zur Detektion paroxysmalen Vorhofflimmerns dargelegt werden.

Anhand der Persistenz des Vorhofflimmerns konnte aufgezeigt werden, dass auch kurze Episoden um einen ischämischen Schlaganfall erstmals detektierten Vorhofflimmerns sehr wohl klinische Relevanz haben und nicht nur als neurohumorales/vegetatives Phänomen im Rahmen des Schlaganfalls zu werten sind. Bereits 1979 hatte GOLDSTEIN die Vermutung aufgestellt, dass Vorhofflimmern kausal für die in seiner Studienreihe stattgefundenen Schlaganfälle gewesen war und die Kausalität nicht in entgegengesetzter Richtung besteht, da sich Vorhofflimmern im Gegensatz zu anderen EKG-Veränderungen und Rhythmusereignissen in seinen Auswertungen signifikant häufiger bei den Patienten mit embolischem Geschehen oder kryptogenem Schlaganfall nachweisen ließ.

Auch hätte Vorhofflimmern – glaubt man der Theorie eines temporären Phänomens – im Langzeitverlauf nicht mehr nachweisbar sein oder sich gar progredient darstellen dürfen (STAHRENBERG et al. 2011) und die echokardiographisch häufig nachgewiesene linksatriale Dilatation und Fibrose als chronisch-strukturelle Veränderungen auf dem Boden von Vorhofflimmern (SCHOTTEN et al. 2011) blieben unerklärt.

Zusätzlich wird in jüngster Zeit diskutiert, ob strukturelle Vorhofveränderungen – sogenannte „*atriale Kardiomyopathie*“ – auch unabhängig von dem Vorliegen von Vorhofflimmern beziehungsweise auch bei Vorliegen von Sinusrhythmus thromboembolische

Wirkung haben und somit Auslöser eines kardioembolischen Schlaganfalls sein können und Vorhofflimmer-Episoden gegebenenfalls nur als Surrogatparameter für das Vorliegen einer solchen atrialen Kardiomyopathie zu deuten sind (KAMEL et al. 2015a; 2015b; 2016; HIRSH et al. 2015; MARROUCHE et al. 2014; TAN und ZIMETBAUM 2011). Diesbezüglich ist weiterführende Forschung erforderlich, jedoch würden die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auch diese These stützen.

4.6. Vorzüge und Schwachpunkte der Studie

Für die Untersuchungen im Find-AF-3-Jahres-Follow-up wurde versucht, alle (noch lebenden) Patienten circa drei Jahre nach dem Index-Schlaganfall klinisch nachzuuntersuchen, deren „Krankengeschichte“ seit Studieneinschluss zu erfassen und mittels erneuter 7-Tage-Langzeit-EKG-Untersuchung nach neu- bzw. wiederaufgetretenem Vorhofflimmern zu suchen. Eine derartige Untersuchung über einen solchen Zeitraum und ein solch großes Patientenkollektiv hatte es bislang nicht gegeben.

Bis auf die in Tabelle 6 genannten Ein- und Ausschlusskriterien gab es bei Einschluss in die initiale Studie keine Selektionskriterien, sodass anzunehmen ist, dass das untersuchte Patientenkollektiv ein breites Schlaganfallkollektiv aus der alltäglichen Praxis repräsentiert. Auch wurden im 3-Jahres-Follow-up die bereits vor Beginn der initialen Studie benannten Endpunkte zur Beurteilung der Morbidität und Mortalität verwendet, sodass hier eine einheitliche Erfassung gewährleistet ist.

Neben diesen Vorzügen sind jedoch auch die Schwachpunkte der Studie zu nennen:

Bezogen auf die Fall-Kontroll-Studie mit insgesamt 56 eingeschlossenen Patienten ist die Aussagekraft der Daten aufgrund der geringen Fallzahl an sich, der hohen Anzahl in der Zwischenzeit verstorbener Patienten und der geringen Anzahl klinischer Untersuchungen und durchgeführter Langzeit-EKG-Untersuchungen eingeschränkt.

Weiterhin ist auch die Möglichkeit einer Verzerrung der Studiendaten zu bedenken. Hierbei sind insbesondere drei mögliche systematische Fehlerquellen zu berücksichtigen: Selektionsfehler u. a. bei der Auswahl der Kontrollpatienten (das Matching der Kontrollpatienten erfolgte zwar nach dem Zufallsprinzip, eine Verblindung der Untersuchung (gegenüber dem Untersucher) fand jedoch nicht statt), Informationsfehler aufgrund möglicherweise inkompletter Datenerhebung (fehlende Arztbriefe, eingeschränkte/fehler-

hafte Auskunft durch Patienten/Angehörige/Hausärzte) sowie komplettierend zu nennen ein *Observer-Bias* (bewusste oder unbewusste Anpassung von Beobachtungen an zu erwartende Ergebnisse), vor allem bei der klinischen Untersuchung und Erhebung des NIH-SS und des mRS.

Insgesamt konnten anhand der Studiendaten – wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben – einige wichtige Hypothesen generiert werden, die zum Teil bereits vorhandene Studiendaten bestätigen bzw. weiterführende Tendenzen aufzeigen. Zur Validierung der gewonnenen Ergebnisse ist allerdings eine Überprüfung in einem Setting mit einem größeren Patientenkollektiv zu empfehlen.

5. Zusammenfassung

Die akute zerebrale Ischämie gilt als zweithäufigste Todesursache weltweit und als Hauptursache für eine lang bestehende bzw. bleibende Invalidität. Vorhofflimmer-assoziierte zerebrale Ischämien sind im Vergleich zu denen anderer Ätiologie mit einem hohen Rezidivrisiko verbunden. Das Thromboembolierisiko lässt sich jedoch mittels einer adäquaten Antikoagulation auf ein Minimum reduzieren, weshalb die Einleitung einer solchen als hocheffektive Therapie angesehen werden kann. Demnach stellt die Detektion von (paroxysmale) Vorhofflimmern, wenn auch durch die häufig stummen und kurzen Episoden mit Schwierigkeiten verbunden, die Grundlage für eine adäquate Primär- und Sekundärprävention kardioembolischer Ereignisse dar.

In dieser Arbeit wurde die Langzeitrezidivrate von (paroxysmale) Vorhofflimmern bei 281 Patienten mit akuter zerebraler Ischämie über einen Zeitraum von circa drei Jahren untersucht sowie die Gesamtmorbidität und -mortalität zwischen Patienten mit akuter zerebraler Ischämie mit und ohne nachgewiesenes Vorhofflimmern verglichen. Hierfür wurden die Patienten circa drei Jahre nach stattgehabter TIA bzw. ischämischem Schlaganfall nachuntersucht und deren Krankheitsanamnese seit dem Index-Ereignis erhoben.

Die elektrokardiographisch gewonnenen Daten belegen nicht nur die Persistenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit im Rahmen einer akuten zerebralen Ischämie erstdiagnostiziertem Vorhofflimmern, sondern zeigen auch eine deutliche Tendenz zur zeitlichen Progredienz im Verlauf auf. Hieraus lässt sich ableiten, dass um einen Schlaganfall erst-

mals detektiertes Vorhofflimmern auch für den Langzeitverlauf relevant ist und nicht nur im Rahmen bzw. als Folge des Akutgeschehens gesehen werden darf und dass bei diesen Patienten folglich eine dauerhafte orale Antikoagulation als sehr empfehlenswert erscheint.

Im Vergleich von 24 Vorhofflimmerpatienten (Index-Patienten) mit 25 alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpersonen konnte eine höhere Gesamtmortalität, nicht aber eine höhere kardiovaskuläre Mortalität der Vorhofflimmerpatienten ausgemacht werden. Bei kleinen Fallzahlen zeigten sich tendenziell mehr Hospitalisierungen bei den Index-Patienten, während die Rezidivraten für zerebrale Ischämien vergleichbar waren. Allerdings konnte bei einem signifikant höheren Prozentsatz der Index-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpatienten nach drei Jahren (weiter) Vorhofflimmern nachgewiesen werden, was nochmals die Relevanz der nach dem initialen Schlaganfall detektierten Vorhofflimmer-Episoden für die Persistenz der Erkrankung belegt.

6. Anhang

MATCHING im 3-Jahres-Follow-up					
INDEX-PATIENTEN ♀			KONTROLLGRUPPE ♀		
	Alter *	Art des Follow-up		Alter *	Art des Follow-up
Index W01	55 / 58 J.	Telefon	Kontrolle W01	56 / 59 J.	Klin. Untersuchung
Index W02	64 / 67 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG	Kontrolle W02	64 / 67 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG
Index W03	65 / 68 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG	Kontrolle W03	66 / 69 J.	Klin. Untersuchung
Index W04	71 / 74 J.	Verstorben	Kontrolle W04	70 / 74 J.	Telefon
Index W05	74 / 77 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG	Kontrolle W05	74 / 77 J.	Klin. Untersuchung
Index W06	76 / 80 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG	Kontrolle W06	74 / 77 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG
Index W07	79 / 83 J.	Telefon	Kontrolle W07	79 / 82 J.	Telefon
Index W08	82 / 85 J.	Verstorben	Kontrolle W08	80 / 84 J.	Verstorben**
Index W09	84 / 86 J.	Kein Einverständnis	Kontrolle W09	82 / 85 J.	Telefon
Index W10	85 / 89 J.	Telefon	Kontrolle W10	85 / 88 J.	Klin. Untersuchung
Index W11	86 / 90 J.	Verstorben	Kontrolle W11	86 / 89 J.	Telefon
Index W12	88 / 91 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG	Kontrolle W12	86 / 90 J.	Verstorben
INDEX-PATIENTEN ♂			KONTROLLGRUPPE ♂		
	Alter *	Art des Follow-up		Alter *	Art des Follow-up
Index M01	41 / 45 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG	Kontrolle M01	40 / 44 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG
Index M02	56 / 60 J.	Lost-to-Follow	Kontrolle M02	56 / 60 J.	Klin. Untersuchung
Index M03	67 / 71 J.	Verstorben	Kontrolle M03	67 / 71 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG
Index M04	70 / 74 J.	Verstorben	Kontrolle M04	70 / 73 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG
Index M05	71 / 74 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG	Kontrolle M05	71 / 74 J.	Klin. Untersuchung
Index M06	76 / 79 J.	Verstorben	Kontrolle M06	76 / 80 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG
Index M07	77 / 80 J.	Telefon	Kontrolle M07	77 / 80 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG
Index M08	79 / 82 J.	Verstorben	Kontrolle M08	79 / 83 J.	Verstorben
Index M09	80 / 83 J.	Verstorben	Kontrolle M09	79 / 82 J.	Kein Einverständnis
Index M10	81 / 84 J.	Telefon	Kontrolle M10	79 / 82 J.	Kein Einverständnis
Index M11	81 / 84 J.	Kein Einverständnis	Kontrolle M11	80 / 83 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG
Index M12	81 / 84 J.	Klin. Untersuchung	Kontrolle M12	83 / 86 J.	Telefon
Index M13	85 / 88 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG	Kontrolle M13	85 / 88 J.	Klin. Untersuchung
Index M14	88 / 91 J.	Verstorben	Kontrolle M14	85 / 89 J.	Telefon
Index M15	89 / 93 J.	Verstorben	Kontrolle M15	85 / 88 J.	Klin. Unters. + LZ-EKG***
Index M16	93 / 96 J.	Kein Einverständnis	Kontrolle M16	87 / 90 J.	Verstorben

LZ-EKG: Langzeit EKG Untersuchung

*Alter bei Studienabschluss / im 3-Jahres-Follow-up

** limitierte Auskunft durch Angehörige

*** LZ-EKG nicht auswertbar

BASISCHARAKTERISTIKA INDEX-PATIENTEN I	Vitalstatus (L=lebend, T=verstorben)	Todesursache, wenn verstorben (1=kardiovaskulär, 0=andere Ursache)	Datum Index-Ereignis	Datum Follow-up	Time to Follow-up (Anzahl Jahre, Monate)	ED (Erstdiagnose) VHF (1=initiales 7d-LZ-EKG, 2=während des initialen stationären Aufenthaltes)	VHF im Follow-up 12-Kanal-EKG u./o. LZ-EKG (1=ja, 0=nein)	Index-Ereignis (1=ischämischer Schlaganfall, 0=TIA)	Anzahl kardiovaskuläre Ereignisse (1=zerebrale Ischämie, 2=TIA, 3=zerebrovask. Revaskularisation, 4=ACS, 5=PCI, 6=ACB, 7=Herzinsuffizienz, 8=periphere Revaskularisation)	Anzahl der Ereignisse / Hospitalisierungen insgesamt	Anzahl der Hospitalisierungen wegen VHF	Orale Antikoagulation mit Phenprocoumon (1=ja, 0=nein)	Antiarrhythmischer Therapie (1=ja, 0=nein)	Frequenzstabilisierung mit Digitalisglykosiden (1=ja, 0=nein)	Thrombozytenaggregationshemmung (0=keine, 1=ASS, 2=Clopidogrel, 3=ASS+Dipyridamol)	mRS (Modified Rankin Scale)	NIH-SS (National Institutes of Health Stroke Scale)	Herzrhythmus bei der klin. Untersuchung (1=SR, 2=VHF)	VHF im 7d-LZ-EKG (1=ja, 0=nein)	Permanentes vs. paroxysmales VHF (1000=permanent, x Std.=paroxysmal)	Anzahl der SVES/d (bei vorliegendem Sinusrhythmus) [SVES: supraventrikuläre Extrasystolen]	Max. Schläge atrialer Salven (b. vorliegendem Sinusrhythmus)	Pausen (Dauer in Sec.)	
<u>Klinische Untersuchung + LZ-EKG</u>																								
Index M01	L		05/09	03/13	3, 10	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	2	3	2	1	1000			2,69	
Index W05	L		06/09	10/12	3, 4	1	0	1	0	7	5	1	1	0	0	2	1	1	0		14-49	0	0	
Index W06	L		07/09	04/13	3, 9	1, 2	1	1	0	0	0	1	0	0	0	2	1	2	1	1000			2,3	
Index W12	L		08/09	10/12	3, 2	1	1	1	1 (1)	2	0	1	0	0	0	1	1	1	1	5	200	5	0	
Index W02	L		09/09	10/12	3, 1	1, 2	0	1	0	2	0	1	1	0	0	1	0	1	0		19-47	0	0	
Index W03	L		11/09	03/13	3, 4	1	1	1	0	2	0	1	0	0	0	2	2	2	1	1000			2,9	
Index M05	L		12/09	04/13	3, 4	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	2	2	1	1	4,2		14-16	23	0
Index M13	L		02/10	03/13	3, 1	1	0	1	1 (2)	1	0	0	0	0	1	3	6	1	0		123-974	11	0	
<u>Klinische Untersuchung ohne LZ-EKG</u>																								
Index M12	L		01/10	04/13	3, 3	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	2	1	1						
<u>Telefon-Follow-Up</u>																								
Index W07	L		04/09	11/12	3, 7	1	(1)	1	0	1	0	1	0	0	0	4								
Index M10	L		05/09	09/12	3, 4	1	(1)	1	0	2	0	0	0	0	1, 2	4								
Index W10	L		06/09	03/13	3, 9	2	(1)	1	2 (4, 7)	3	0	1	0	0	0	2								
Index W01	L		08/09	10/12	3, 2	1, 2	-	1	0	1	1	1	0	0	0	2								
Index M07	L		10/09	12/12	3, 2	1	-	1	1 (3)	2	0	1	1	0	0	1								

BASISCHARAKTERISTIKA INDEX-PATIENTEN II																							
	Vitalstatus (L=lebend, T=verstorben)	Todesursache, wenn verstorben (1=kardiovaskulär, 0=andere Ursache)	Datum Index-Ereignis	Datum Follow-up	Time to Follow-up (Anzahl Jahre, Monate)	ED VHF (1=initiales 7d-LZ-EKG, 2=während des initialen stationären Aufenthaltes)	VHF im Follow-up 12-Kanal-EKG u./o. LZ-EKG (1=ja, 0=nein)	Index-Ereignis (1=ischämischer Schlaganfall, 0=TIA)	Anzahl kardiovaskuläre Ereignisse (1=zerebrale Ischämie, 2=TIA, 3=zerebrovask. Revaskularisation, 4=ACS, 5=PCI, 6=ACB, 7=Herzinsuffizienz, 8=periphere Revaskularisation)	Anzahl der Ereignisse / Hospitalisierungen insgesamt	Anzahl der Hospitalisierungen wegen VHF	Orale Antikoagulation mit Phenprocoumon (1=ja, 0=nein)	Antiarrhythmischer Therapie (1=ja, 0=nein)	Frequenzstabilisierung mit Digitalisglykosiden (1=ja, 0=nein)	Thrombozytenaggregationshemmung (0=keine, 1=ASS, 2=Clopidogrel, 3=ASS+Dipyridamol)	mRS (Modified Rankin Scale)	NIH-SS (National Institutes of Health Stroke Scale)	Herzrhythmus bei der klin. Untersuchung (1=SR, 2=VHF)	VHF im 7d-LZ-EKG (1=ja, 0=nein)	Permanentes vs. paroxysmales VHF (1000=permanent, x Std.=paroxysmal)	Anzahl der SVES/d (bei vorliegendem Sinusrhythmus)	Max. Schläge atrialer Salven (b. vorliegendem Sinusrhythmus)	Pausen (Dauer in Sec.)
<u>Verstorben</u>																							
Index M14	T	1	04/09	09/12	3, 5	1	1	2 (1, 8)	3	0						6							
Index M03	T	0	05/09	09/12	3, 4	1	1	0	1	0						6							
Index M15	T	1	06/09	09/12	3, 3	1	1	0	4	0						6							
Index M09	T	0	06/09	10/12	3, 5	1	1	0	4	0						6							
Index M06	T	0	06/09	10/12	3, 4	1	1	0	7	0						6							
Index W04	T	0	07/09	10/12	3, 3	1	1	0	5	0						6							
Index W08	T	0	08/09	10/12	3, 2	1	1	0	1	0						6							
Index W11	T	0	08/09	06/13	3, 10	1	1	0	4	0						6							
Index M08	T	0	08/09	10/12	3, 2	1, 2	1	3 (1, 7, 8)	9	0						6							
Index M04	T	0	09/09	12/12	3, 3	1	1	6 (3, 4, 5, 6, 7, 7)	10	0						6							
<u>Einverständnis zurückgezogen</u>																							
Index M16	L		08/09	02/13	3, 4	1	1																
Index M11	L		09/09	12/12	3, 3	1, 2	1																
Index W09	L		11/09	12/12	3, 1	1	1																
<u>Lost-To-Follow-Up</u>																							
Index M02			10/09	02/13	3, 4	1	1																

BASISCHARAKTERISTIKA KONTROLLGRUPPE I	Vitalstatus (L=lebend, T=verstorben)	Todesursache, wenn verstorben (1=kardiovaskulär, 0=andere Ursache)	Datum Index-Ereignis	Datum Follow-up	Time to Follow-up (Anzahl Jahre, Monate)	VHF (0=kein VHF bekannt, 1=vor Index-Schlaganfall, 2=im weiteren Verlauf)	VHF im Follow-up 12-Kanal-EKG u./o. LZ-EKG (1=ja, 0=nein)	Index-Ereignis (1=ischämischer Schlaganfall, 0=TIA, 2=andere)	Anzahl kardiovaskuläre Ereignisse (1=zerebrale Ischämie, 2=TIA, 3=zerebrovask. Revaskularisation, 4=ACS, 5=PCI, 6=ACB, 7=Herzinsuffizienz, 8=periphere Revaskularisation)	Anzahl der Ereignisse / Hospitalisierungen insgesamt	Anzahl der Hospitalisierungen wegen VHF	Orale Antikoagulation mit Phenprocoumon (1=ja, 0=nein)	Antiarrhythmischer Therapie (1=ja, 0=nein)	Frequenzstabilisierung mit Digitalisglykosiden (1=ja, 0=nein)	Thrombozytenaggregationshemmung (0=keine, 1=ASS, 2=Clopidogrel, 3=ASS+Dipyridamol)	mRS (Modified Rankin Scale)	NIH-SS (National Institutes of Health Stroke Scale)	Herzrhythmus bei der klin. Untersuchung (1=SR, 2=VHF)	VHF im 7d-LZ-EKG (1=ja, 0=nein)	Permanentes vs. paroxysmales VHF (1000=permanent, x Std.=paroxysmal)	Anzahl der SVES/d (bei vorliegendem Sinusrhythmus)	Max. Schläge atrialer Salven (b. vorliegendem Sinusrhythmus)	Pausen (Dauer in Sec.)
Klinische Untersuchung + LZ-EKG																							
Kontrolle M03	L		04/09	09/12	3, 5	0	0	1	0	2	0				1	1	0	1	0		7-15	0	0
Kontrolle M11 (Hausbesuch)	L		05/09	10/12	3, 5	1	0	1	3 (1, 4, 7)	5	0				2	4	4		0		18-32	0	0
Kontrolle M01	L		06/09	10/12	3, 4	0	0	1	0	1	0				3	1	0	1	0		8	0	0
Kontrolle W06	L		06/09	10/12	3, 4	0	0	1	2 (1, 2)	5	0				1, 2	2	1	1	0		35-62	11	0
Kontrolle M04	L		08/09	10/12	3, 2	0	0	1	0	0	0				2	0	0	1	0		2000-5000	10	2,3
Kontrolle M07	L		08/09	10/12	3, 2	0	0	1	3 (3, 8, 8)	6	0				1	2	1	1	0		6-54	8	0
Kontrolle M06	L		09/09	03/13	3, 6	0	0	0	0	0	0				1	1	0	1	0		600-1600	21	2,53
Kontrolle W02	L		12/09	04/13	3, 4	0	0	1	0	2	0				1	0	0	1	0		12-14	8	0
Kontrolle M15 (LZ-EKG nicht auswertbar!)	L		12/09	03/13	3, 3	0	0	1	1 (3)	3	0				1, 2	4	2	1					
Klinische Untersuchung ohne LZ-EKG																							
Kontrolle W01	L		05/09	10/12	3, 5	0	0	1	0	1	0				1	0	0	1					
Kontrolle M05	L		06/09	11/12	3, 5	0	0	1	0	0	0				3	2	2	1					
Kontrolle W05	L		06/09	10/12	3, 4	0	0	1	0	0	0				3	0	0	1					
Kontrolle M02	L		07/09	11/12	3, 4	0	0	1	0	0	0				1	0	0	1					
Kontrolle M13 (Hausbesuch)	L		09/09	03/13	3, 6	0		1	0	0	0				1	3	0						
Kontrolle W10 (Hausbesuch)	L		10/09	04/13	3, 6	0		1	0	1	0				1	4	5						
Kontrolle W03	L		01/10	05/13	3, 4	0	0	1	0	0	0				1	0	0	1					

BASISCHARAKTERISTIKA KONTROLLGRUPPE II																								
	Vitalstatus (L=lebend, T=verstorben)	Todesursache, wenn verstorben (1=kardiovaskulär, 0=andere Ursache)	Datum Index-Ereignis	Datum Follow-up	Time to Follow-up (Anzahl Jahre, Monate)	VHF (0=kein VHF bekannt, 1=vor Index-Schlaganfall, 2=im weiteren Verlauf)	VHF im Follow-up 12-Kanal-EKG u./o. LZ-EKG (1=ja, 0=nein)	Index-Ereignis (1=ischämischer Schlaganfall, 0=TIA, 2=andere)	Anzahl kardiovaskuläre Ereignisse (1=zerebrale Ischämie, 2=TIA, 3=zerebrovask. Revaskularisation, 4=ACS, 5=PCI, 6=ACB, 7=Herzinsuffizienz, 8=periphere Revaskularisation)	Anzahl der Ereignisse / Hospitalisierungen insgesamt	Anzahl der Hospitalisierungen wegen VHF	Orale Antikoagulation mit Phenprocoumon (1=ja, 0=nein)	Antiarrhythmischer Therapie (1=ja, 0=nein)	Frequenzstabilisierung mit Digitalisglykosiden (1=ja, 0=nein)	Thrombozytenaggregationshemmung (0=keine, 1=ASS, 2=Clopidogrel, 3=ASS+Dipyridamol)	mRS (Modified Rankin Scale)	NIH-SS (National Institutes of Health Stroke Scale)	Herzrhythmus bei der klin. Untersuchung (1=SR, 2=VHF)	VHF im 7d-LZ-EKG (1=ja, 0=nein)	Permanentes vs. paroxysmales VHF (1000=permanent, x Std.=paroxysmal)	Anzahl der SVES/d (bei vorliegendem Sinusrhythmus)	Max. Schläge atrialer Salven (b. vorliegendem Sinusrhythmus)	Pausen (Dauer in Sec.)	
<u>Telefon-Follow-Up</u>																								
Kontrolle M12	L		04/09	10/12	3, 6	0	1	2 (1, 3)	6		0				1	5								
Kontrolle W09	L		06/09	10/12	3, 4	0	1	1 (7)	2		1				0	3								
Kontrolle W11	L		06/09	03/13	3, 9	0	1	0	0		0				0	2								
Kontrolle W07 (*Index war epilept. Anfall)	L		10/09	03/13	3, 5	0	2*	0	0		0				1	0								
Kontrolle M14	L		12/09	03/13	3, 3	0	1	0	0		0				2	0								
Kontrolle W04	L		02/10	03/13	3, 1	0	1	0	1		0				1	2								
<u>Verstorben</u>																								
Kontrolle W08 (limitierte Auskunft durch Angehörige)	T	0	06/09	12/12	3, 6	0	1									6								
Kontrolle W12	T	0	07/09	02/13	3, 7	0	1	1 (1)	3							6								
Kontrolle M08	T	1	09/09	04/13	3, 7	2	0	2 (4, 7)	4							6								
Kontrolle M16	T	0	02/10	12/12	2, 10	0	1	0	2							6								
<u>Einverständnis zurückgezogen</u>																								
Kontrolle M10	L		09/09	02/13	3, 5		1																	
Kontrolle M09	L		11/09	12/12	3, 1	1	1																	

7. Literaturverzeichnis

Abboud H, Berroir S, Labreuche J, Orjuela K, Amarenco P (2006): Insular involvement in brain infarction increases risk for cardiac arrhythmia and death. *Ann Neurol* 59, 691–699

Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE (1993): 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* 24, 35–41

Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002): Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324, 71–86

Appelros P, Terént A (2004): Characteristics of the National Institute of Health Stroke Scale: results from a population-based stroke cohort at baseline and after one year. *Cerebrovasc Dis* 17, 21–27

Astrup J, Siesjo BK, Symon L (1981): Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 12, 723–725

Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL et al. (1998): Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 339, 1415–1425

Bates BE, Xie D, Kwong PL, Kurichi JE, Ripley DC, Stineman MG (2014): One-year all-cause mortality after stroke. A prediction model. *PM R* 6, 473–483

Beinart R, Heist EK, Newell JB, Holmvang G, Ruskin JN, Mansour M (2011): Left Atrial Appendage Dimensions Predict the Risk of Stroke/TIA in Patients With Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22, 10–15

Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D (1998): Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 98, 946–952

Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH et al. (2015): A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372, 11–20

Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Køber L, Sajadieh A (2010): Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 121, 1904–1911

Blackshear JL, Odell JA (1996): Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 61, 755–759

- Bogousslavsky J, van Melle G, Regli F (1988): The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 19, 1083–1092
- Bonita R (1992): Epidemiology of stroke. *Lancet* 339, 342–344
- Born G, Patrono C (2006): Antiplatelet drugs. *Br J Pharmacol* 147, 241–251
- Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F (2016): Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE). A randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 15, 1138–1147
- Bratina P, Rapp K, Barch C, Kongable G, Donnarumma R, Spilker J, Daley S, Braimah J, Sailor S (1997): Pathophysiology and mechanisms of acute ischemic stroke. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. *J Neurosci Nurs* 29, 356–360
- Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V et al. (1989): Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20, 864–870
- Burchfield CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K (1994): Glucose Intolerance and 22-year Stroke Incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 25, 951–957
- Busch MA, Heuschmann P, Wiedmann S (2012): Recent changes in stroke mortality trends in Germany. *Eur J Epidemiol* 27, 69–70
- Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gosswald A (2013): Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56, 656–660
- Cai H, Li Z, Goette A, Mera F, Honeycutt C, Feterik K, Wilcox JN, Dudley SC, Harrison DG, Langberg JJ (2002): Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation. Potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation* 106, 2854–2858
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B et al. (2010): Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31, 2369–2429
- Camm AJ, Lip GYH, de Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P (2012): 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 33, 2719–2747

Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ et al. (2015): Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372, 1009–1018

CAPRIE Steering Committee (1996): A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 348, 1329–1339

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009): Prevalence and most common causes of disability among adults--United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58, 421–426

Charitos EI, Ziegler PD, Stierle U, Robinson DR, Graf B, Sievers HH, Hanke T (2014): How often should we monitor for reliable detection of atrial fibrillation recurrence? Efficiency considerations and implications for study design. *PLoS One* 9, e89022

Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S (2014): Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. Pathophysiology and therapy. *Circ Res* 114, 1500–1515

Christensen LM, Krieger DW, Hojberg S, Pedersen OD, Karlsen FM, Jacobsen MD, Worck R, Nielsen H, Aegidius K, Jeppesen LL et al. (2014): Paroxysmal atrial fibrillation occurs often in cryptogenic ischaemic stroke. Final results from the SURPRISE study. *Eur J Neurol* 21, 884–889

Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr., Zheng ZJ et al. (2014): Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 129, 837–847

Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A et al. (2001): C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. Inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 104, 2886–2891

Coca A, Messerli FH, Benetos A, Zhou Q, Champion A, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ (2008): Predicting stroke risk in hypertensive patients with coronary artery disease: a report from the INVEST. *Stroke* 39, 343–348

Conen D, Wong JA, Sandhu RK, Cook NR, Lee IM, Buring JE, Albert CM (2016): Risk of Malignant Cancer Among Women With New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol* 1, 389–396

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J et al. (2009): Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361, 1139–1151

Coutts SB, Wein TH, Lindsay MP, Buck B, Cote R, Ellis P, Foley N, Hill MD, Jaspers S, Jin AY et al. (2015): Canadian Stroke Best Practice Recommendations. Secondary prevention of stroke guidelines, update 2014. *Int J Stroke* 10, 282–291

- Cruickshank JM, Neil-Dwyer G, Dorrance DE, Hayes Y, Patel S (1989): Acute effects of smoking on blood pressure and cerebral blood flow. *J Hum Hypertens* 3, 442–449
- Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AGG, Lip GYH, Ageno W (2012): Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 126, 2381–2391
- Dereix L, Cho TH (2017): Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *Rev Neurol (Paris)* 173, 106–113
- DGN (2015): Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015 – Rekanalisierende Therapie (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie). S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall>; abgerufen am 15.01.2020
- Di Carlo A, Lamassa M, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Wolfe CDA, Tilling K, Ebrahim S, Inzitari D (1999): Stroke in the Very Old. Clinical Presentation and Determinants of 3-Month Functional Outcome: A European Perspective. European BIOMED Study of Stroke Care Group. *Stroke* 30, 2313–2319
- Diener HC, Ringleb PA, Savi P (2005): Clopidogrel for the secondary prevention of stroke. *Expert Opin Pharmacother* 6, 755–764
- Diener HC, Aichner F, Bode C, Böhm M, Eckstein HH, Einhäupl K, Endres M, Franklin B, Forsting F, Gesenhues S: Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft Neurologie (DGN) gemeinsam mit der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG). In: Diener HC, Putzki N (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008, 1-42
- Dietl M, Pohle R, Weingartner M, Polgar R, Grassel E, Schwab S, Kolominsky-Rabas PL (2009): Schlaganfallursache und Pflegebedürftigkeit im Langzeitverlauf. *Fortschr Neurol Psychiatr* 77, 714–719
- Dißmann R, Völler H (2001): Echokardiographie bei Patienten mit zerebraler Ischämie. *Dtsch Arztebl Int* 98, A 1054–1058
- Doliwa Sobocinski P, Anggårdh Rooth E, Frykman Kull V, von Arbin M, Wallén H, Rosenqvist M (2012): Improved screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace* 14, 1112–1116
- Douen AG, Pageau N, Medic S (2008): Serial electrocardiographic assessments significantly improve detection of atrial fibrillation 2.6-fold in patients with acute stroke. *Stroke* 39, 480–482

- Dussault C, Toeg H, Nathan M, Wang ZJ, Roux JF, Secemsky E (2015): Electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack. Systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 8, 263–269
- EAFIT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group (1993): Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 342, 1255–1262
- Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, Buchan AM, Barnett HJ (2004): Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ* 170, 1105–1109
- Eyding J, Weimar C, Brassel F, Kitzrow M, Krogias C, Rudel G, Weber R, Weber W, Busch E (2012): Das „Neurovaskuläre Netz Ruhr“. *Akt Neurol* 39, 404–411
- Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP (1994): Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation. Evidence for "atrial stunning" as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 23, 307–316
- Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V (2009): Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies. A systematic review. *Lancet Neurol* 8, 355–369
- Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N et al. (2004): Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 25, 1385–1394
- Fitzmaurice DA, Hobbs FDR, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, Raftery JP, Bryan S, Davies M, Lip GYH et al. (2007): Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 335, 383
- Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R, Mickel M, Barrell P (2005): Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 149, 657–663
- Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T (2008): The projected burden of stroke in the German federal state of Hesse up to the year 2050. *Dtsch Arztebl Int* 105, 467–473
- Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A (1997): Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 96, 1180–1184

Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN et al. (2011): Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42, 227–276

Giles MF, Rothwell PM (2007): Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 6, 1063–1072

Giles MF, Rothwell PM (2009): Transient ischaemic attack: clinical relevance, risk prediction and urgency of secondary prevention. *Curr Opin Neurol* 22, 46–53

Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, Silver FL, Kapral MK (2009): Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 40, 235–240

Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Côté R et al. (2014): Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 370, 2467–2477

Goldstein DS (1979): The electrocardiogram in stroke. Relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. *Stroke* 10, 253–259

Goldstein LB, Adams RJ, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B et al. (2001): Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 32, 280–299

Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG et al. (2011): Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42, 517–584

Gongora-Rivera F, Labreuche J, Jaramillo A, Steg PG, Hauw JJ, Amarenco P (2007): Autopsy prevalence of coronary atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke* 38, 1203–1210

González Toledo ME, Klein FR, Riccio PM, Cassará FP, Muñoz Giacomelli F, Racosta JM, Roberts ES, Sposato LA (2013): Atrial fibrillation detected after acute ischemic stroke. Evidence supporting the neurogenic hypothesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22, e486-491

Gory B, Eldesouky I, Sivan-Hoffmann R, Rabilloud M, Ong E, Riva R, Gherasim DN, Turjman A, Nighoghossian N, Turjman F (2016): Outcomes of stent retriever thrombectomy in basilar artery occlusion. An observational study and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87, 520–525

- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL et al. (2015): Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 372, 1019–1030
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CBLM, van der Lugt A, de Miquel MA et al. (2016): Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke. A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 387, 1723–1731
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A et al. (2011): Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365, 981–992
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001): Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke* 32, 2559–2566
- Griessenauer CJ, Medin C, Maingard J, Chandra RV, Ng W, Brooks DM, Asadi H, Killer-Oberpfalzer M, Schirmer CM, Moore JM et al. (2018): Endovascular Mechanical Thrombectomy in Large-Vessel Occlusion Ischemic Stroke Presenting with Low National Institutes of Health Stroke Scale. Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 110, 263–269
- Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Köhrmann M, Wachter R et al. (2013): Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 44, 3357–3364
- Guimarães Rocha M, Carvalho A, Rodrigues M, Cunha A, Figueiredo S, Martins de Campos A, Gregório T, Paredes L, Veloso M, Barros P et al. (2019): Primary Thrombectomy Versus Combined Mechanical Thrombectomy and Intravenous Thrombolysis in Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 28, 627-631
- Gunawardena R, Cheung A, Spira P, He J, Wenderoth J, Chiu AHY (2017): Successful endovascular thrombectomy 90h after stroke onset. *J Clin Neurosci* 46, 69–71
- Halkes PHA, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A (2006): Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 367, 1665–1673
- Hankey GJ (1996): Impact of Treatment of People with Transient Ischaemic Attacks on Stroke Incidence and Public Health. *Cerebrovasc Dis* 6, 26–33

- Hankey GJ (1999): Stroke: how large a public health problem, and how can the neurologist help? *Arch Neurol* 56, 748–754
- Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C (2004): Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 35, 731–735
- Harris K, Edwards D, Mant J (2012): How can we best detect atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb* 42, 5–22
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C et al. (2012): Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 366, 120–129
- Heckmann JG, Bogdanov J, Lang CJG, Nixdorff U, Neundörfer B (2004): Beobachtungsstudie zur Therapie mit Phenprocoumon (Marcumar®) unter Nicht-Studienbedingungen bei neurologischer Indikation. *ZFA (Stuttgart)* 80, 33–37
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P (2015): Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 17, 1467–1507
- Heinsius T, Bogousslavsky J, van Melle G (1998): Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns. *Neurology* 50, 341–350
- Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L (2013): Biomarkers in atrial fibrillation. A clinical review. *Eur Heart J* 34, 1475–1480
- Hill MD, Yiannakoulias N, Jeerakathil T, Tu JV, Svenson LW, Schopflocher DP (2004): The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. *Neurology* 62, 2015–2020
- Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL (2015): Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism. Mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol* 65, 2239–2251
- Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, Connolly SJ (2007): Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 50, 2156–2161

- Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M (2017): Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation. A post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol* 106, 618–628
- Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, Engedal K, Fure B (2012): Risk factors for and incidence of subtypes of ischemic stroke. *Funct Neurol* 27, 35–40
- Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich, JR, Li YG, Hohnloser SH (2004): Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 43, 47–52
- Israel CW, Ridjab D, Tschishow WN, Buddecke J (2013): Patientenauswahl für die Implantation eines Vorhofohr-Okkluders in der Primär- und Sekundärprävention des kardioembolischen Schlaganfalls bei Vorhofflimmern. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 24, 25–32
- Johnston SC, Fayad PB, Gorelick PB, Hanley DF, Shwayder P, van Husen D, Weiskopf T (2003): Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults. *Neurology* 60, 1429–1434
- Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS (1996): Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 27, 1765–1769
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M et al. (2015): Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 372, 2296–2306
- Kaarisalo MM, Immonen-Raiha P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarsalo E, Salmi K, Sarti C, Sivenius J, Torppa J, Tuomilehto J (1997): Atrial Fibrillation and Stroke: Mortality and Causes of Death After the First Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 28, 311–315
- Kamel H, Hunter M, Moon YP, Yaghi S, Cheung K, Di Tullio MR, Okin PM, Sacco RL, Soliman EZ, Elkind MSV (2015a): Electrocardiographic Left Atrial Abnormality and Risk of Stroke. Northern Manhattan Study. *Stroke* 46, 3208–3212
- Kamel H, O'Neal WT, Okin PM, Loehr LR, Alonso A, Soliman EZ (2015b): Electrocardiographic left atrial abnormality and stroke subtype in the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Neurol* 78, 670–678
- Kamel H, Okin PM, Elkind MSV, Iadecola C (2016): Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke. Time for a New Model. *Stroke* 47, 895–900
- Kannel WB, McGee DL (1979): Diabetes and Cardiovascular Disease. *JAMA* 241, 2035

- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D (1998): Prevalence, Incidence, Prognosis and Pre-disposing Conditions for Atrial Fibrillation: Population-Based Estimates. *Am J Cardiol* 82, 2N-9N
- Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT, Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D, El-Saed A, Psaty BM (2005): Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology* 65, 835–842
- Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN Jr., Starr M, Mejilla J, Broderick J, Chatterjee A, Jauch EC, Levine SR et al. (2018): Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits. The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 320, 156–166
- Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T (2005): Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76, 679–683
- Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns HJGM, Camm AJ, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser SH, Kappenberger L et al. (2007): Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 28, 2803–2817
- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns HJGM, Diener HC, Goette A et al. (2009): Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 30, 2969-2977c
- Kirchhof P, Goette A, Gulba D, Hindricks G, Hohnloser SH (2012a): Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. *Kardiologie* 6, 12–27
- Kirchhof P, Lip GYH, van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Brandes A et al. (2012b): Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options--a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 14, 8–27
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 50, e1-e88
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU (2002): Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Fortschr Neurol Psychiatr* 70, 657–662

- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU (2001): Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 32, 2735–2740
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundoerfer B, Schoffski O, Krobot KJ (2006): Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 37, 1179–1183
- Kool MJF, Hoeks APG, Struijker Boudier HAJ, Reneman RS, van Bortel LMAB (1993): Short and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 22, 1881–1886
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, Wittteman JCM, Stricker BH, Heeringa J (2013): Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 34, 2746–2751
- Kumar G, Shahripour RB, Alexandrov AV (2015): Recanalization of acute basilar artery occlusion improves outcomes. A meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 7, 868–874
- Kunst AE, Amiri M, Janssen F (2011): The decline in stroke mortality: exploration of future trends in 7 Western European countries. *Stroke* 42, 2126–2130
- Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A (2015): Excessive Atrial Ectopy and Short Atrial Runs Increase the Risk of Stroke Beyond Incident Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 66, 232–241
- Leitlinie ischämischer Schlaganfall (Ergänzung 2015): siehe DGN (2015)
- Levine SR (2004): Pathophysiology and therapeutic targets for ischemic stroke. *Clin Cardiol* 27, II12-24
- Lévy S (1998): Epidemiology and classification of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9, 78-82
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R (2002): Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360, 1903–1913
- Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M (2007): Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 38, 2935–2940

- Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, Leong DP, Brooks AG, Young GD, Kistler PM et al. (2013): Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans. Impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol* 61, 852–860
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB (1996): Stroke Severity in Atrial Fibrillation: The Framingham Study. *Stroke* 27, 1760–1764
- Lip GYH, Hee FL (2001): Paroxysmal atrial fibrillation. *QJM* 94, 665–678
- Lip GYH, Lim HS (2007): Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet* 6, 981–993
- Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM (2010): Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 137, 263–272
- LIPID Study Group (1998): Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 339, 1349–1357
- Louie EK, Liu D, Reynertson SI, Loeb HS, McKiernan TL, Scanlon PJ, Hariman RJ (1998): "Stunning" of the left atrium after spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. Demonstration by transesophageal Doppler techniques in a canine model. *J Am Coll Cardiol* 32, 2081–2086
- Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM (2004): Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 62, 569–573
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY et al. (2012): Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380, 2095–2128
- Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J (1994): Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 25, 2220–2226
- MacIsaac RL, Khatri P, Bendszus M, Bracard S, Broderick J, Campbell BCV, Ciccone A, Dávalos A, Davis SM, Demchuk A et al. (2015): A collaborative sequential meta-analysis of individual patient data from randomized trials of endovascular therapy and tPA vs. tPA alone for acute ischemic stroke. Thrombectomy And tPA (TREAT) analysis: statistical analysis plan for a sequential meta-analysis performed within the VISTA-Endovascular collaboration. *Int J Stroke* 10, 136–144

- Majhadi L, Leys D, Bodenat M, Hénon H, Bordet R, Cordonnier C (2013): Mortality in patients treated by intravenous thrombolysis for ischaemic stroke. *J Neurol* 260, 1637–1648
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice DA, Lip GYH, Murray ET (2007): 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. *Lancet* 370, 493–503
- Marini C, Santis F de, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A (2005): Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. Results from a population-based study. *Stroke* 36, 1115–1119
- Marks MP, Heit JJ, Lansberg MG, Kemp S, Christensen S, Derdeyn CP, Rasmussen PA, Zaidat OO, Broderick JP, Yeatts SD et al. (2018): Endovascular Treatment in the DEFUSE 3 Study. *Stroke* 49, 2000–2003
- Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L et al. (2014): Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation. The DECAAF study. *JAMA* 311, 498–506
- Mast H, Thompson JL, Lee SH, Mohr JP, Sacco RL (1995): Hypertension and diabetes mellitus as determinants of multiple lacunar infarcts. *Stroke* 26, 30–33
- Matarin M, Singleton A, Hardy J, Meschia J (2010): The genetics of ischaemic stroke. *J Intern Med* 267, 139–155
- Mendis S, Puska P, Norrving B: Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization, Geneva 2011
- Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, van Wagoner DR, Bauer JA (2001): Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* 104, 174–180
- Miller PSJ, Andersson FL, Kalra L (2005): Are cost benefits of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation underestimated? *Stroke* 36, 360–366
- Mohan KM, Wolfe CDA, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP (2011): Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 42, 1489–1494
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, Ferranti SD, Després JP, Fullerton HJ et al. (2016): Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 133, e38-e360

- Murray CJ, Lopez AD (1997): Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349, 1436–1442
- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S et al. (2012): Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380, 2197–2223
- Nagel S, Herweh C, Pfaff JAR, Schieber S, Schönenberger S, Möhlenbruch MA, Bendszus M, Ringelb PA (2019): Simplified selection criteria for patients with longer or unknown time to treatment predict good outcome after mechanical thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 11, 559–562
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA et al. (2018): Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 378, 11–21
- Norris JW, Froggatt GM, Hachinski VC (1978): Cardiac arrhythmias in acute stroke. *Stroke* 9, 392–396
- Oppenheimer S (2006): Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance. *Clin Auton Res* 16, 6–11
- Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL (1994): Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 89, 224–227
- Page RL, Tilsch TW, Conolly SJ, Schnell DJ, Stephen RM, Wilkinson WE, Pritchett ELC (2003): Asymptomatic or "Silent" Atrial Fibrillation: Frequency in Untreated Patients and Patients Receiving Azimilide. *Circulation* 107, 1141–1145
- Palm F, Urbanek C, Rose S, Buggle F, Bode B, Hennerici MG, Schmieder K, Inselmann G, Reiter R, Fleischer R et al. (2010): Stroke Incidence and Survival in Ludwigshafen am Rhein, Germany: the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt). *Stroke* 41, 1865–1870
- Palomaki A, Mustonen P, Hartikainen JEK, Nuotio I, Kiviniemi T, Ylitalo A, Hartikainen P, Airaksinen KEJ (2016): Underuse of anticoagulation in stroke patients with atrial fibrillation--the FibStroke Study. *Eur J Neurol* 23, 133–139
- Perera KS, Vanassche T, Bosch J, Swaminathan B, Mundl H, Giruparajah M, Barboza MA, O'Donnell MJ, Gomez-Schneider M, Hankey GJ et al. (2016): Global Survey of the Frequency of Atrial Fibrillation-Associated Stroke: Embolic Stroke of Undetermined Source Global Registry. *Stroke* 47, 2197–2202

- Petersen P (1990): Thromboembolic complications of atrial fibrillation and their prevention: a review. *Am J Cardiol* 65, 24C-28C
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B et al. (2018): 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 49, e46-e110
- Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ (2016): Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 13, 501
- Rankin J (1957): Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 2, 200–215
- Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D (2013): Percutaneous Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prophylaxis in Patients With Atrial Fibrillation. 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 127, 720–729
- Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V et al. (2014): Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 312, 1988–1998
- Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, Khatiwoda A, Lisabeth L (2008): Sex differences in stroke. Epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 7, 915–926
- Rho RW, Page RL (2005): Asymptomatic atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 48, 79–87
- Ringelstein EB, Koschorke S, Holling A, Thron A, Lambertz H, Minale C (1989): Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. *Ann Neurol* 26, 759–765
- Ritter MA, Kochhäuser S, Duning T, Reinke F, Pott C, Dechering DG, Eckardt L, Ringelstein EB (2013): Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke* 44, 1449–1452
- Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, Campbell BCV, Guillemin F, Lingsma H, Anxionnat R et al. (2018): Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment. A meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol* 17, 895–904

- Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, Gutnikov SA, Edwards P, Mant D, Sackley CM et al. (2004): Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 363, 1925–1933
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JNE, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC et al. (2007): Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 370, 1432–1442
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A et al. (2014): Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation. A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383, 955–962
- Ryglewicz D, Baranska-Gieruszczak M, Czlonkowska A, Lechowicz W, Hier DB (1997): Stroke recurrence among 30 days survivors of ischemic stroke in a prospective community-based study. *Neurol Res* 19, 377–379
- Saka O, McGuire A, Wolfe C (2009): Cost of stroke in the United Kingdom. *Age Ageing* 38, 27–32
- Sankaranarayanan R, Kirkwood G, Dibb K, Garratt CJ (2013): Comparison of Atrial Fibrillation in the Young versus That in the Elderly. A Review. *Cardiol Res Pract* 2013, 976976
- Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F et al. (2014): Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 370, 2478–2486
- Sanossian N, Ovbiagele B (2008): The risk of stroke within a week of minor stroke or transient ischemic attack. *Expert Opin Pharmacother* 9, 2069–2076
- Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, Fukuyama T, Doi Y, Mochizuki S, Izumi T et al. (2006): Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 37, 447–451
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W et al. (2015): Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 372, 2285–2295
- Saxena R, Koudstaal P (2004): Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000187

- Scheitz JF, Erdur H, Haeusler KG, Audebert HJ, Roser M, Laufs U, Endres M, Nolte CH (2015): 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* 46, 1196–1201
- Schlegel D, Kolb SJ, Luciano JM, Tovar JM, Cucchiara BL, Liebeskind DS, Kasner SE (2003): Utility of the NIH Stroke Scale as a Predictor of Hospital Disposition. *Stroke* 34, 134–137
- Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, van Gelder IC (2008): New risk factors for atrial fibrillation. Causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace* 10, 668–673
- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A (2011): Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 91, 265–325
- Schulman S, Kearon C (2005): Definition of major bleeding in clinical investigations of anti-hemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 3, 692–694
- Seet RCS, Friedman PA, Rabinstein AA (2011): Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation* 124, 477–486
- Sharashova E, Wilsgaard T, Ball J, Morseth B, Gerdtts E, Hopstock LA, Mathiesen EB, Schirmer H, Løchen ML (2020): Long-term blood pressure trajectories and incident atrial fibrillation in women and men. The Tromsø Study. *Eur Heart J* (im Druck)
- Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM (1997): Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 29, 709–715
- Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC (1984): Early mortality following stroke: a prospective review. *Stroke* 15, 492–496
- So C, Chaudhry N, Gandhi D, Cole JW, Motta M (2018): Endovascular Thrombectomy in Acute-Onset Ischemic Stroke - beyond the Standard Time Windows. A Case Report and a Review of the Literature. *Case Rep Neurol* 10, 279–285
- Sposato LA, Riccio PM, Hachinski V (2014): Poststroke atrial fibrillation. Cause or consequence? Critical review of current views. *Neurology* 82, 1180–1186
- Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R, Haase B, Mende M, Wohlfahrt J, Kermer P, Vollmann D et al. (2010): Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke* 41, 2884–2888

- Stahrenberg R, Edelmann F, Haase B, Lahno R, Seegers J, Weber-Krüger M, Mende M, Wohlfahrt J, Kermer P, Vollmann D et al. (2011): Transthoracic echocardiography to rule out paroxysmal atrial fibrillation as a cause of stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 42, 3643–3645
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ (2002): A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 113, 359–364
- Strickberger SA, Ip J, Saksena S, Curry K, Bahnson TD, Ziegler PD (2005): Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm* 2, 125–131
- Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M (2015): Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation. The STROKESTOP Study. *Circulation* 131, 2176–2184
- Taggart P, Critchley H, Lambiase PD (2011): Heart-brain interactions in cardiac arrhythmia. *Heart* 97, 698–708
- Tan AY, Zimetbaum P (2011): Atrial fibrillation and atrial fibrosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 57, 625–629
- Tikhonoff V, Kuznetsova T, Thijs L, Cauwenberghs N, Stolarz-Skrzypek K, Seidlerová J, Maluyutina S, Gilis-Malinowska N, Swierblewska E, Kawecka-Jaszcz K et al. (2018): Ambulatory blood pressure and long-term risk for atrial fibrillation. *Heart* 104, 1263–1270
- Touzé E, Varenne O, Chatellier G, Peyrard S, Rothwell PM, Mas JL (2005): Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 36, 2748–2755
- Touzé E, Varenne O, Calvet D, Mas JL (2007): Coronary risk stratification in patients with ischemic stroke or transient ischemic stroke attack. *Int J Stroke* 2, 177–183
- Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G (2006): Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 13, 581–598
- Tuomilehto J, Rastenyte D (1999): Diabetes and glucose intolerance as risk factors for stroke. *J Cardiovasc Risk* 6, 241–249
- UK-TIA Study Group (1988): United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. UK-TIA Study Group. *BMJ* 296, 316–320
- van der Worp HB, van Gijn J (2007): Clinical practice. Acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 357, 572–579
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988): Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19, 604–607

- Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, Avezum A, Diaz R, Hohnloser SH, Lewis BS et al. (2015): Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* 36, 281-7a
- Wachter R, Lahno R, Haase B, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Wohlfahrt J, Gelbrich G, Görlitz A, Kermer P et al. (2012): Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia--the Find-AF study. *PLoS One* 7, e34351
- Wachter R, Stahrenberg R, Gröschel K (2013a): Subclinical atrial fibrillation: how hard should we look? *Heart* 99, 151–153
- Wachter R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Wohlfahrt J, Wasser K, Gelbrich G, Hasenfuß G, Stahrenberg R, Liman J et al. (2013b): Age-dependent yield of screening for undetected atrial fibrillation in stroke patients: the Find-AF study. *J Neurol* 260, 2042–2045
- Wallmann D, Tüller D, Kucher N, Fuhrer J, Arnold N, Delacretaz E (2003): Frequent atrial premature contractions as a surrogate parameter for paroxysmal atrial fibrillation in patients with acute ischemic stroke. *Heart* 89, 1247–1248
- Wallmann D, Tüller D, Wustmann K, Meier P, Isenegger J, Arnold M, Mattle HP, Delacretaz E (2007): Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy. *Stroke* 38, 2292–2294
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ (2003): Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 107, 2920–2925
- Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NAM, Page RL, Ezekowitz MD, Slotwiner DJ, Jackman WM et al. (2011): 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Heart Rhythm* 8, 157–176
- Watson T, Shantsila E, Lip GYH (2009): Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation. Virchow's triad revisited. *Lancet* 373, 155–166
- Weber-Krüger M, Gröschel K, Mende M, Seegers J, Lahno R, Haase B, Niehaus CF, Edelmann F, Hasenfuß G, Wachter R et al. (2013): Excessive supraventricular ectopic activity is indicative of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia. *PLoS One* 8, e67602

- Weijts B, Pisters R, Nieuwlaat R, Breithardt G, Le Heuzey JY, Vardas PE, Limantoro I, Schotten U, Lip GYH, Crijns HJGM (2012): Idiopathic atrial fibrillation revisited in a large longitudinal clinical cohort. *Europace* 14, 184–190
- Winter R, Hacke W (1998): Ischämischer Schlaganfall. *Internist (Berl)* 39, 623–643
- Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr., Kannel WB (1978): Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 28, 973–977
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1987): Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 147, 1561–1564
- Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ (1988): Cigarette Smoking as a Risk Factor for Stroke. *JAMA* 259, 1025
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991): Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22, 983–988
- Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB (1996): Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 131, 790–795
- Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA (2007): Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 167, 2417–2422
- Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R (2006): Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 3, 1445–1452
- Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Koehler JL, Hilker CE (2010): Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. *Stroke* 41, 256–260

DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Rolf Wachter für die Überlassung des Themas und damit für die Ermöglichung dieser Dissertation sowie für seine geduldige und kompetente wissenschaftliche und methodische Betreuung während der kompletten Bearbeitungsphase dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt außerdem meinem Betreuer Herrn Dr. med. Mark Weber-Krüger für die anhaltende und hilfreiche Unterstützung, insbesondere bei der Auswertung der gewonnenen Daten und der Verschriftlichung dieser Arbeit. Vielen Dank für die immer gute und konstruktive Zusammenarbeit und die unermüdliche Geduld.

Weiterhin danke ich Herrn PD Dr. med. Raoul Stahrenberg, der mir vor allem zu Beginn meiner Arbeit immer begleitend und unterstützend zur Seite stand. Danke für die gute Einarbeitung in die Thematik, in die klinische Arbeit und die EKG-Diagnostik.

Für die stetige Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung und die konstruktive Kritik bei der Verschriftlichung dieser Arbeit danke ich Frau Prof. Dr. rer. nat. Antonia Zapf sowie deren Mitarbeiterin Frau Leonie Schmitz.

Ein besonderer Dank gilt weiterhin Frau Anna-Lena Meyer, die mir bei der Auswertung der Langzeit-EKG-Untersuchungen hilfreich zur Seite stand.

Frau Doris von Grünhagen, Jeanette Kühn und Frau Dr. med. Kathleen Nolte danke ich für die anhaltende Hilfestellung vor allem bei der klinischen Datengewinnung, bei organisatorischen Belangen sowie für die vielen fachlichen und auch ermutigenden Gespräche.