

Aus der Klinik für Neurologie
Der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**„Klinische Relevanz der
medikamentösen Prävention bei
Patienten mit Vorhofflimmern und
akutem ischämischem Schlaganfall“**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Rudi Ruschmann

aus Berlin

Datum der Promotion: 2. März 2018

Inhaltsverzeichnis.....	2
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Abstrakt.....	7
Abstract.....	9
2 Einleitung.....	11
2.1 Schlaganfall.....	11
2.2 Vorhofflimmern	13
2.3 Vorhofflimmern und das Risiko ischämischer Schlaganfälle	16
2.4 Kardiologische Diagnostik nach ischämischem Schlaganfall.....	18
2.5 Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern	19
2.5.1 Orale Antikoagulation.....	20
2.5.2 Thrombozytenaggregationshemmung	21
2.5.3 Bedeutung einer oralen Antikoagulation für die Schlaganfall-assoziierte Morbidity und Mortalität bei Vorhofflimmern	23
2.6 Herleitung der Aufgabenstellung	25
3 Methodik.....	27
3.1 Studiendesign.....	27
3.2 Datenerfassung	27
3.2.1 Skalen und Scores.....	29
CHADS ₂ - und CHA ₂ DS ₂ -VAsC-Score	29
National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).....	29
Modifizierte Rankin Skala (mRS).....	30
3.2.2 Prä-stationäre medikamentöse Schlaganfallprävention bei prä-stationär bekanntem Vorhofflimmern und Sekundärprävention bei Entlassung	31
3.2.3 Lysetherapie.....	31
3.2.4 Stationäre kardiologische Diagnostik nach dem Index-Schlaganfall	32
3.2.5 Zerebrale Magnetresonanztomographie.....	32
3.2.6 Follow-up	33
3.3 Statistik.....	34
4 Ergebnisse.....	35
4.1 Patientenpopulation.....	35
4.2 Stationäre Verweildauer bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern	38
4.3 Prä-stationäre medikamentöse Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls bei prä-stationär bekanntem Vorhofflimmern	38

4.4	Stationäre Umstellung der prä-stationären medikamentösen Schlaganfallprävention	42
4.5	Einfluss der medikamentösen Schlaganfallprävention auf die stationäre Morbidität und Mortalität.....	47
4.5.1	Schlaganfallschweregrad bei Aufnahme	47
4.5.2	Schlaganfallschweregrad bei stationärer Entlassung	48
4.5.3	Stationäre Mortalität	51
4.5.4	Einjahres-Mortalität nach dem Index-Schlaganfall.....	52
4.5.5	Schlaganfallausdehnung bei stationärer Aufnahme.....	53
4.6	Stationäre Diagnostik bei Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem Vorhofflimmern	58
4.6.1	Screening auf Vorhofflimmern.....	58
4.6.2	Echokardiographie	59
4.6.3	Zerebrale Bildgebung.....	60
4.6.4	Konkurrierende Ursachen des Index-Schlaganfalls.....	61
4.6.5	Stationäre Diagnostik und Therapie einer Herzinsuffizienz	63
4.6.6	Kardiovaskulär wirksame Medikation.....	63
4.6.7	Häufigkeit von Troponin T Erhöhungen.....	65
5	Diskussion	68
5.1	Basisdaten der analysierten Schlaganfallkohorte	69
5.2	Prä-stationäre Schlaganfallprävention bei bekanntem Vorhofflimmern und stationäre Sekundärprävention	69
5.3	Bedeutung der prä-stationären Schlaganfallprävention auf den Schweregrad des Index-Schlaganfalls	70
5.4	Einfluss der prä-stationären Schlaganfallprävention auf die Schlaganfallausdehnung	72
5.5	Stationäre Diagnostik	74
5.6	Troponin T Erhöhung bei Auftreten des Index-Schlaganfalls	75
5.7	Stationäre Umstellung der kardiovaskulären Medikation aus kardiologischer Sicht	75
5.8	Limitationen der Promotionsarbeit.....	77
6	Literaturverzeichnis	78
7	Anhang	89
7.1	National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)	89
7.2	MRT-Protokoll der „1000+“ Studie (Hotter, 2009)	90
8	Eidesstattliche Versicherung	92

9	Lebenslauf	94
10	Publikationsliste.....	95
11	Danksagung.....	96

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor
ACI	Arteria carotis interna
ARB	Angiotensin-1-Rezeptor-Inhibitor
ASS	Acetylsalicylsäure
BRB	Betablocker
CaB	Calcium-Kanal-Blocker
CLP	Clopidogrel
CSE-I	Cholesterol-Synthese-Enzym-Inhibitor
DPD	Dipyridamol
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
ICD-10	International statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
INR	International Normalized Ratio
IQR	<i>Interquartile range</i> - Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LAA	Linkes Vorhofohr
LV	Linksventrikulär
MCA	Arteria cerebri media

mRS	Modifizierte Rankin Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NOAK	Nicht Vitamin K-abhängiges orales Antikoagulanz
OAK	Orale Antikoagulation
OR	Odds ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCA	Arteria cerebri posterior
PWI	Perfusion Weighted Imaging
rt-PA	Recombinant tissue plasminogen activator
s.c.	Subkutan
TAH	Thrombozytenaggregationshemmung
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TOF-MRA	Time-of-flight Magnetresonanz-Angiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin K-Antagonist

1 Abstrakt

Einleitung: Etwa 15% aller ischämischen Schlaganfälle werden durch Vorhofflimmern (VHF) bedingt, wobei Schlaganfallpatienten mit VHF eine schlechtere Prognose aufweisen als ohne VHF. Eine therapeutische orale Antikoagulation (OAK) reduziert die Schlaganfallhäufigkeit bei VHF signifikant. Die Umsetzung der medikamentösen Leitlinienempfehlungen in der klinischen Praxis ist jedoch unzureichend.

Methodik: Grundlage dieser Promotionsarbeit war eine retrospektive Analyse der Krankenakten von 515 Schlaganfallpatienten mit VHF, die vom 01.03.2008-28.02.2010 in der Klinik für Neurologie der Charité am Campus Benjamin Franklin aufgrund eines akuten ischämischen Schlaganfalls behandelt wurden. Anhand uni- und multivariater Analysen wurde der Einfluss der medikamentösen Prävention auf die Schlaganfall-assoziierte Morbidität und Mortalität und die Schlaganfallausdehnung untersucht. Darüber hinaus wurde die stationäre Diagnostik und die stationäre Medikation näher analysiert.

Ergebnisse: Insgesamt 515 Schlaganfallpatienten hatten ein prä-stationär bekanntes (74%) oder erstmals stationär diagnostiziertes VHF (26%). Eine Indikation zur OAK vor Aufnahme wiesen 312 (61%) Patienten mit bekanntem VHF auf, wovon 31% eine OAK vor Aufnahme erhielten, die bei 18% dieser Patienten im therapeutischen Bereich lag. Bei therapeutisch wirksamer OAK hatten Schlaganfallpatienten mit bekanntem VHF seltener einen schweren Schlaganfall bei Aufnahme (NIHSS \geq 11; OR 0,20 (95%KI 0,07-0,58)) und seltener ein schlechtes funktionelles Outcome bei stationärer Entlassung (mRS \geq 3; OR 0,22 (95%KI 0,10-0,48)) als Patienten ohne medikamentöse Prävention, jedoch keine signifikant niedrigere Einjahres-Mortalität (HR 0,51 (95%KI 0,22-1,23); p=0,134). Bei 50 Schlaganfallpatienten mit VHF fand sich anhand serieller zerebraler MRTs keine Korrelation zwischen Schlaganfallausdehnung und prä-stationärer Medikation. Bei 30% der Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF war eine Herzinsuffizienz bekannt, die ein unabhängiger Risikofaktor für einen schweren Schlaganfall bei Aufnahme (OR 2,33 (95%KI 1,40-3,85)), ein schlechtes funktionelles Outcome bei Entlassung (OR 3,15 (95%KI 1,91-5,21)) und eine höhere adjustierte Einjahres-Mortalität (HR 1,73 (95%KI 1,18-2,55)) darstellte. Die 132 Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz hatten bei therapeutischer OAK bei Aufnahme signifikant häufiger ein besseres Outcome als bei einer INR $<$ 2 (mRS $<$ 3; 61,5% vs. 26,9%, p=0,010). Eine Troponin-Erhöhung bei Aufnahme war für Schlaganfallpatienten mit VHF ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Einjahres-Mortalität (HR 1,65

(95%KI 1,06-2,56)). Bei stationärer Entlassung erhielten die überlebenden 492 Schlaganfallpatienten mit VHF zu 54% eine OAK und zu 27% eine OAK-Empfehlung.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit bekanntem VHF vor Aufnahme aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls zeigten sich deutliche Defizite in der medikamentösen Schlaganfallprävention. Eine therapeutische OAK bei Symptombeginn verbesserte das funktionelle Outcome bei stationärer Entlassung, erhöhte die Einjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit jedoch nicht in einem signifikanten Ausmaß. Relevante Einflussfaktoren für eine erhöhte Mortalität innerhalb eines Jahres waren eine prästationär vorbeschriebene Herzinsuffizienz, eine Troponin-Erhöhung bei Aufnahme und ein hohes Patientenalter.

Abstract

Background: Around 15% of ischemic strokes are associated with atrial fibrillation (AF), which is associated with worse outcome compared to stroke patients without AF. Therapeutic oral anticoagulation therapy (OAT) significantly reduces stroke rates in AF. Implementation of OAT is limited in clinical praxis despite guidelines recommendations.

Methods: This work is based on the retrospective analysis of clinical data from 515 AF patients with acute ischemic stroke, treated at the Department of Neurology, Charité - Campus Benjamin Franklin, between 01.03.2008-28.02.2010. Using uni- and multivariate analysis, this study investigates the impact of pre-admission stroke prevention on morbidity, mortality and stroke volume. We also analysed specific diagnostic measurements and medical therapy during hospitalization.

Results: A total of 515 stroke patients were diagnosed with AF preadmission (74%) or had a first episode of AF after hospitalization (26%). In 312 (61%) patients with indicated OAT preadmission 31% received an OAT before admission and 18% received an OAT within therapeutic range. Therapeutic OAT significantly reduced the incidence of severe stroke on admission (NIHSS \geq 11; OR 0.20 (95%KI 0.07-0.58)) and reduced worse functional outcome at discharge (mRS \geq 3; OR 0.22 (95%KI 0.10-0.48)) but did not significantly reduce the adjusted one-year-mortality (HR 0.51 (95%KI 0.22-1.23)) compared to patients without OAT on admission. In 50 stroke patients with AF serial brain-MRT-scans showed no correlation between stroke volume and preadmission therapy. Chronic heart-failure preadmission was reported in 30% of stroke patients with known AF and was an independent risk factor for severe stroke on admission (OR 2.33 (95%KI 1.40-3.85)), worse functional outcome at discharge (OR 3.15 (95%KI 1.91-5.21)) and increased adjusted one-year-mortality (HR 1.73 (95%KI 1.18-2.55)). In 132 stroke patients with reported heart-failure preadmission, therapeutic OAT at admission significantly improved functional outcome over those with INR $<$ 2 (mRS $<$ 3; 61.5% vs. 26.9%, p=0.010). Elevated troponin levels at admission was an independent risk factor for increased one-year-mortality (HR 1.65 (95%KI 1.06-2.56)) in stroke patients with AF. At hospital discharge, 54% of 492 surviving stroke patients received OAT and 27% were discharged with a recommendation to start OAT later.

Conclusions: There are deficits in stroke prevention in patients with known AF before admission due to acute ischemic stroke. Therapeutic OAT at stroke-onset improves

functional outcome at hospital discharge but has no significant impact on the adjusted one-year-survivability. A reported heart failure preadmission, elevated troponin-levels and increased age at admission had to be adopted as an independent risk factor for an increased mortality within one year.

2 Einleitung

2.1 Schlaganfall

Der Schlaganfall wird laut World Health Organization als „ein sich rasch entwickelndes Zeichen einer fokalen oder globalen Störung der zerebralen Funktion vaskulärer Ursache definiert, die 24 Stunden oder länger andauert oder gar zum Tode führt“ (1, Bonita, 1992). Kommt es innerhalb von 24 Stunden zu einer Rückbildung der neurologischen Defizite, spricht man definitionsgemäß von einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) (2, Hatano, 1976).

Gemäß vorliegender Registerdaten (3, Heuschmann, 2010) traten im Jahr 2008 allein in Deutschland etwa 262000 Schlaganfälle auf, wobei etwa ein Viertel der Betroffenen ein Schlaganfallrezidiv erlitten. Aufgrund eines Schlaganfalls verstarben allein im Jahr 2008 in Deutschland etwa 63000 Menschen, weshalb der Schlaganfall zu diesem Zeitpunkt als dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für dauerhafte Invalidität und eine persistierende Behinderung anzusehen war (4, Foerch, 2008; 3, Heuschmann, 2010). In den letzten Jahren war erfreulicherweise ein Rückgang der schlaganfallbezogenen Sterblichkeit zu beobachten. Laut statistischem Bundesamt wurde der Schlaganfall im Jahr 2014 in Deutschland jedoch als vierthäufigste Todesursache geführt (5, Statistisches Bundesamt, 2016). Typische klinische Symptome eines Schlaganfalls sind beispielsweise eine Seh- oder Sprachstörung, eine Lähmung der Extremitäten, eine Störung der sensiblen Wahrnehmung, der Koordination oder der Kognition (6, Marx, 2005; 7, Poeck, 2006).

Zu unterscheiden sind der ischämische Schlaganfall, der etwa 85% aller Schlaganfälle ausmacht, von einer intrazerebralen Blutung und einer Subarachnoidalblutung, die etwa 10% bzw. 5% aller Schlaganfälle ausmachen (8, Go, 2013). Im Zuge eines ischämischen Schlaganfalls kommt es durch einen (passageren) arteriellen Gefäßverschluss zu einer zerebralen Minderperfusion, die in Abhängigkeit von der Dauer des Gefäßverschlusses zu einer Hypoxie und einem konsekutiven Glukosemangel im betroffenen Hirnareal führt. In der ischämischen Kernzone werden durch die fehlende Energiezufuhr innerhalb weniger Minuten exzitotoxische Mechanismen durch eine Aktivierung spannungsabhängiger Calcium-Kanäle ausgelöst. Es folgt eine intrazelluläre Akkumulation extrazellulärer Ionen (insbesondere Natrium, Chlorid und Calcium), die zu einer Radikalbildung sowie einer intrazellulären, zytotoxischen Ödembildung füh-

ren. Die zerebrale Energiebildung erfolgt dann ausschließlich durch oxidative Phosphorylierung. Durch die fehlende Substratzufuhr erliegt der zelluläre Adenosintriphosphat – Stoffwechsel. Dies führt zur elektrischen Inaktivität. In einem zeitlichen Ablauf folgen inflammatorische und Apoptose-Prozesse, denen die Ausbildung von Nekrosen folgt (9, Endres & Dirnagl, 2002). Die ischämische Kernzone ist von der sogenannten Penumbra umgeben. In dieser besteht bei reduziertem Blutfluss zunächst eine für den zellulären Strukturstoffwechsel noch ausreichende Energieversorgung bei jedoch funktioneller und elektrischer Dysfunktion der Zelle (10, Reitmeir, 2010). Kommt es nicht zu einer Wiederherstellung des Blutflusses, führt dies über Apoptose-Prozesse auch zum Zelltod in der Penumbra und damit zum irreversiblen Verlust der zellulären Funktionen (11, Albers, 2004; 10, Reitmeir, 2010).

Das Ziel der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls ist daher die rasche Wiederherstellung des Blutflusses durch eine Rekanalisation des/der verschlossenen Arterie(n). Hierfür hat sich anhand randomisierter prospektiver Studien eine thrombolytische Therapie mittels eines rekombinanten gewebspezifischen Plasminogenaktivator (rt-PA) in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Symptombeginn etabliert (12, Emberson, 2014). Darüber hinaus hat sich eine katheterbasierte Thrombektomie (so genannte „mechanische“ Rekanalisation) innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn etabliert, wenn die (distale) Arteria carotis interna bzw. die proximale Arteria cerebri media betroffen ist (13, Fiehler & Gerloff, 2015; 14, Ringleb, 2015).

Der diagnostische Goldstandard in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls ist dabei die zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT), die im Gegensatz zur Computertomographie ohne Strahlenbelastung möglich ist. Durch die kombinierte Darstellung von Perfusionsdefiziten (Perfusion weighted imaging) und akuter Gewebsschädigung (Diffusion weighted imaging) kann eine Abschätzung der Penumbra erfolgen (15, Donnan u. Davis 2002). Darüber hinaus ist eine intrakranielle Angiographie im MRT ohne Kontrastmittelgabe möglich.

Einen ischämischen Schlaganfall begünstigende Komorbiditäten sind neben Life-Style-Faktoren wie Bewegungsarmut und Nikotinkonsum vor allem die arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, eine Herzinsuffizienz und ein bestehendes Vorhofflimmern (16, Diener, 2008; 17, Camm 2010, 18, Darius 2013). Die Schlaganfall-Inzidenz ist bei Männern etwas höher als bei Frauen und steigt mit zunehmendem Alter an (3, Heuschmann, 2010).

Die (mutmaßliche) Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls wird anhand der Untersuchungsergebnisse der (initial in aller Regel stationären) Diagnostik anhand der TOAST-Klassifikation (19, Adams, 1993) spezifiziert, wie in Tabelle 1 dargestellt. Dabei zeigen sich in unterschiedlichen Quellen variierende Angaben zur Häufigkeit einzelner Ätiologien (20, Dietl, 2009; 21, Hart, 2014):

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der ischämischen Schlaganfall-Subgruppen gemäß der TOAST Klassifikation (20, Dietl, 2009; 21, Hart, 2014).

TOAST - Klassifikation	Relative Häufigkeit
kardio-embolisch bedingte Schlaganfälle	20 – 26 %
makro-angiopathisch bedingte Schlaganfälle	12 – 25 %
mikro-angiopathisch bedingte Schlaganfälle	24 – 25 %
kryptogene Schlaganfälle	25 – 37 %
Schlaganfälle mit einer anderen definierten Ursache	2 – 5 %

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem oder stationär erstmals nachgewiesenem Vorhofflimmern, so dass eine kardio-embolische Genese des stattgehabten ischämischen Schlaganfalls als möglich bis wahrscheinlich anzusehen ist.

2.2 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist die weltweit häufigste Herzrhythmusstörung im Erwachsenenalter mit exponentiell zunehmender Häufigkeit bei zunehmendem Alter (22, Lloyd-Jones, 2004). VHF besteht bei etwa 1-2% der Bevölkerung, wobei etwa 1-2% der über 60-Jährigen, 5-8% der über 70-Jährigen und etwa 10% der über 80-Jährigen betroffen sind (17, Camm, 2010). Weltweit schätzt man die Anzahl an VHF erkrankter Personen auf etwa 33,5 Millionen in 2010 (23, Chugh, 2014). Im Hinblick auf die aktuelle demographische Entwicklung, die eine zunehmend steigende Lebenserwartung ausweist, wird die Prävalenz des Vorhofflimmerns in den nächsten 50 Jahren etwa um den Faktor 2,5 zunehmen (17, Camm, 2010; 23, Chugh, 2014).

Die World Health Organisation definierte VHF als unregelmäßige, unorganisierte elektrische Aktivität der Vorhöfe (24, Robles De Medina, 1978). Bis dato ist die Pathophysiologie des VHF nicht abschließend geklärt. Am gesunden Herzen wird ein elektrischer Impuls ausgehend vom Sinusknoten homogen über die, elektrisch miteinander gekoppelten, atrialen Kardiomyozyten zum AV-Knoten geleitet. Über Nervenbahnen erreicht dieser Impuls das Ventrikelmyokard. Es resultiert eine synchronisierte Kontraktion der Atrien, gefolgt von einer Kammerkontraktion. Kommt es jedoch zu Veränderungen der Vorhofintegrität entstehen inhomogene Erregbarkeitszonen innerhalb des atrialen Myokards, die der Ausbildung von kreisenden Erregungszuständen Vorschub leisten. Ihr Ausgangspunkt liegt häufig im Bereich der Pulmonalvenen-Einmündungen. Das autonome Nervensystem beeinflusst die Refraktärzeit der Myozyten, wodurch eine raschere Wiedererregbarkeit resultiert und tachykarde Herzfrequenzen sowie kreisende Erregungen begünstigt werden. Eine Vielzahl von kreisenden Erregungen kann letztendlich zu einem VHF kumulieren. Häufige tachykarde Vorhoffarrhythmien führen zu einem nachhaltigen elektrischen Remodeling der Vorhoffkardiomyozyten, wodurch die Zunahme der Häufigkeit und Dauer von VHF-Episoden im klinischen Verlauf bis hin zum dauerhaften Bestehen von VHF erklärt werden kann (25, Weirich, 2001). Diagnostiziert wird VHF mittels eines Elektrokardiogramms (EKG) durch Feststellung unregelmäßiger RR-Intervalle, Flimmerwellen im Bereich der isoelektrischen Linie oder das Fehlen geordneter p-Wellen, unabhängig der Dauer der Episode (26, Hohnloser, 2005).

Unterschieden werden folgende fünf Verlaufsformen des VHF (17, Camm, 2010):

- Erstdiagnose VHF
- paroxysmales VHF (episodisches Auftreten, selbstlimitierend, Dauer <7 Tage)
- persistierendes VHF (Dauer >7 Tage)
- lang-anhaltendes persistierendes VHF (Dauer \geq 1 Jahr)
- permanentes VHF (anhaltend)

Die Erkrankung VHF ist typischerweise im Laufe der Krankheitsjahre hinsichtlich der Episoden-Häufigkeit und der Episoden-Dauer zunehmend. Die Erkrankung schreitet dabei regelhaft von ihrer paroxysmalen Verlaufsform über ein persistierendes, ein lang anhaltend persistierendes zu einem permanenten VHF fort (27, Kirchhof, 2009).

Eine steigende Inzidenz von VHF findet sich bei Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus, einer Herzinsuffizienz, einer Kardiomyopathie, einer valvulären Kardiopathie,

eines atrialen Septumdefektes, einer koronaren Herzerkrankung, einer Schilddrüsenüberfunktion, einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, eines Diabetes mellitus, eines Schlafapnoe Syndrom und einer chronischen Niereninsuffizienz (17, Camm, 2010). Des Weiteren kann ein übermäßiger Alkoholkonsum VHF auslösen, auch bekannt als „holiday heart syndrom“ (28, Tonelo, 2013).

Bezogen auf die Leitlinienempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der European Society of Cardiology (ESC) zur Therapie des VHF wird zwischen einem valvulär und einem nicht-valvulär bedingten VHF unterschieden. Dabei ist die Definition des valvulär bedingten VHF in den Leitlinien unterschiedlicher Gesellschaften wie der American Heart Association / American College of Cardiology / Heart Rhythm Society gegenüber der DGK und der ESC nicht einheitlich. Die DGK / ESC implementieren hinsichtlich des valvulär bedingten VHF das Vorhandensein einer rheumatischen Herzklappenerkrankung (vornehmlich der Mitral-Stenose) oder das Vorhandensein eines mechanischen Klappenersatzes (29, De Caterina & Camm, 2014).

Die Symptome bei VHF sind polymorph und zumeist abhängig von der resultierenden Kammerfrequenz sowie der bestehenden kardialen Grunderkrankung. Bei bis zu 38% der Betroffenen besteht ein asymptomatisches VHF und wird somit bei diesen Patienten als Zufallsbefund oder beispielsweise nach einem zerebrovaskulären Ereignis oder einer peripheren arteriellen Embolie nachgewiesen (30, Brüggjenjürgen, 2010, 31, Lotze 2010). In der DISCERN AF Studie wurden 50 Patienten mit symptomatischem VHF mittels eines implantierten Ereignis-Rekorders 3 Monate vor bis 18 Monate nach durchgeführter VHF-Ablations-Therapie bezüglich (auch asymptomatischen) VHF-Episoden untersucht. Es zeigte sich, dass mehr als 50% der über 2 Minuten anhaltenden VHF-Episoden klinisch unbemerkt blieben (32, Verma, 2013). Die Mehrzahl der Betroffenen verspüren (intermittierend) Palpitationen, Dyspnoe oder Schwindel. Zudem kann es zum Auftreten von Synkopen kommen (33, Trappe, 2003). VHF führt bei etwa zwei Dritteln der Betroffenen zu einer Reduktion der Lebensqualität und Belastbarkeit, deren Ausprägung von gering bis hin zu extremer Einschränkung variiert (17, Camm, 2010). Eine VHF-Episode führt bei einem erkrankten Individuum jedoch nicht immer zur gleichen Symptomausprägung. So fanden Hindricks und Mitarbeiter bei Patienten mit symptomatischen VHF-Episoden in bis zu 62% der Fälle auch asymptomatische Ereignisse von VHF (34, Hindricks, 2005).

Die Therapiestrategien des VHF sind eine Frequenz- oder Rhythmuskontrolle. Eine

Frequenzkontrolle erfolgt durch Verabreichung bradykardisierender Medikamente. Bei unzureichender Symptomfreiheit oder bei Vorhandensein einer Herzinsuffizienz erfolgt die Rhythmuskontrolle mit dem Ziel, das VHF in einen Sinusrhythmus zu konvertieren. Dies kann durch eine elektrische oder medikamentöse Kardioversion erfolgen. Mehrere Studien (AFFIRM, PIAF, RACE, STAF, HOT CAFÉ) zeigten unter antiarrhythmischer Dauertherapie eine Reduktion der Rezidiv-Häufigkeit und Episoden-Dauer. Ein permanenter Rhythuserhalt stellte sich in der Mehrzahl der Patienten nicht ein (35, Brady, 2007). Ein weiterer Therapieansatz ist die linksatriale Katherablation mit dem Ziel des dauerhaften Erhalts eines Sinusrhythmus (36, Mathew, 2014). Limitierend ist eine relativ hohe Rezidiv-Quote des VHF nach erfolgter Pulmonalvenenisolation (37, Ouyang, 2008). Bislang gibt es nur wenig belastbare Studiendaten für das Fortführen einer OAK nach erfolgter linksatrialer Katherablation mit Bezug auf das Schlaganfallsrisiko (38, Noseworthy, 2015).

2.3 Vorhofflimmern und das Risiko ischämischer Schlaganfälle

Bei Vorhandensein von symptomatischem oder klinisch asymptomatischem VHF besteht ein etwa fünffach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall (39, Wolf, 1991). Das Risiko ist dabei weitestgehend unabhängig vom Vorhofflimmer-Typ (paroxysmal, persistierend, permanent) (40, Healey, 2012), wobei zuletzt im Rahmen einer Metanalyse randomisierter Studien eine höhere Schlaganfall-Inzidenz bei nicht-paroxysmale VHF im Vergleich zu paroxysmale VHF beschrieben wurde (41, Ganesan, 2016), was jedoch für die (bisherige) klinische Praxis eine untergeordnete Rolle spielt. Es ist davon auszugehen, dass derzeit zumindest etwa 15% aller ischämischen Ereignisse durch VHF bedingt werden (42, Hart & Diener 2014). Im Hinblick auf den Nachweis eines VHF bei etwa 16-30% aller Patienten nach kryptogenem Schlaganfall durch eine EKG-Ableitung über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren, ist jedoch von einer noch höheren Rate VHF-assoziierter Schlaganfälle auszugehen (43, Sanna, 2014; 44, Gladstone, 2014).

Der Entstehungsprozess eines atrialen Thrombus bei VHF ist komplex und multifaktoriell bedingt (45, Lopez-Cuenca, 2010). Durch strukturelle und hämodynamische Veränderungen in den Vorhöfen verschlechtern sich die rheologischen Eigenschaften des Blutes (45, Lopez-Cuenca, 2010, 30, Brüggjenjürgen 2010). Additiv werden Veränderungen im Bereich des Gefäßendothels, der Fibrinolyse, eine induzierte systemische

Inflammation und eine (konsekutiv) verstärkte Aktivierung der Thrombozyten beobachtet (45, Lopez-Cuenca, 2010). Konsekutiv resultiert eine Erhöhung der Thrombogenität des Blutes. Das linke Vorhofohr (LAA) wird anhand autoptischer Studien als der wichtigste Bildungsort für kardiale Thromben bei VHF angesehen (18, Darius, 2013).

Das individuelle Risiko für einen ischämischen Schlaganfall steigt bei bekanntem VHF durch das Vorhandensein folgender Komorbiditäten: Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, zunehmendes Alter, Diabetes mellitus, stattgehabter Schlaganfall oder TIA, Niereninsuffizienz und (kardio-)vaskuläre Erkrankungen. Das weibliche Geschlecht ist gemäß Studienlage bei Älteren ebenfalls häufiger von VHF-assoziierten Thromboembolien betroffen (18, Darius 2013; 46, Ederhy, 2010; 47, Geckeis 2011).

Eine Risikostratifizierung für thromb-embolische Ereignisse bei VHF kann näherungsweise über den sogenannten CHADS₂-Score bzw. den seit 2010 etablierten CHA₂DS₂-VASc-Score erfolgen, in dem die Mehrzahl der zuvor genannten Risikofaktoren einbezogen wurden (siehe Tabelle 2 und 3). Gemäß der Summe der bestehenden Risikofaktoren beträgt das antizipierte individuelle Schlaganfallrisiko bis etwa 20% pro Jahr (48, Fuster 2006; 17, Camm, 2010; 49, Kirchhof, 2016).

Tabelle 2: Stratifizierung des Schlaganfallrisikos anhand des CHADS₂-Score (DGK-Leitlinie für VHF 2006; 48, Fuster, 2006) bzw. des ab 2010 propagierten CHA₂DS₂-VASc Score (17, Camm, 2010).

Risikofaktor		CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc
C	Herzinsuffizienz	1	1
H	Arterieller Hypertonus	1	1
A	Lebensalter ≥75 Jahre	1	2
D	Diabetes mellitus	1	1
S	Schlaganfall oder TIA	2	2
V	Vaskuläre Erkrankung		1
A	Lebensalter 65-74 Jahre		1
Sc	Weibliches Geschlecht (≥65 Jahre)		1
Maximale Gesamtpunktzahl		6	9

Tabelle 3: Antizipiertes jährliches Schlaganfallrisiko anhand der Gesamtpunktzahl des CHADS₂-Score (48, Fuster, 2006) und des CHA₂DS₂-VASc-Score (17, Camm, 2010).

CHADS ₂	Adjustiertes Schlaganfallrisiko pro Jahr in %	CHA ₂ DS ₂ -VASc	Adjustiertes Schlaganfallrisiko pro Jahr in %
0	1,9	0	0
1	2,8	1	1,3
2	4,0	2	2,2
3	5,9	3	3,2
4	8,5	4	4,0
5	12,5	5	6,7
6	18,2	6	9,8
		7	9,6
		8	6,7
		9	15,2

Patienten mit VHF haben nach einem ischämischen Schlaganfall eine vergleichsweise schlechte Prognose und weisen eine größere Wahrscheinlichkeit für ein Schlaganfallrezidiv auf als Schlaganfallpatienten ohne VHF (50, Marini, 2005). Präventiven Maßnahmen des ischämischen Schlaganfalls bei bekanntem VHF und einer adäquaten apparativen Diagnostik zum Nachweis eines VHF kommt daher ein hoher Stellenwert zu.

2.4 Kardiologische Diagnostik nach ischämischem Schlaganfall

Etwa jeder vierte ischämische Schlaganfall wird durch eine kardio-embolische Genese bedingt (51, Grau, 2001), beispielsweise durch VHF, eine Herzinsuffizienz, eine Endokarditis, eine so genannte paradoxe Embolie durch ein persistierendes Foramen ovale oder eine Thrombusbildung im Zuge eines akuten Myokardinfarktes (52, Ay 2005).

Darüber hinaus sind akute kardiale Ereignisse häufig mit einem ischämischen Schlaganfall vergesellschaftet. So findet sich beispielsweise bei 2% aller Schlaganfallpatienten in der Akutphase des Schlaganfalls ein akuter Myokardinfarkt (53, Laufs, 2010).

Mittels eines Ruhe-EKG bei Eintreffen des Schlaganfallpatienten im Krankenhaus können neben einer Detektion von VHF auch Hinweise für eine akute Myokardischä-

mie oder strukturelle Herzerkrankung gefunden werden. So wurde in einer Metanalyse unter Einschluss von etwa 12000 Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder einer TIA in 8% der Fälle während der Aufnahme-Untersuchung erstmals ein VHF festgestellt. Durch sequentielle Kombination verschiedener EKG-Monitorverfahren kann bei bis zu 25-30% der ischämischen Schlaganfallpatienten (oder TIA) erstmals ein VHF diagnostiziert werden (43, Sanna, 2014; 54, Sposato, 2015).

Die Echokardiographie nach ischämischem Schlaganfall gibt Informationen über mögliche kardiale oder aortale Emboliequellen. Darüber hinaus können eine Herzinsuffizienz oder eine valvuläre Herzerkrankung diagnostiziert werden (53, Laufs, 2010). Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz erhöht das relative Schlaganfallrisiko gemäß der Framingham Daten um das 2-3 fache (55, Häusler, 2011; 18, Darius 2013). Bei Bestehen einer Herzinsuffizienz liegt im Durchschnitt in 10-17% auch ein VHF vor. Die Prävalenz des VHF steigt mit zunehmender Schwere der Herzinsuffizienz auf bis zu 50% bei Patienten mit NYHA IV (55, Häusler, 2011). Trotz einer Empfehlung in den Leitlinien der European Association of Echocardiography (56, Pepi, 2010), erfolgt eine Echokardiographie selbst in Industriestaaten nur bei einem Teil der Schlaganfallpatienten (57, Herm & Häusler, 2013; 58, Giruparajah, 2015).

2.5 Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern

Unterschieden wird zwischen der Primärprävention (bei Patienten ohne bisherigen Schlaganfall) und Sekundärprävention (bei Patienten mit einem Schlaganfall oder TIA in der Eigenanamnese). Bisher konnte anhand einer randomisierten Studie nicht nachgewiesen werden, dass eine rhythmuserhaltende Therapiestrategie unter Einsatz von Antiarrhythmika für die Schlaganfallprävention bei bekanntem nicht valvulären VHF einer oralen Antikoagulation ebenbürtig bzw. überlegen ist (59, Al-Kathib, 2014). Die randomisierte multizentrische EAST-Studie zum frühestmöglichen Einsatz einer rhythmuserhaltenden Therapie mittels linksatrialer Katheterablation in Kombination mit dem Einsatz von Antiarrhythmika rekrutierte bis vor wenigen Monaten (60, Kirchhof, 2013). Zudem vergleicht die randomisierte multizentrische CABANA-Studie die Wertigkeit einer linksatrialen Katheterablation für die Schlaganfallprävention im Vergleich zum Einsatz von Antiarrhythmika. Die Ergebnisse beider Studien werden jedoch nicht vor 2018 erwartet.

Die orale Antikoagulation in Verbindung mit einer medikamentösen Frequenzregulierung (mittels Betablocker, Kalziumantagonisten vom nicht-Dihydropyridin-Typ, Digitalis) ist daher als Goldstandard der Schlaganfallprävention anzusehen (61, Camm 2012).

2.5.1 Orale Antikoagulation

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Dissertation war eine signifikante relative Risikoreduktion der Schlaganfallhäufigkeit bei bekanntem VHF unter einer OAK mit dem Vitamin K Antagonisten (VKA) Warfarin und einer Ziel-INR von 2-3 um 64% gesichert (62, Hart, 2007). Gegenüber einem therapeutischen INR von 2-3 steigt das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall bei einer $INR < 2$ deutlich an. Eine $INR > 3$ ist hingegen mit einem zunehmenden Risiko für intrazerebrale Blutungen assoziiert (Tabelle 4) (63, Hylek, 2003).

Tabelle 4: Inzidenzrate für einen ischämischen Schlaganfall und für eine intrakranielle Blutung bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF und Warfarin-Therapie (VKA) in Abhängigkeit des INR-Wertes (63, Hylek, 2003).

INR	Schlaganfall Rate / 100 Personenjahre (95% Konfidenz-Intervall)	Intrakranielle Blutung Rate / 100 Personenjahre (95% Konfidenz-Intervall)
<1,5	7,7 (5,7-10,4)	0,5 (0,2-1,7)
1,5 - 1,9	1,9 (1,4-2,4)	0,3 (0,1-0,6)
2,0 - 2,5	0,4 (0,3-0,7)	0,3 (0,2-0,4)
2,6 - 3,0	0,9 (0,6-1,4)	0,5 (0,3-0,9)
3,1 - 3,5	0,7 (0,3-1,6)	0,6 (0,3-1,4)
3,6 - 3,9	0,4 (0,1-2,9)	0,4 (0,1-2,9)
4,0 - 4,5	1,4 (0,4-5,5)	2,7 (1,0-7,3)
>4,5	2,6 (0,8-8,1)	9,4 (5,2-16,9)

Die Anzahl der medikamentös zu behandelnden Patienten um einen VHF-assoziierten Schlaganfall zu verhindern wird als *Number needed to treat* (NNT) beschrieben. In der Primärprävention beträgt die NNT für eine OAK mit einem VKA bei einer Ziel-INR von 2-3 37 und in der Sekundärprävention 12 (64, Davis, 2012). Eine OAK Therapie mit

VKA bedarf einer engmaschigen individuellen Einstellung in den therapeutischen Bereich anhand von INR-Kontrollen. Dabei sind die täglichen VKA-Dosierungen aufgrund der individuellen Vitamin K-Stoffwechsellage, die zudem mit der Ernährung korreliert, sowie mannigfaltiger Wechselwirkungen mit sonstigen Medikamenten sehr heterogen. Zudem ist die Compliance, die einen wesentlichen Einfluss auf den Therapieerfolg hat (65, Ledochowski, 2010), unter Einnahme von VKA im klinischen Alltag limitiert. Bereits zwei Jahre nach einem aufgetretenen ischämischen Schlaganfall nahmen weniger als 50% der Patienten noch den zuvor verschriebenen VKA Warfarin ein (66, Glader, 2010).

Seit 2011 wurden vier multizentrische randomisierte Phase III Studien veröffentlicht (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF), in denen ein nicht Vitamin K-abhängiges orales Antikoagulum (NOAK) mit dem VKA Warfarin verglichen wurde. Warfarin unterscheidet sich von dem in Deutschland zumeist eingesetzten VKA Phenprocoumon durch eine etwas kürzere Halbwertszeit (36-42 vs. 150 h), die sich jedoch ebenfalls deutlich von der Halbwertszeit der NOAKs unterscheidet (9-16 h).

Anhand dieser Daten wurden die NOAKs Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban bereits in der ESC-Leitlinie 2012 für VHF zur Schlaganfallprävention bei nicht valvulärem VHF und zumindest moderatem Schlaganfallrisiko als Alternative zu VKA empfohlen, die aufgrund des klinischen Nettonutzens zur Anwendung kommen sollten (61, Camm, 2012). Die Zulassung für Edoxaban in dieser Indikation erfolgte im Jahr 2015. In der Ende August 2016 publizierte Aktualisierung der ESC-Leitlinie wird bei Ersteinstellung auf eine OAK empfohlen ein NOAK einem VKA vorzuziehen (49, Kirchhof, 2016).

2.5.2 Thrombozytenaggregationshemmung

Sofern kein VHF bekannt ist, wird im Rahmen der (frühen) Sekundärprävention eines ischämischen Schlaganfalles Acetylsalicylsäure (ASS) (67, Rothwell, 2016) sowie die Kombination aus ASS und Dipyridamol empfohlen. Eine Schlaganfall-Prävention (primär und sekundär) mittels einer TAH durch ASS reduzierte das relative Schlaganfallrisiko dabei gemäß einer Meta-Analyse um 22 % (62, Hart, 2007). Ein präventiver Effekt wurde bis zu einer täglichen ASS-Dosis von 1500 mg beschrieben, wobei eine Dosissteigerung des ASS über 100 mg täglich wegen im Verlauf zunehmender Blutungskomplikationen nicht empfohlen wurde (68, Häusler & Nolte, 2015).

Die Kombinationstherapie mit ASS 25 mg und Dipyridamol 200 mg zweimal täglich zeigte sich im Rahmen der multizentrischen randomisierten ESPRIT Studie gegenüber einer Monotherapie mit ASS hinsichtlich der Schlaganfallprävention überlegen (69, The ESPRIT Study Group, 2006), wobei zuletzt jedoch auch eine vergleichbare Effizienz der Kombinationstherapie im Vergleich zu ASS publiziert wurde (70, Uchiyama, 2011). Für Clopidogrel zeigte sich hingegen in der multizentrischen randomisierten CAPRIE Studie bezüglich der Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls gegenüber der Monotherapie mit ASS kein Vorteil (71, CAPRIE Steering Committee, 1996). Eine längerfristige Kombinationstherapie mittels ASS und Clopidogrel fand aufgrund des assoziierten Blutungsrisikos und fehlendem Vorteil auf das Schlaganfallrisiko keinen Eingang in die Leitlinienempfehlungen (72, SPS3 Investigators, 2012). Die Ergebnisse der in China durchgeführten multizentrischen randomisierten CHANCE-Studie weisen jedoch darauf hin, dass ein klinisches Benefit einer Kombinationstherapie mittels ASS und Clopidogrel über 90 Tage nach akutem Schlaganfall gegenüber ASS besteht (73, Wang, 2013), dessen Übertragbarkeit auf die hiesige Patientenpopulation gerade im Rahmen der POINT Studie geprüft wird.

Bei Patienten mit bekanntem VHF wurde in den ESC-Leitlinien für VHF 2006 die Gabe einer TAH anhand der thromb-embolischen Risikostratifizierung bis zu einem CHADS₂-Score = 1 sowie bei bestehender Kontraindikation für eine OAK mittels VKA empfohlen (48, Fuster, 2006). In den ESC-Leitlinien für VHF 2010 wurde der CHA₂DS₂-VASc-Score eingeführt und wie zuvor eine TAH bis zu einem CHA₂DS₂-VASc Score = 1 empfohlen, wobei seit dieser Version für Männer schon ab einem CHADS₂-Score = 1 einer OAK der Vorzug gegenüber einer TAH gegeben werden sollte. Dagegen soll gemäß der 2016 aktualisierten Leitlinienversion zur Therapie des VHF bei Männern bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score = 1 und bei Frauen bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score = 2 eine OAK nur noch in Betracht gezogen werden (60, Camm, 2012; 66, Kirchhof, 2016).

Die AVERROES-Studie zeigte unter einer Therapie mit Apixaban eine über 50%ige Reduktion thromb-embolischer Ereignisse gegenüber einer Monotherapie mit ASS bei Patienten mit VHF und zumindest moderatem Schlaganfall-Risiko ohne dass eine signifikante Zunahme von Blutungsereignissen berichtet wurde (74, Conolly, 2011).

In der aktuellen S3-Leitlinie von 2015 zur Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls und transitorischer ischämischer Attacke der Deutschen-Schlaganfall-Gesellschaft und Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie in der Leitlinie für VHF

2012 der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wurde aufgrund dieser Daten die Gabe von ASS bei Patienten mit VHF mit niedrigem und moderatem Schlaganfallrisiko zur Sekundärprävention nicht mehr empfohlen

2.5.3 Bedeutung einer oralen Antikoagulation für die Schlaganfall-assozierte Morbidität und Mortalität bei Vorhofflimmern

Unter einer therapeutischen Antikoagulation traten (im Vergleich zu Placebo bzw. einer TAH mit ASS) nicht nur weniger ischämische Schlaganfälle auf, sondern es fanden sich auch Hinweise für eine Reduktion der Schlaganfall-assozierten Morbidität und Mortalität (75, Audebert, 2010; 76, Schwammenthal, 2010; 77, Häusler 2012; 78, Ottosen 2014). Dieser positive Effekt einer therapeutischen OAK bestand auch unter Berücksichtigung OAK-bedingter zerebraler Blutungen (75, Audebert, 2010).

In den in der durch Ottosen et al. durchgeführten Metaanalyse berücksichtigten Studien waren 5-37% der 18523 untersuchten akuten Schlaganfallpatienten mit präklinisch bekanntem Vorhofflimmern und einer anhand des individuellen Risikoprofils gegebenen Indikation für eine OAK bei Auftreten des ischämischen Schlaganfalls antikoaguliert (78, Ottosen 2014), wobei 3-16% aller Patienten im therapeutischen Bereich (INR 2-3) lagen (77, Häusler, 2012; 78, Ottosen, 2014). Eine TAH-Therapie erhielten präklinisch 25-43% und keinerlei antithrombotische Therapie 22-75% der Schlaganfallpatienten mit prä-klinisch bekanntem VHF, was die bestehenden Defizite in der Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls bei bekanntem VHF eindrucksvoll darstellt.

Die Wahrscheinlichkeit einen schweren Schlaganfall zu erleiden war bei prä-klinischer Einnahme einer therapeutischen OAK mit 15-36% am niedrigsten. Demgegenüber war das Risiko im Vergleich der Gruppen bei prä-klinischer Einnahme einer nicht-therapeutischen OAK (26-43%), einer TAH-Therapie (30-54%) oder keinerlei antithrombotischer Therapie (27-65%) steigend. Das klinische Outcome bemessen am Grad der verbleibenden Funktionseinschränkung und Mortalität (mRS 4-6, siehe Kapitel 3.2.1) verschlechterte sich im Gruppenvergleich gleichermaßen (78, Ottosen, 2014).

Die Grundlage dieser Beobachtung ist weiterhin nicht eindeutig geklärt. In Publikationen zur reduzierten Schlaganfall-assozierten Morbidität und Mortalität unter therapeu-

tischer OAK (75, Audebert, 2010; 76, Schwammenthal, 2010; 77, Häusler 2012) wurde der Einfluss einer therapeutischen OAK auf die Größe und Fragilität eines kardialen Thrombus diskutiert. Dieser Hypothese folgend würden durch möglicherweise kleinere Thromben kleinere zerebrale Arterien verschlossen, was wiederum kleinere zerebrale Ischämien nach sich ziehen könnte. Ein weiterer Erklärungsansatz ist die Annahme, dass eine therapeutische OAK einen ausreichenden Schutz vor der Bildung VHF-bedingter kardialer Thromben bietet und diese Patienten aufgrund einer nicht-kardio-embolischen Genese einen ischämischen Schlaganfall erlitten hätten, die einen im Vergleich geringeren Schweregrad nach sich ziehen würde, wenn dieser Analogieschluss zutreffend ist (50, Marini, 2005). Bekanntermaßen finden sich bei Patienten mit VHF in etwa 10-15% zumindest konkurrierende Ursachen für einen ischämischen Schlaganfall (79, Hart, 2000; 57, Herm, 2013).

Bisher haben nur wenige Studien unter Einschluss einer vergleichsweise geringen Patientenzahl den Effekt einer therapeutischen Antikoagulation auf das Schlaganfall-Volumen und das Verteilungsmuster des Index-Schlaganfalls untersucht. Allerdings wiesen diese Studien unterschiedliche methodische Mängel auf. Anhand lediglich einer zerebralen Computertomographie eine Woche nach Auftreten des Index-Schlaganfalls zeigte sich bei 14 Schlaganfallpatienten mit VHF und einem präklinischen $INR > 1,6$ bei Aufnahme ein signifikant kleineres zerebrales Infarkt-Volumen, als sich dies bei 63 Schlaganfallpatienten mit VHF und einer normalen INR bei Aufnahme fand (80, Wakita, 2002). Auch in einer Kohortenstudie mit 68 Schlaganfallpatienten mit nicht-valvulärem VHF fand sich mittels zerebraler Computertomographie bei 14 Patienten mit einer OAK und einer $INR \geq 1,6$ im Vergleich zu Patienten mit einer $INR < 1,6$ ein signifikant kleineres Infarkt-Volumen, das jedoch an Tag 2-5 nach dem Index-Schlaganfall bestimmt wurde und somit nur bedingt vergleichbar war (81, Matsumoto, 2011). Die von Ay et al. an 93 Schlaganfallpatienten mit VHF mittels zerebraler Magnetresonanztomographie (MRT) erhobenen Ergebnisse lassen den Schluß zu, dass im Falle einer $INR < 2$ bei Auftreten des Schlaganfalls eine inverse Korrelation mit dem anhand Diffusions-gewichteter Sequenzen bestimmten Infarkt-Volumen innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn besteht (82, Ay, 2008). Das so bestimmte Infarktvolumen kann jedoch nicht als finales Infarktvolumen angesehen werden.

2.6 Herleitung der Aufgabenstellung

Vorhofflimmern (VHF) ist die weltweit häufigste Herzrhythmusstörung und ein unabhängiger Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall (17, Camm, 2010). Zumindest 15% aller Schlaganfälle werden durch VHF bedingt und Schlaganfallpatienten mit VHF weisen zudem im Vergleich zu Schlaganfallpatienten ohne VHF eine höhere Morbidität und Mortalität auf (50, Marini, 2005; 17, Camm, 2010), was die Bedeutung einer Schlaganfallprävention unterstreicht. Eine orale Antikoagulation ist in der Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls hochwirksam und wird daher in allen Leitlinien für VHF-Patienten mit einem zumindest moderaten Schlaganfallrisiko empfohlen (48, Fuster, 2006; 18, Darius 2013). Die Umsetzung dieser Leitlinienempfehlungen in der klinischen Praxis ist jedoch unzureichend (77, Häusler, 2012; 78, Otosen, 2014; 68, Häusler 2015).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es anhand einer retrospektiven Datenanalyse bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und prä-stationär bekanntem oder stationär erstmals diagnostiziertem VHF eine Bestandsanalyse zur Umsetzung der Leitlinienempfehlungen und zur klinischen Bedeutung einer oralen Antikoagulation bei Auftreten des ischämischen Schlaganfalls zu erheben. Darüber hinaus sollte die stationäre (medikamentöse) Versorgung und die Prognose von Schlaganfallpatienten mit VHF näher charakterisiert werden.

Brücksichtigt wurden alle in der Neurologischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin aufgrund eines akuten ischämischen Schlaganfalls über einen Zeitraum von 2 Jahren stationär behandelten Patienten mit prä-stationär bekanntem bzw. stationär erstmalig diagnostiziertem VHF. Ergänzend wurde eine Volumetrie der mittels serieller zerebraler MRT erfassten Infarktausdehnung durchgeführt. Neben der stationären Mortalität wurde zudem das Überleben anhand einer Abfrage des Vitalstatus beim Einwohnermeldeamt erhoben.

Folgende konkrete Fragestellungen sollten im Rahmen dieser Promotionsarbeit beantwortet werden:

- Im welchem Ausmaß bestehen Defizite in der medikamentösen Primär- und Sekundärprävention bei Schlaganfallpatienten mit bereits zuvor bekanntem Vorhofflimmern?

- Ist eine Veränderung der Defizite in der medikamentösen Primär- und Sekundärprävention ischämischer Schlaganfälle im Vergleich zur Versorgungssituation, die in den Jahren 2003 bis 2004 (77, Häusler, 2012) erkennbar?
- Ist das Bestehen einer therapeutischen OAK bei Auftreten des zur stationären Aufnahmen führenden Schlaganfalls auch in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Kohorte mit einer Reduktion der Schlaganfall-assoziierten Morbidität und Mortalität assoziiert?
- Beeinflusst das Vorhandensein einer therapeutischen OAK bei Auftreten des ischämischen Schlaganfalls die mittels serieller MRT erfasste Schlaganfallausdehnung im Vergleich zu Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern, die bei Auftreten des Schlaganfalls keine (therapeutisch wirksame) orale Antikoagulation einnahmen?
- In welchem Ausmaß erfolgte eine stationäre Diagnostik bezüglich konkurrierender Ursachen des ischämischen Schlaganfalles bei Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern?
- In welchem Ausmaß erfolgte eine kardiologische Diagnostik während des stationären Aufenthaltes aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls in Bezug auf das Bestehen einer Herzinsuffizienz bzw. einer koronaren Herzerkrankung? Welchen Einfluss hatte diese Diagnostik auf die Medikation bei Entlassung?
- Welchen Einfluss hatte das Bestehen einer Herzinsuffizienz bei Schlaganfallpatienten mit VHF auf die weitere Prognose?

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Diese retrospektive Analyse wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA4/116/10) am 24.11.2010 bewilligt. Die Identifizierung der stationär behandelten Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern erfolgte anhand der Kodierung bei Entlassung gemäß der International statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme ICD-10. Die Kodierungen ICD-10: I61.x; I63.x; G45.x sowie I48.x wurden diesbezüglich berücksichtigt. Patienten mit intrazerebraler Blutung (ICD-10: I64.x) wurden nicht in die Analyse einbezogen. Der Zeitraum der Analyse erstreckte sich über zwei Jahre von Anfang März 2008 bis Ende Februar 2010.

3.2 Datenerfassung

Die Sichtung erfolgte anhand der (digitalen) Patientenakten. Es wurden folgende Variablen in die Datenbank übernommen:

- Ischämischer Schlaganfall oder TIA gemäß klinischer Definition
- VHF (prä-stationär bekannt bzw. Erstdiagnose nach dem Index-Schlaganfall)
- CHADS₂-Score bzw. CHA₂DS₂-VASc Score vor Aufnahme aufgrund des Index-Schlaganfalls (siehe auch Kapitel 2.3)
 - Alter
 - Geschlecht,
 - Herzinsuffizienz
 - Arterieller Hypertonus
 - Diabetes mellitus
 - Stattgehabter Schlaganfall oder TIA (vor dem Index-Schlaganfall)
 - Koronare Herzerkrankung (KHK)
 - Periphere arterielle Verschlusskrankung (pAVK)
- Weitere Eigenanamnese (mit Bezug zur Verordnung einer OAK)
- Medikation unmittelbar vor stationärer Aufnahme aufgrund des Index-Schlaganfalls aus der Sicht eines klinisch tätigen Kardiologen unter Berücksichtigung folgender Medikamentenklassen:
 - Betablocker (BRB) (ja/nein)

- Calcium-Kanalblocker (CaB) (ja/nein)
- Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer (ACE-I) (ja/nein)
- Angiotensin-1-Rezeptor-Blocker (ARB) (ja/nein)
- Diuretika (ja/nein)
- Cholesterol-Synthese-Enzym-Hemmer (CSE-I) (ja/nein)
- orale Antikoagulanzen (OAK)
 - INR bei Aufnahme
 - $INR \geq 2$ oder $INR < 2$
- Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)
- Medikation bei stationärer Entlassung nach dem Index-Schlaganfall unter Berücksichtigung der oben genannten Medikamentenklassen
- NIHSS Score (siehe Kapitel 3.2.1)
 - bei stationärer Aufnahme infolge des Index-Schlaganfalls
 - bei stationärer Entlassung infolge des Index-Schlaganfalls
- Wert auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS) (siehe Kapitel 3.2.1)
 - bei stationärer Aufnahme infolge des Index-Schlaganfalls
 - bei stationärer Entlassung infolge des Index-Schlaganfalls
- Stationäre Diagnostik
 - zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT)
 - Untersuchungszeitpunkt
 - Untersuchungsanzahl
 - Schlaganfalllokalisation
 - Befund der MR-Angiographie
 - Schlaganfallausdehnung
 - Schlaganfallmorphologie
 - zerebrale Computertomographie
 - Untersuchungszeitpunkt
 - Untersuchungsanzahl
 - Schlaganfalllokalisation
 - Schlaganfallmorphologie
 - 12-Kanal-EKG bei Aufnahme
 - VHF (ja/nein)
 - weitere EKG-Diagnostik im stationären Verlauf
 - ja:
 - Telemetrische Überwachung auf der Stroke Unit
 - Langzeit-EKG-Untersuchung
 - Ruhe-EKG
 - nein
 - Transthorakale bzw. transösophageale Echokardiographie
 - Bestehen einer Herzinsuffizienz, Endokarditis, Klappenvitium oder

eines persistierenden Foramen ovale

- Labordiagnostik
 - Kreatininwert
 - Niereninsuffizienz (ja/nein)
 - N-terminales pro B-Natriuretisches Peptid [NT-proBNP]-Konzentration
 - Herzinsuffizienz (ja/nein)
 - Troponin T –Wert
 - Konzentration, wenn Wert oberhalb Referenzbereich
 - akutes Koronarsyndrom (ja/nein)
- Befunde der zerebralen Bildgebung / Ultraschalldiagnostik
 - Stenosen der hirnversorgenden Arterien (ja/nein)
- Infektionen während des stationären Aufenthaltes
 - Endokarditis (ja/nein)
- Stationäre Verweildauer
 - Intrahospitaler Tod (ja/nein)
- Überlebensstatus gemäß Abfrage des Vitalstatus beim zuständigen Einwohnermeldeamt
 - Mortalität nach einem Jahr

3.2.1 Skalen und Scores

CHADS₂- und CHA₂DS₂-VASc-Score

Eine Risikostratifizierung für thromb-embolische Komplikationen bei VHF erfolgte näherungsweise anhand des CHADS₂-Score, welcher sich sowohl in der Leitlinie für die Therapie des VHF (48, Fuster, 2006) als auch in der klinischen Praxis durchgesetzt hat (46, Ederhy, 2010) (siehe Kaptiel 2.3).

National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Mit Hilfe der *National Institute of Health Stroke scale* (NIHSS) kann der klinische Schweregrad eines Schlaganfalls beschrieben werden (83, Brott, 1989) (Anhang Tabelle Kapitel 7.1). Die Skala berücksichtigt folgende 11 Domänen: Vigilanz, Orientierung, Befolgen von Aufforderungen, Okulomotorik, Gesichtsfeld, Vorhandensein einer fazialen Parese, Motorik und mögliche Ataxie aller Extremitäten, Sensibilität, Dysarthrie, Sprache und das Vorhandensein eines Neglects. Jede Domäne wird mit einem

Punktwert von 0 (kein Defizit) bis maximal 4 graduiert. Mit der Schwere des fokalneurologischen Defizits nimmt somit auch die Punktzahl zu. Ein NIHSS \geq 11 bei stationärer Aufnahme wurde in unserer Datenanalyse als schwerer Schlaganfall definiert, was sich auch in der Literatur wiederfindet (84, Savitz, 2007).

Modifizierte Rankin Skala (mRS)

Eine einfache und standardisierte Beschreibung der durch einen Schlaganfall bedingten Funktionsbeeinträchtigung ist mit Hilfe der modifizierten Rankin Skala (mRS) möglich. Sie wurde erstmalig von Dr. John Rankin 1957 beschrieben. Eine Modifikation durch strukturierte und standardisierte Patientenbefragung, dem bis heute gebräuchlichen mRS, wurde 1988 durch JC van Swieten erstmalig publiziert (85, van Swieten, 1988). Die Fähigkeit eines Patienten die Aktivitäten des täglichen Lebens mit bzw. ohne Hilfe zu bewältigen wird anhand eines Punktwertes zwischen 0 und 6 bewertet. Eine Punktzahl von 0 bedeutet keine funktionelle Beeinträchtigung im täglichen Leben. Mit aufsteigender Zahl ist der Patient zunehmend hilfsbedürftig. Eine mRS von 6 wird im Todesfall vergeben (Tabelle 5). Ein mRS \geq 3 bei stationärer Entlassung wurde in unserer Datenanalyse als schlechtes outcome definiert, was in der Literatur üblich ist (86, Deguchi, 2013).

Tabelle 5: Einteilung der Funktionsbeeinträchtigung anhand des mRS gemäß (85, van Swieten, 1988).

mRS	Beeinträchtigung
0	keine Symptome
1	keine relevante Beeinträchtigung, trotz leichter Symptome selbstständig
2	leichte Beeinträchtigung, im Alltag eingeschränkt, aber selbstständig
3	deutliche Beeinträchtigung, braucht Hilfe, kann aber ohne Hilfe laufen
4	starke Beeinträchtigung, braucht Hilfe, kann ohne Hilfe nicht laufen
5	sehr starke Beeinträchtigung, braucht ständig Hilfe, bettlägerig
6	Tod

3.2.2 Prä-stationäre medikamentöse Schlaganfallprävention bei prä-stationär bekanntem Vorhofflimmern und Sekundärprävention bei Entlassung

Bei Schlaganfallpatienten mit VHF, die im Sinne einer Schlaganfallprävention prä-stationär eine OAK-Therapie mittels eines VKA erhielten, wurde die INR am Aufnahme-tag erfasst. Der therapeutische Bereich für ischämische Schlaganfälle wurde mit einer $INR \geq 2$ definiert (therapeutische OAK). Eine nicht therapeutische OAK-Therapie mittels VKA bestand per Definition bei einer $INR < 2$. Für diesbezügliche Analysen wurden Schlaganfallpatienten mit einer OAK ohne zusätzliche TAH und solche mit OAK und TAH zusammengefasst. Ebenso wurden Patienten mit einer therapeutisch dosierten Heparin-Gabe in dieser Patientenkohorte berücksichtigt.

Bei Schlaganfallpatienten mit VHF und prä-stationärer Einnahme einer TAH, wurden für diesbezügliche Analysen Schlaganfallpatienten mit einer Monotherapie mit TAH und solche mit einer dualen Therapie mittels zweier TAH zusammengefasst. Ebenso wurden Schlaganfallpatienten mit einer Kombinationstherapie aus ASS und Dipyridamol in dieser Patientenkohorte berücksichtigt.

Der Beginn der antithrombotischen Sekundärprävention während der stationären Behandlung erfolgte in Abhängigkeit des klinischen Verlaufes und der morphologischen Infarktausdehnung. Der exakte Zeitpunkt des Therapiebeginns wurde in der Analyse nicht erfasst. Erfasst wurde die medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der Entlassung.

3.2.3 Lysetherapie

Schlaganfallpatienten mit VHF erhielten im Falle einer Aufnahme innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn infolge des Index-Schlaganfalls eine Lysetherapie mittels dem rekombinanten, gewebspezifischen Plasminogenaktivator Alteplase, sofern keine Kontraindikation und eine $INR < 1,7$ bei Aufnahme bestand. Die applizierte Dosis betrug $0,9 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht bis maximal 90mg Gesamtdosis. Davon wurden 10% als Bolus und 90% kontinuierlich mittels einer Perfusorspritze über 60 Minuten appliziert.

3.2.4 Stationäre kardiologische Diagnostik nach dem Index-Schlaganfall

Zur Detektion von VHF-Episoden wurde für diesbezügliche Analysen das Aufnahme-EKG aus der Rettungsstelle berücksichtigt. Als weiterführende stationäre EKG-Diagnostik wurden für diesbezügliche Analysen die telemetrische Überwachung auf der Stroke Unit und die ggf. additiv erfolgte Ableitung von Holter-EKGs über 24-Stunden zusammengefasst.

Bei Patienten mit zuvor nicht bekannter Herzinsuffizienz wurde eine mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) ermittelte Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion $<55\%$ als Herzinsuffizienz definiert. Bei laborchemischer Bestimmung des Brain natriuretic peptide (BNP) wurde das sogenannte N-terminale proBNP (NT-proBNP) mit einem normwertigen Referenzbereich <125 pg/ml bestimmt. Eine Suche nach kardialen und aortalen Ursachen für einen ischämischen Schlaganfall erfolgte bei einem Teil der Patienten mittels TTE und TEE. Ein Screening für nicht-kardial bedingte konkurrierende Ursachen erfolgte mittels einer Duplex-Sonographie der hirnversorgenden Arterien, einer zerebralen CT- und/oder MRT-Untersuchung. Im Rahmen der untersuchten Laborparameter wurde hinsichtlich einer myokardialen ischämischen Beteiligung das Troponin T mit einem normwertigen Referenzbereich $<0,03$ µg/l bestimmt.

3.2.5 Zerebrale Magnetresonanztomographie

Ein Teil der Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und VHF erhielt eine oder mehrere zerebrale Magnetresonanztomographien (MRT) Untersuchung(en). Manche Patienten wurden im Rahmen der 1000+ Studie der Charité seriell im 3 Tesla MRT (Tim Trio, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) untersucht (87, Hotter, 2009).

Folgende MRT-Sequenzen wurden bei 1000+ Patienten an Tag 1, 2 und 5-7 des stationären Aufenthaltes durchgeführt:

- a) Diffusionsgewichtete Untersuchung - diffusion weighted imaging (DWI) zur Detektion von zerebralen Arealen mit einer gestörten Diffusionsbewegung aufgrund eines Ischämie-bedingten Areals,
- b) Time-of-flight Angiographie zur Detektion von Gefäßverschlüssen (3D-TOF-MRA),

- c) Konventionelle fluid-attenuated inversion recovery Sequenz (FLAIR) zur Detektion chronischer Hirnläsionen,
- d) T2* gewichtete Sequenz zur Detektion von Blutungen,
- e) Perfusionsgewichtete Untersuchung - perfusion weighted imaging (PWI) zur Determinierung des minderdurchbluteten Areal (nur Tag 1 und 2, sofern erfolgt).

Patienten mit fehlender zerebraler MRT-Untersuchung an Tag 2 und Tag 5-7 wurden aus der hier erfolgten Analyse ausgeschlossen.

Eine detaillierte Darstellung der zerebralen MRT-Parameter ist im Anhang, Kapitel 7.2, dargestellt. Um eine Volumetrie der Infarktregion und der Penumbra vorzunehmen wurde mit semi-automatischer Unterstützung eine „region of interest (ROI) in den DWI, PWI und FLAIR Sequenzen definiert. Die entsprechenden Volumina wurden unter Zuhilfenahme der PMA Software der Acute Stroke Imaging Standardization Group (ASIST), Japan (Version 3.1 oder folgend) durch Ärzte der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Charité (Herr Christian Wollboldt, Frau Tatjana Usnich) berechnet.

3.2.6 Follow-up

Das Langzeit-Überleben aller Patienten mit VHF wurde gemäß einer Abfrage des Vitalstatus beim Einwohnermeldeamt des Landesamts für Bürger- und Ordnungsangelegenheiten Berlin erhoben. Die Abfrage erfolgte für alle Studienpatienten im März 2011. Für alle Patienten konnte somit das Überleben innerhalb des ersten Jahres nach einem Schlaganfall ermittelt werden.

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung der dieser Dissertation zugrunde liegenden Daten wurde durch Frau Dr. phil. Ulrike Grittner (Institut für medizinische Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité, Centrum für Schlaganfallforschung Berlin) unterstützt und supervidiert. Die Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Excel[®], Version 2003, erfasst. Die statistischen Berechnungen erfolgten unter Zuhilfenahme der IBM-Software SPSS 23.0. Alle Daten wurden je nach Verteilung als Mittelwert und Standardabweichung (SD), als Mediane mit Interquartilsabstand (Median, 25. und 75. Perzentile) dargestellt oder als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Patienten bei denen Werte für einzelne Variablen fehlten, wurden aus der entsprechenden Analyse ausgeschlossen.

Der Vergleich von Anteilswerten zwischen verschiedenen Gruppen in Bezug auf ein Merkmal erfolgte durch den Fisher's exakten Test oder den X^2 -Test.

Vergleiche zwischen zwei Gruppen mit nicht-normal verteilten Daten wurde mittels t-test für unabhängige Stichproben oder Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Im Einzelvergleich wurde ein p-Wert $< 0,05$ als signifikant angesehen.

Zusätzlich wurden multiple Regressionsmodelle verwendet, um für mögliche Konfounder zu adjustieren. Bei binär logistischen Regressionen wurden Odds Ratios und 95% Konfidenzintervalle angegeben. Überlebenszeitanalysen erfolgten mittels Kaplan-Meier-Analysen, Log-Rank-Test und multipler Cox-Regression. Als Ergebnis der Cox-Regression wurden Hazard-Ratios und 95% Konfidenzintervalle berichtet.

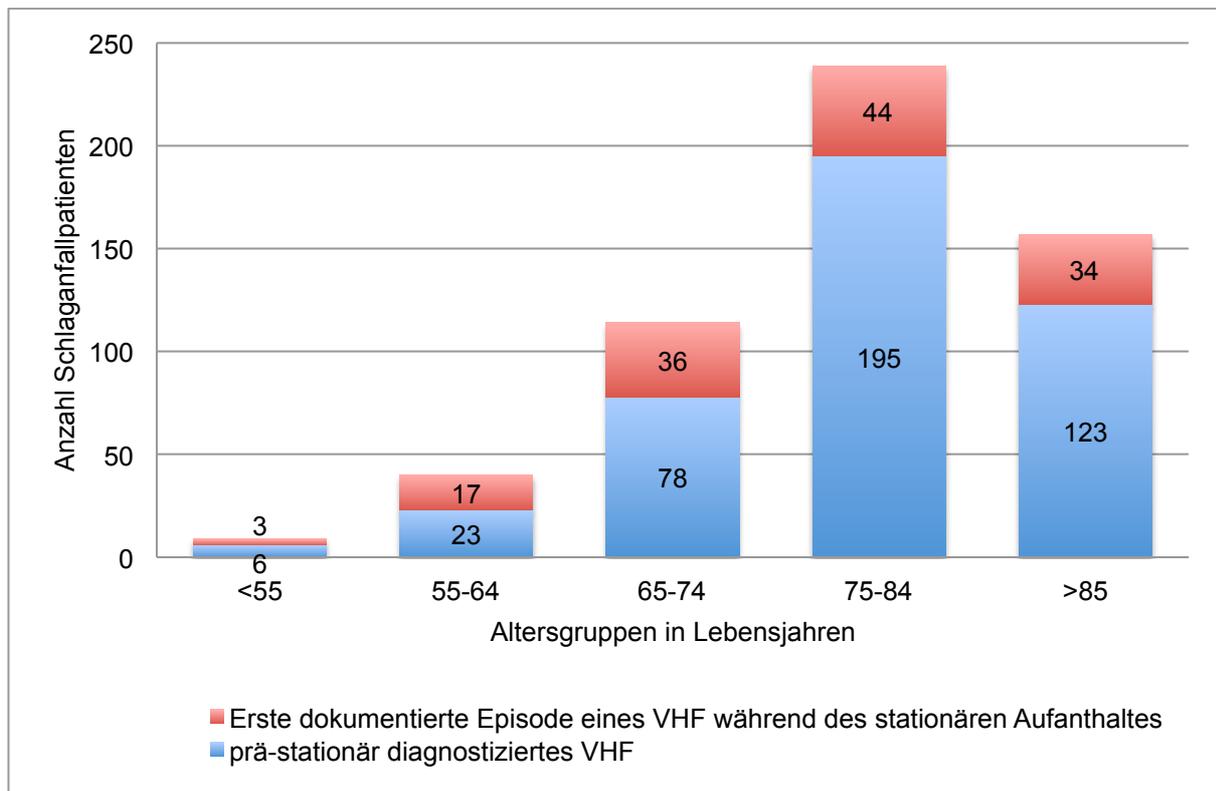
Es wurde ein zweiseitiges Signifikanz-Niveau von 0,05 verwendet. Es erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenpopulation

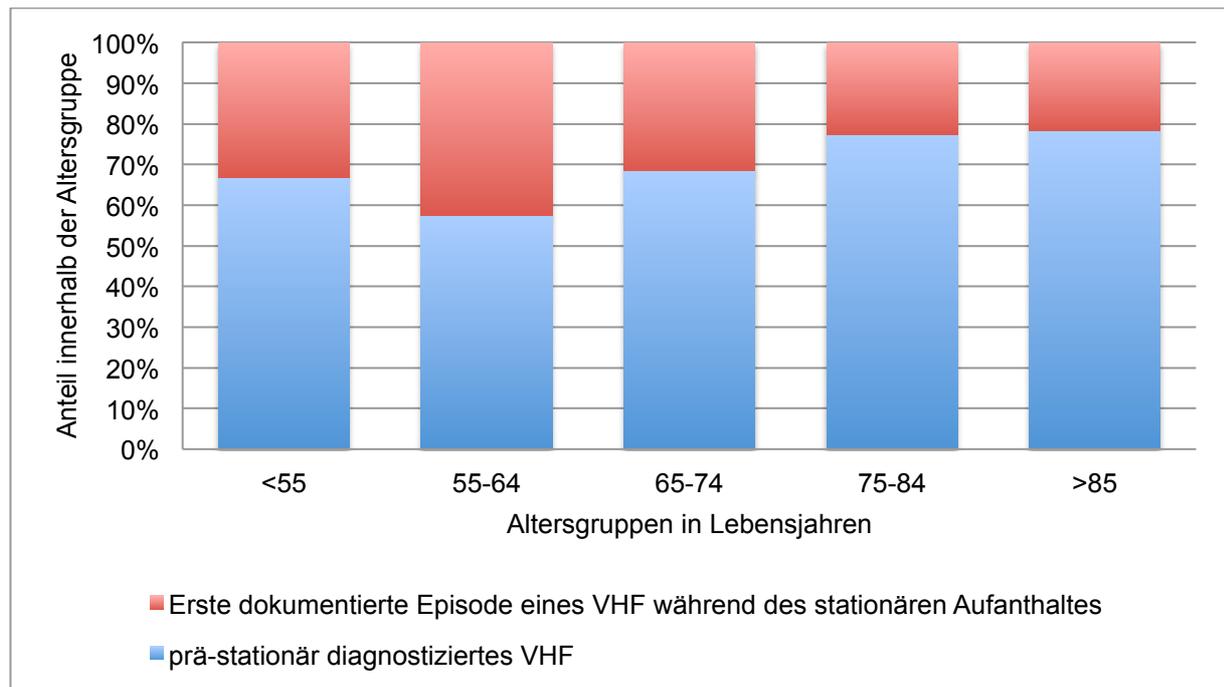
Vom 01.03.2008 bis zum 28.02.2010 wurden 515 Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall in der neurologischen Klinik der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin behandelt, die entweder ein prä-stationär bekanntes (n=381 [74,0%]) oder ein erstmals stationär (n=134 [26,0%]) diagnostiziertes Vorhofflimmern (VHF) aufwiesen (Tabelle 6). Weiblichen Geschlechts waren 292 [56,7%] dieser 515 Schlaganfallpatienten. Bei 46 [8,9%] aller Schlaganfallpatienten mit VHF wurde nach klinischen Kriterien eine TIA diagnostiziert. Die Mehrzahl der TIA Patienten wies ein prä-stationär bekanntes VHF auf (n=40 [87,0%]). Es kamen 106 [20,6%] der 515 Schlaganfallpatienten aufgrund eines Schlaganfall-Rezidivs zur Aufnahme. Bei 90 [84,9%] dieser 106 Schlaganfallpatienten war bereits prä-stationär vor Aufnahme ein VHF diagnostiziert. Das mittlere Alter der 515 Schlaganfallpatienten mit VHF betrug 79 Jahre (SD \pm 10). Die Verteilung der Altersstruktur wurde in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Altersverteilung der 515 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem oder stationär erstmals diagnostiziertem VHF.



Der prozentuale Anteil der Schlaganfallpatienten mit stationär erstmals diagnostiziertem VHF war bei Schlaganfallpatienten im Alter von 55-64 Jahren (n=17 [42,5%]) signifikant höher als bei Patienten die älter als 75 Jahre waren (n=77 [21,9%], p=0,006), wie Abbildung 2 verdeutlicht.

Abbildung 2: Prozentualer Anteil der Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem und stationär erstmals diagnostiziertem VHF in den jeweiligen Altersgruppen.



Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem Vorhofflimmern waren im Vergleich zu Schlaganfallpatienten mit stationär erstmals diagnostiziertem Vorhofflimmern signifikant älter (79 vs 76 Jahre). Des Weiteren wiesen Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem Vorhofflimmern signifikant häufiger eine prä-stationär bekannte koronare Herzerkrankung, einen arteriellen Hypertonus, eine Herzinsuffizienz oder einen stattgehabten Schlaganfall oder TIA in der Eigenanamnese auf, als Patienten mit stationär erstmals diagnostiziertem Vorhofflimmern. Dies spiegelte sich ebenfalls in einem signifikant höheren CHADS₂-Score (2,6 vs. 2,0) vor Aufnahme bei Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF wieder (Tabelle 6).

Tabelle 6: Basis-Charakteristika der analysierten Schlaganfallpatienten mit VHF separiert nach prä-stationär bereits bekanntem VHF und erstmals diagnostiziertem VHF während des stationären Aufenthaltes nach dem Index-Schlaganfall.

	Σ (n=515)	VHF bekannt (n=381)	Erste VHF Episode (n=134)	p [°]
Alter, Mittelwert (SD) [Jahre]	79 (\pm 10)	79 (\pm 9)	76 (\pm 11)	0,001[#]
Weibliches Geschlecht, n [%]	292 [56,7]	214 [56,2]	78 [58,2]	0,76*
KHK, n [%]	103 [20,0]	90 [23,6]	13 [9,7]	<0,001*
pAVK, n [%]	27 [5,2]	20 [5,3]	7 [5,2]	1,00*
Herzinsuffizienz, n [%]	136 [26,4]	114 [29,9]	22 [16,4]	0,002*
Niereninsuffizienz, n [%]	140 [27,2]	106 [27,8]	34 [25,4]	0,65*
Arterieller Hypertonus, n [%]	443 [86,0]	338 [88,7]	105 [78,4]	0,005*
Alter in Jahren \geq 75, n [%]	353 [68,5]	274 [71,9]	79 [59,0]	0,007*
Diabetes mellitus, n [%]	123 [23,9]	95 [24,9]	28 [20,9]	0,41*
Stattgehabter Schlaganfall/TIA, n [%]	106 [20,6]	90 [23,6]	16 [11,9]	0,004*
CHADS ₂ -Score vor Aufnahme, Mittelwert (SD)	2,5 (\pm 1,3)	2,6 (\pm 1,3)	2,0 (\pm 1,2)	<0,001[#]
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score vor Aufnahme, Mittelwert (SD)	4,2 (\pm 1,6)	4,4 (\pm 1,6)	3,6 (\pm 1,6)	<0,001[#]
Prähospitale VKA-Therapie, n [%]	120 [23,3]	118 [31,0]	2 [1,5]	<0,001*
mRS-Score bei Aufnahme, Median (IQR)	3,0 (2,0-5,0)	3,0 (2,0-5,0)	4,0 (2,0-5,0)	0,51 [§]
NIHSS-Score bei Aufnahme, Median (IQR)	5,5 (2,0-13,0)	5,0 (2,0-13,0)	6,0 (2,0-13,0)	0,19 [§]
Stationäre Verweildauer, Median (IQR) [Tage]	8 (6-10)	7 (5-10)	9 (7-11)	<0,001[§]
Intrahospitaler Tod, n[%]	23 [4,5]	18 [4,7]	5 [3,7]	0,81*
Lokalisationsverteilung der zerebralen Ischämie				0,43*
Kein bildgebender Nachweis	31 [6,0]	27 [7,1]	4 [3,0]	
Arteria cerebri anterior	11 [2,1]	7 [1,8]	4 [3,0]	
Arteria cerebri media	304 [59,0]	227 [59,6]	97 [57,5]	
Arteria cerebri posterior	53 [10,3]	40 [10,5]	13 [9,7]	
Vertebro-basiläres Stromgebiet	50 [9,7]	35 [9,2]	15 [11,2]	
Arteria choroidea anterior	9 [1,7]	5 [1,3]	4 [3,0]	
Mehrere Stromgebiete	57 [11,1]	40 [10,5]	17 [12,7]	

[°]p-Wert = Erste VHF Episode vs. VHF prä-stationär bekannt;

* χ^2 Test; [#] t-test; [§] nicht parametrischer Test für unabhängige Stichproben

Die Lokalisation des Index-Schlaganfalls wurde in Tabelle 6 gemäß des betroffenen Gefäßgebietes dargestellt. Eine multiple Strombahnbeteiligung bestand bei 57 [11,1%] der 515 Schlaganfallpatienten mit VHF, wobei zumeist die A. cerebri media und die A. cerebri posterior betroffen war (n=33 [6,4%]).

4.2 Stationäre Verweildauer bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern

Die 515 Schlaganfallpatienten mit VHF wurden im Median über 8 (IQR 6-10) Tage stationär am Campus Benjamin Franklin der Charité behandelt. Im Falle eines prästationär bekannten VHF (n=381) war die stationäre Verweildauer im Median mit 7 Tagen (IQR 5-10) signifikant kürzer als bei 134 Schlaganfallpatienten mit stationär erstmalig diagnostiziertem VHF (Median 9 Tage (IQR 7-11)) (Tabelle 6). Bei 381 Schlaganfallpatienten mit prästationär bekanntem VHF betrug im Falle einer prästationären medikamentösen Schlaganfallprävention mittels OAK (n=118) die stationäre Verweildauer im Median 6 Tage (IQR 5-9). Dabei bestand kein Unterschied für solche Patienten mit einer $INR \geq 2$ (n=54) bzw. einer $INR < 2$ (n=64) (Median 6 Tage (IQR 4-8) vs. 6 Tage (IQR 5-10)). Dagegen betrug die stationäre Verweildauer bei Schlaganfallpatienten mit prästationär bekanntem VHF und zuvor fehlender medikamentöser Schlaganfallprävention (n=74) bzw. TAH Einnahme (n=180) im Median 7 Tage (IQR 6-10; $p=0,001$) bzw. 8 Tage (IQR 6-9; $p=0,012$) und wurden somit länger stationär behandelt als im Falle einer prästationären OAK.

4.3 Prästationäre medikamentöse Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls bei prästationär bekanntem Vorhofflimmern

Bei 320 [84,0%] der 381 Schlaganfallpatienten mit prästationär bekanntem VHF bestand ein CHADS₂-Score ≥ 2 vor stationärer Aufnahme aufgrund des Index-Schlaganfalls und somit eine Indikation für eine OAK gemäß geltender Leitlinien. Ein CHADS₂-Score =1 bestand bei 51 [13,4%] dieser 381 Schlaganfallpatienten mit prästationär bekanntem VHF. Von diesen 51 Patienten wiesen 48 [94,1%] einen

CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 auf, was gemäß den ab 2010 geltenden Leitlinien einer Indikation für eine OAK-Therapie entsprach.

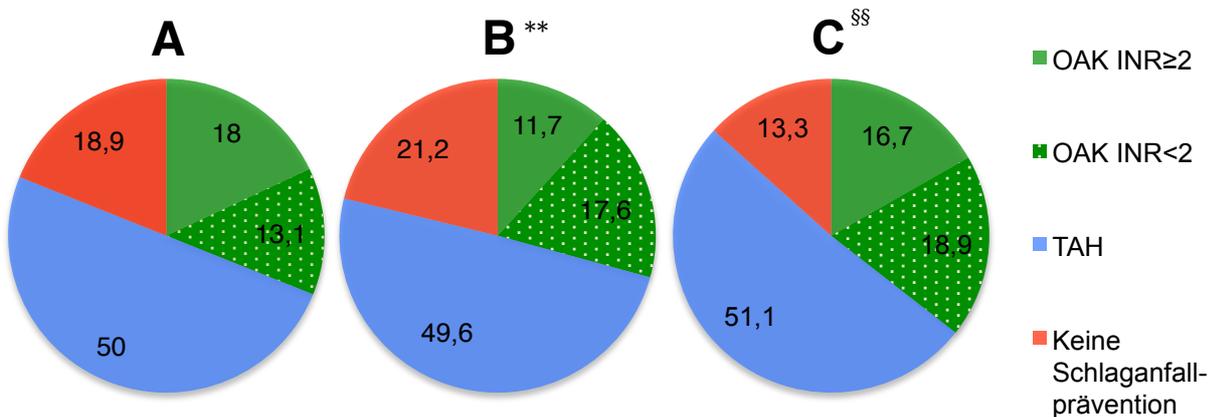
Primärprävention

Bei 291 [76,4%] der 381 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF war kein Schlaganfall oder TIA in der Eigenanamnese bekannt. Vor Aufnahme hatten 230 [79,0%] dieser 291 Schlaganfallpatienten einen CHADS₂-Score ≥ 2 . Bei 222 [96,5%] dieser 230 Schlaganfallpatienten konnte die prä-stationäre medikamentöse Schlaganfallprävention ermittelt werden. Eine medikamentöse Primärprävention durch OAK erhielten 65 [29,3%] dieser 222 Schlaganfallpatienten, wobei 26 [11,7%] antikoagulierte Patienten eine INR ≥ 2 bei Aufnahme aufwiesen. Signifikant häufiger erhielten diese 230 Schlaganfallpatienten mit VHF eine TAH zur medikamentösen Primärprävention (n=110 [49,6%]; p=0,001) (Abbildung 3; Tabelle 7).

Sekundärprävention

Bei 90 [23,6%] der 381 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF war ein ischämischer Schlaganfall oder eine TIA bereits vor dem Index-Schlaganfall aufgetreten. Eine medikamentöse Schlaganfallprävention mittels OAK erhielten 32 [35,6%] dieser 90 Schlaganfallpatienten, wobei 15 [16,7%] antikoagulierte Patienten eine INR ≥ 2 bei Aufnahme aufwiesen. Diese 90 Schlaganfallpatienten mit VHF erhielten prozentual häufiger eine TAH zur medikamentösen Sekundärprävention (n=46 [51,1%]; p=0,113) als eine OAK (Abbildung 3; Tabelle 7).

Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der medikamentösen Schlaganfallprävention vor Aufnahme bei 320 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und einem CHADS₂-Score ≥ 2 vor stationärer Aufnahme aufgrund des Index-Schlaganfalls (**A**). Darstellung zudem separiert gemäß Primärprävention (**B**, n=222) und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls (**C**, n=90).



- B) ** p=0,001 für OAK (INR ≥ 2 + INR<2) vs. TAH
p=0,089 für OAK (INR ≥ 2 + INR<2) vs. keine Schlaganfallprävention bei Aufnahme
- C) p=0,11 für OAK (INR ≥ 2 + INR<2) vs. TAH
^{§§} p=0,003 für OAK (INR ≥ 2 + INR<2) vs. keine Schlaganfallprävention bei Aufnahme

Es bestand bei 320 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und einem CHADS₂-Score ≥ 2 vor Aufnahme kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit einer medikamentösen Schlaganfallprävention mittels einer OAK in der Primär- oder Sekundärprävention (29,3% vs. 35,6%; p=0,23) (Tabelle 7).

Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und einem CHADS₂-Score ≥ 2 vor Aufnahme die prä-stationär eine OAK erhielten (n=97) waren signifikant häufiger männlich und jünger als Patienten ohne eine prä-stationäre OAK (n=54; Tabelle 8).

Hinsichtlich bestehender Komorbiditäten hatten Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und einem CHADS₂-Score ≥ 2 vor Aufnahme im Falle einer prä-stationären OAK signifikant häufiger eine prä-stationär bekannte KHK als Schlaganfallpatienten ohne prä-stationäre OAK. Diesbezüglich bestand kein Unterschied bei

Vorhandensein der anderen Komorbiditäten und zunehmendem CHADS₂-Score (Tabelle 8).

Tabelle 7: Verteilung der antithrombotischen Medikation zur Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls bei 381 Schlaganfallpatienten mit prästationär bekanntem VHF gemäß des CHADS₂-Score vor Auftreten des Index-Schlaganfalls.

	Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF						p [°]
	Gesamt (n=372)	Primärprävention				Sekundärprävention	
		CHADS ₂ =0 (n=10)	CHADS ₂ =1 (n=50)	CHADS ₂ ≥2 (n=222)	Alle (n=282)	CHADS ₂ ≥2 (n=90)	
OAK, n [%]	118 [31,7]	1 [10,0]	20 [40,0]	65 [29,3]	86 [30,5]	32 [35,6]	0,23*
VKA	103 [27,7]	1 [10,0]	17 [34,0]	58 [26,1]	76 [27,0]	27 [30,0]	
VKA+ASS	8 [2,2]	0 [0]	1 [2,0]	4 [1,8]	5 [1,8]	3 [3,3]	
VKA+CLP	2 [0,5]	0 [0]	1 [2,0]	1 [0,5]	2 [0,7]	0 [0]	
VKA+ASS+CLP	3 [0,8]	0 [0]	1 [2,0]	1 [0,5]	2 [0,7]	1 [1,1]	
Heparin	1 [0,3]	0 [0]	0 [0]	1 [0,5]	1 [0,4]	0 [0]	
Heparin+ASS	1 [0,3]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [1,1]	
TAH, n [%]	180 [48,4]	5 [50,0]	19 [38,0]	110 [49,6]	134 [47,5]	46 [51,1]	0,62*
ASS	162 [43,6]	4 [40,0]	19 [38,0]	96 [43,2]	119 [42,2]	43 [47,8]	
CLP	8 [2,2]	1 [10,0]	0 [0]	6 [2,7]	7 [2,5]	1 [1,1]	
ASS+CLP	7 [1,9]	0 [0]	0 [0]	7 [3,2]	7 [2,5]	0 [0]	
ASS+DPD	3 [0,8]	0 [0]	0 [0]	1 [0,5]	1 [0,4]	2 [2,2]	
Keine TAH/OAK, n [%]	74 [19,9]	4 [40,0]	11 [22,0]	47 [21,2]	62 [22,0]	12 [13,3]	0,15*
Fehlende Angabe, n	9	0	1	8	9	0	

[°]p-Wert = Primärprävention (CHADS₂≥2) vs. Sekundärprävention; * χ^2 Test

Tabelle 8: Einflussfaktoren für eine medikamentöse Schlaganfallprävention mittels VKA vor Aufnahme aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls bei 312 [97,5%] von 320 Patienten mit prä-stationär bekanntem VHF und einem CHADS₂-Score ≥ 2 vor Aufnahme sowie bekannter prä-klinischer Vormedikation.

	Antikoagulation vor dem Index-Schlaganfall		
	Nein (n=215)*	Ja (n=97)	p [°]
Alter, Jahre; Mittelwert (SD)	83 (± 7)	77 (± 9)	<0,001 [#]
Altersklasse; n [%]			
<65 Jahre	4 [2,3]	13 [13,4]	
65-74 Jahre	21 [9,8]	18 [18,6]	
75-84 Jahre	90 [41,9]	49 [50,5]	
≥ 85 Jahre	100 [46,5]	17 [17,5]	
Weibliches Geschlecht; n [%]	141 [65,6]	43 [44,3]	<0,001*
Komorbiditäten; n [%]			
Arterieller Hypertonus	201 [93,5]	90 [92,8]	0,81*
Chronische Herzinsuffizienz	79 [36,7]	31 [32,0]	0,44*
Diabetes mellitus	61 [28,4]	31 [32,0]	0,59*
Stattgehabter Schlaganfall/TIA	58 [27,0]	32 [33,0]	0,28*
Koronare Herzerkrankung	46 [21,4]	31 [32,0]	0,048*
pAVK	13 [6,1]	6 [6,2]	1,00*
CHADS ₂ Score vor Aufnahme; Mittelwert (SD)	3,0 ($\pm 1,1$)	2,9 ($\pm 1,0$)	0,37 [#]
CHADS ₂ Score vor Aufnahme; n [%]			0,31*
CHADS ₂ =2	87 [40,5]	45 [46,4]	
CHADS ₂ =3	65 [30,2]	23 [23,7]	
CHADS ₂ =4	38 [17,7]	23 [23,7]	
CHADS ₂ ≥ 5	25 [11,6]	6 [6,2]	

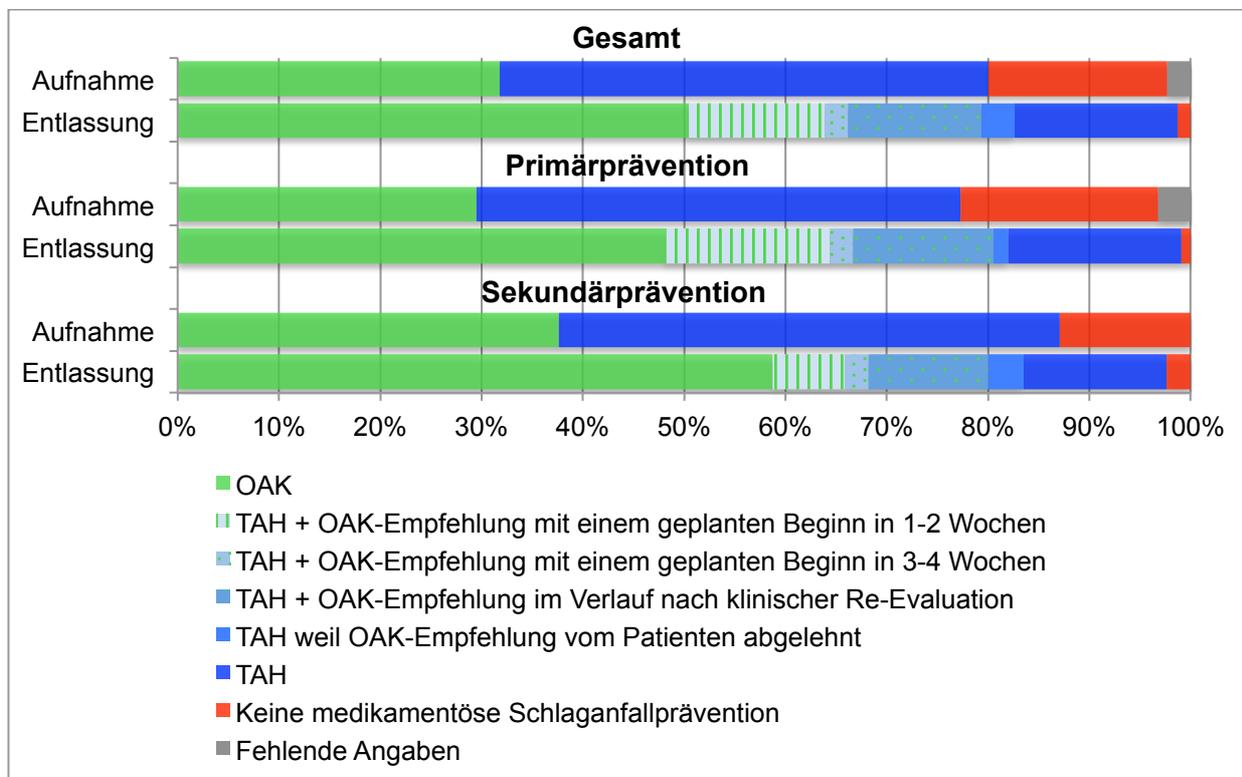
[°]p-Wert = Antikoagulation vor Index-Schlaganfall Ja vs. Nein; [#]t-test; * χ^2 Test

4.4 Stationäre Umstellung der prä-stationären medikamentösen Schlaganfallprävention

Die Basischarakteristika der Schlaganfallpatienten gemäß medikamentöser Sekundärprävention bei Entlassung wurden in Tabelle 9 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Entlassung erhielten 264 [53,7%] der 492 überlebenden Schlaganfallpatienten eine OAK zur Sekundärprävention des Schlaganfalls, wobei sich kein Unterschied bei Patienten

mit einem prä-stationär bekanntem VHF (n=363) oder stationär erstmals diagnostiziertem VHF (n=129) zeigte (53,7% vs. 53,5%; p=0.96). Bei 135 [27,4%] der 492 Schlaganfallpatienten erschien den behandelnden Ärzten ein Beginn einer OAK post-stationär möglich und wurde daher im Arztbrief empfohlen. Damit wurde bei Schlaganfallpatienten mit VHF zum Zeitpunkt der stationären Entlassung häufiger eine OAK begonnen oder fortgesetzt als eine OAK-Empfehlung ausgesprochen. Von den 135 Schlaganfallpatienten mit VHF und einer post-stationären OAK-Empfehlung erhielten 134 [99,3%] Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung eine TAH. Die Verteilung der antithrombotischen Therapie bei 305 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und einem prä-stationären CHADS₂-Score ≥ 2 vor dem Index-Schlaganfall zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und Entlassung ist in Abbildung 4 dargestellt.

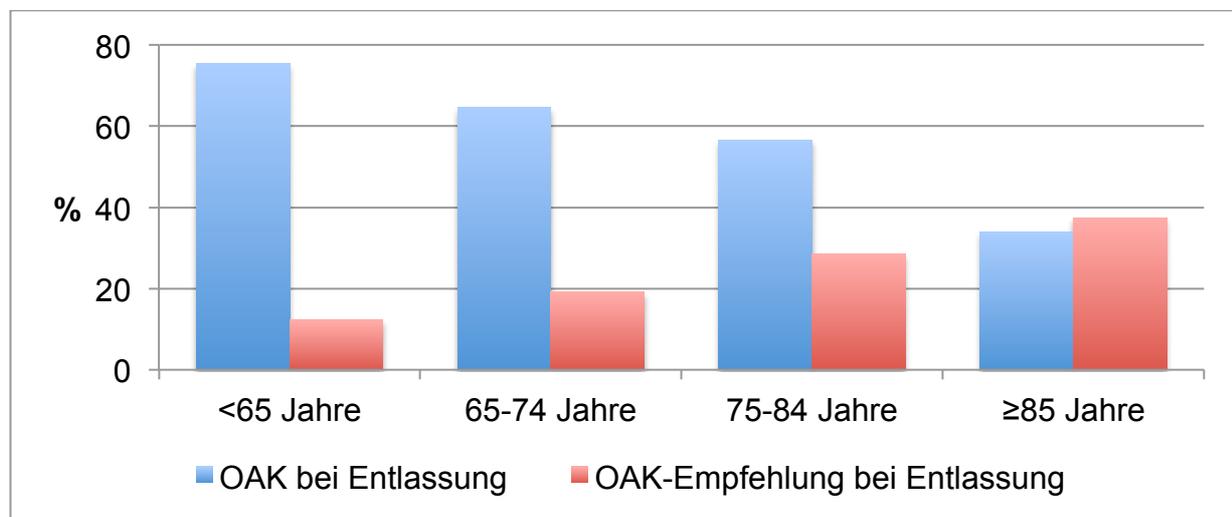
Abbildung 4: Prä-stationäre antithrombotische Therapie bei 305 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und einem CHADS₂-Score ≥ 2 vor dem Index-Schlaganfall im Vergleich zur Sekundärprävention bzw. Empfehlung für eine Sekundärprävention mittels OAK zum Zeitpunkt der stationären Entlassung nach dem Index-Schlaganfall.



Die 135 Schlaganfallpatienten mit VHF und einer OAK-Empfehlung bei stationärer Entlassung waren im Vergleich zu den 264 Patienten mit einer stationär bereits begonnenen oder fortgesetzten OAK signifikant älter, häufiger weiblich und hatten ein funktionell schlechteres Outcome zum Zeitpunkt der stationären Entlassung (Tabelle 9). Die sonstigen Komorbiditäten unterschieden sich jedoch nicht, wie Tabelle 9 verdeutlicht.

Schlaganfallpatienten mit VHF die zumindest 65 Jahre alt waren wurden mit zunehmendem Alter signifikant weniger häufig mit einer OAK entlassen ($p < 0,001$). So wurden in der Altersgruppe der 65-74 Jährigen 71 von 110 Patienten (64,5%), in der Altersgruppe der 75-84 Jährigen 107 von 189 Patienten [56,6%] und in der Altersgruppe der ≥ 85 Jährigen 49 von 144 Patienten (34,0) mit einer OAK entlassen (Abbildung 5).

Abbildung 5: Sekundärprävention bei 492 Schlaganfallpatienten mit VHF in den gewählten Altersgruppen zum Zeitpunkt der stationären Entlassung infolge des Index-Schlaganfalls. Die Angaben wurden separiert gemäß einer stationär begonnen oder fortgesetzten OAK und einer post-stationär empfohlen OAK.



Zum Zeitpunkt der Entlassung erhielten 87 [17,7%] der 492 überlebenden Schlaganfallpatienten eine TAH ohne Empfehlung für eine OAK zur Sekundärprävention des Schlaganfalls, wobei sich kein Unterschied bei Patienten mit einem prä-stationär bekanntem VHF ($n=363$) oder stationär erstmals diagnostiziertem VHF ($n=129$) zeigte (18,7% vs. 14,7%; $p=0.31$). Als häufigste Entscheidungsgrundlage gegen eine OAK

wurden bei 16 [22,2%] dieser 72 Patienten ein hohes Sturzrisiko, bei 15 [20,8%] Patienten ein hohes Blutungsrisiko und bei 11 [15,3%] Patienten ein fortgeschrittenes Tumorleiden angegeben. Weitere genannte Gründe für eine fehlende Antikoagulation waren bei 9 [12,5%] Patienten eine Demenz, bei 9 [12,5%] Patienten ein zu hohes Alter, bei 7 [9,7%] Patienten ein schlechter Allgemeinzustand, bei 3 [4,2%] Patienten eine fehlende Compliance und bei 2 [2,8%] Patienten eine bestehende Abhängigkeit. Insgesamt 6 [1,2%] der 492 überlebenden Schlaganfallpatienten mit VHF erhielten zum Zeitpunkt der stationären Entlassung weder eine TAH noch eine OAK, zumeist weil sie klinisch außerordentlich schwer betroffen waren. Die 87 Schlaganfallpatienten mit VHF und einer TAH ohne OAK-Empfehlung bei stationärer Entlassung hatten im Vergleich zu den 264 Patienten mit einer stationär bereits begonnenen bzw. stationär fortgesetzten OAK ein schlechteres funktionelles Outcome auf (56,0% vs. 33,0%; $p < 0,001$). Die sonstigen Komorbiditäten, das Alter und das Geschlecht unterschieden sich jedoch in beiden Patientengruppen nicht.

Tabelle 9: Basischarakteristika der 492 Schlaganfallpatienten mit VHF gemäß der (Empfehlung zur) medikamentösen Sekundärprävention zum Zeitpunkt der stationären Entlassung nach dem Index-Schlaganfall.

Medikamentöse Sekundärprävention zum Zeitpunkt der Entlassung						
	Σ (n=492)	Keine Medikation (n=6)	TAH (n=87)	OAK (n=264)	OAK Empfeh- lung (n=135)	p [°]
Alter, Jahre; Mittelwert (SD)	79 (\pm 10)	81 (\pm 13)	82 (\pm 10)	76 (\pm 10)	81 (\pm 9)	<0,001 [#]
Weiblich; n [%]	280 [56,9]	3 [50,0]	52 [59,8]	130 [49,2]	95 [70,4]	<0,001*
VHF prä-stationär bekannt; n [%]	363 [73,8]	4 [66,7]	68 [78,2]	195 [73,9]	96 [71,1]	0,55*
mRS 0-2 bei Entlas- sung; n [%]	250 [50,8]	1 [16,7]	38 [43,7]	177 [67,0]	34 [33,0]	<0,001*
Komorbiditäten; n [%]						
<i>Art. Hypertonus</i>	424 [86,2]	5 [83,3]	73 [83,9]	225 [85,2]	121 [89,6]	0,28*
<i>Herzinsuffizienz</i>	125 [25,4]	2 [33,3]	27 [31,0]	56 [21,2]	40 [29,6]	0,065*
<i>Diabetes mellitus</i>	115 [23,4]	1 [16,7]	25 [28,7]	54 [20,5]	35 [25,9]	0,25*
<i>Stattgehabter Schlaganfall oder TIA</i>	100 [20,3]	2 [33,3]	20 [23,0]	55 [20,8]	23 [17,0]	0,42*
<i>KHK</i>	98 [19,9]	2 [33,3]	17 [19,5]	50 [18,9]	29 [21,5]	0,60*
<i>pAVK</i>	27 [5,5]	0 [0]	8 [9,2]	8 [3,0]	11 [8,1]	0,043*
°p-Wert = OAK vs. OAK-Empfehlung; [#] t-test; * χ^2 Test						
	Σ (n=492)	Keine OAK (n=93)	OAK (n=399)	p [°]		
Alter, Jahre; Mittelwert (SD)	79 (\pm 10)	81 (\pm 9)	76 (\pm 10)	<0,001 [#]		
Weiblich; n [%]	280 [56,9]	55 [59,1]	225 [56,4]	0,64*		
VHF prä-stationär bekannt; n [%]	363 [73,8]	72 [77,4]	291 [72,9]	0,43*		
mRS 0-2 bei Entlassung; n [%]	250 [50,8]	39 [41,9]	211 [52,9]	0,065*		
Komorbiditäten; n [%]						
<i>Art. Hypertonus</i>	424 [86,2]	78 [83,9]	346 [86,7]	0,51*		
<i>Herzinsuffizienz</i>	125 [25,4]	29 [31,2]	96 [24,1]	0,19*		
<i>Diabetes mellitus</i>	115 [23,4]	26 [28,0]	89 [22,3]	0,28*		
<i>Stattgehabter Schlaganfall oder TIA</i>	100 [20,3]	22 [23,7]	78 [19,5]	0,39*		
<i>KHK</i>	98 [19,9]	19 [20,4]	79 [19,8]	0,89*		
<i>pAVK</i>	27 [5,5]	8 [8,6]	19 [4,8]	0,20*		
° p-Wert = OAK vs. OAK-Empfehlung; [#] t-test; * χ^2 Test						

4.5 Einfluss der medikamentösen Schlaganfallprävention auf die stationäre Morbidität und Mortalität

4.5.1 Schlaganfallschweregrad bei Aufnahme

Bei stationärer Aufnahme betrug der mediane NIHSS-Score der 515 Schlaganfallpatienten mit VHF 5,5 (IQR 2,0-13,0) Punkte. Bei 381 Schlaganfallpatienten mit einem prä-stationär bereits bekanntem VHF fand sich ein medianer NIHSS-Punktwert von 5,0 (IQR 2,0-13,0). Von diesen 381 Schlaganfallpatienten wiesen 114 [29,9%] Patienten bei Aufnahme einen NIHSS-Punktwert von ≥ 11 auf und wurden somit als schwerer Schlaganfall eingestuft. Im Vergleich zu den 267 Schlaganfallpatienten mit VHF und einem NIHSS-Score < 11 bei Aufnahme waren diese 114 Schlaganfallpatienten signifikant häufiger weiblich ($p < 0,001$), älter ($p < 0,001$) und prä-stationär herzinsuffizient ($p < 0,001$) (Tabelle 10).

Das Risiko für einen schweren Schlaganfall nahm bei Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF mit steigendem CHADS₂-Score zu und war bei einem CHADS₂-Score ≥ 4 vor Aufnahme im Vergleich zu einem CHADS₂-Score < 1 etwa dreifach erhöht (OR 2,9 (95%KI 1,32-6,23)) (Tabelle 10).

Im Vergleich zu Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF aber ohne medikamentöse Schlaganfallprävention hatten Schlaganfallpatienten mit verordneter OAK seltener einen schweren Schlaganfall, wenn die INR bei Aufnahme ≥ 2 betrug (OR 0,20 (95%KI 0,07-0,58)). Dies traf nicht für Schlaganfallpatienten mit verordneter OAK und einer INR < 2 bei Aufnahme und Schlaganfallpatienten mit einer prä-stationären TAH zu (Tabelle 10).

Schlaganfallpatienten mit VHF und einer prä-stationär bekannter Herzinsuffizienz wiesen im Falle einer INR ≥ 2 ($n = 13$ [9,9%]) bei Aufnahme nicht seltener einen NIHSS < 11 bei Aufnahme auf als bei einer INR < 2 ($n = 119$ [90,2%]) bei Aufnahme ($n = 9$ [69,2%] vs. $n = 67$ [56,3%], $p = 0,37$).

Tabelle 10: Einflussfaktoren auf den Schlaganfallschweregrad bei Aufnahme bei 381 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF.

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse	
	Nicht schwerer Schlaganfall	Schwerer Schlaganfall	p	Wahrscheinlichkeit schwerer Schlaganfall bei Aufnahme	p
	(NIHSS<11)	(NIHSS≥11)		OR (95% KI)	
	(n=267)	(n=114)		Nagelkerkes R ² = 0,17	
Alter, Jahre; Mittelwert (SD)	78 (±9)	82 (±8)	<0,001	1,04 (1,01-1,07)	0,013
Weiblich; n [%]	131 [49,1]	83 [72,8]	<0,001	2,15 (1,29-3,59)	0,004
Komorbiditäten; n [%]					
Arterieller Hypertonus	235 [88,0]	103 [90,4]	0,57		
Herzinsuffizienz	65 [24,3]	49 [43,0]	<0,001	2,33 (1,40-3,85)	0,001
Diabetes mellitus	65 [24,3]	30 [26,3]	0,34		
Statthabter Stroke/TIA	64 [24,0]	26 [22,8]	0,72		
Koronare Herzerkrankung	61 [22,8]	29 [25,4]	0,57		
pAVK	16 [6,0]	4 [3,5]	0,33		
Alter ≥75 Jahre	178 [66,7]	96 [84,2]	<0,001	1,94 (1,05-3,59)	0,034
CHADS ₂ Score vor Aufnahme; Median (IQR)	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-4,0)	0,004		
CHADS₂-Score vor Aufnahme; n [%]			0,082	Nagelkerkes R ² = 0,03	
CHADS ₂ ≤1	50 [18,7]	11 [9,6]		1	
CHADS ₂ =2-3	160 [59,9]	67 [58,8]		1,90 (0,93-3,88)	0,077
CHADS ₂ ≥4	57 [21,3]	36 [31,6]		2,87 (1,32-6,23)	0,008
Antithrombotische Therapie vor Aufnahme aufgrund des Index-Schlaganfalls; n [%]					
Keine TAH/OAK	48 [18,1]	26 [24,3]		1	
TAH	119 [44,9]	61 [57,0]		0,77 (0,42-1,40)	0,39
OAK, INR<2	49 [18,5]	15 [14,0]		0,62 (0,28-1,36)	0,23
OAK, INR≥2	49 [18,5]	5 [4,7]		0,20 (0,07-0,58)	0,003
Fehlende Angabe, n	2	7			

4.5.2 Schlaganfallschweregrad bei stationärer Entlassung

Bei stationärer Entlassung betrug bei 515 Schlaganfallpatienten mit VHF der mediane mRS-Score 3,0 (IQR 1,0-4,0). Einen mRS-Score ≥3 bei stationärer Entlassung wiesen 265 [51,5%] Schlaganfallpatienten mit VHF auf, wobei sich kein signifikanter Unter-

schied zwischen den 381 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF (n=195 [51,2%]) und den 134 Patienten mit stationär erstmals diagnostiziertem VHF zeigte (n=70 [52,2%]). Der Zusammenhang zwischen dem Schweregrads des ischämischen Schlaganfalls bei Entlassung und der Vormedikation wurde in Tabelle 11 dargestellt.

Im Vergleich zu 186 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und einem mRS-Score von <3 bei Entlassung waren die 195 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und einem mRS-Score ≥ 3 bei Entlassung (n=195) signifikant älter, häufiger weiblich, hatten häufiger einen arteriellen Hypertonus, eine Herzinsuffizienz oder einen Diabetes mellitus. Gemäß der multivariaten Analyse waren eine prä-stationär bestehende Herzinsuffizienz (OR 3,2 (95%KI 1,91-5,21)), ein Diabetes mellitus (OR 2,3 (95%KI 1,35-3,82)) und ein arterieller Hypertonus (OR 2,1 (95%KI 1,01-4,42)) als unabhängige Risikofaktoren für ein schlechteres funktionelles Outcome bei Entlassung anzusehen (Tabelle 11).

Im Vergleich zu Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF aber ohne medikamentöse Schlaganfallprävention hatten Schlaganfallpatienten mit bekanntem VHF und einer konsekutiv verordneten OAK (n=118) seltener einen mRS-Score ≥ 3 bei Entlassung (Tabelle 11). Dies war sowohl bei einer bei Aufnahme bestehenden INR ≥ 2 (OR 0,22 (95%KI 0,10-0,48)) als auch bei einer INR<2 bei Aufnahme der Fall (OR 0,49 (95%KI 0,25-0,97)), nicht jedoch bei Schlaganfallpatienten mit einer prä-stationären TAH (OR 1,1 (95%KI 0,66-1,98)).

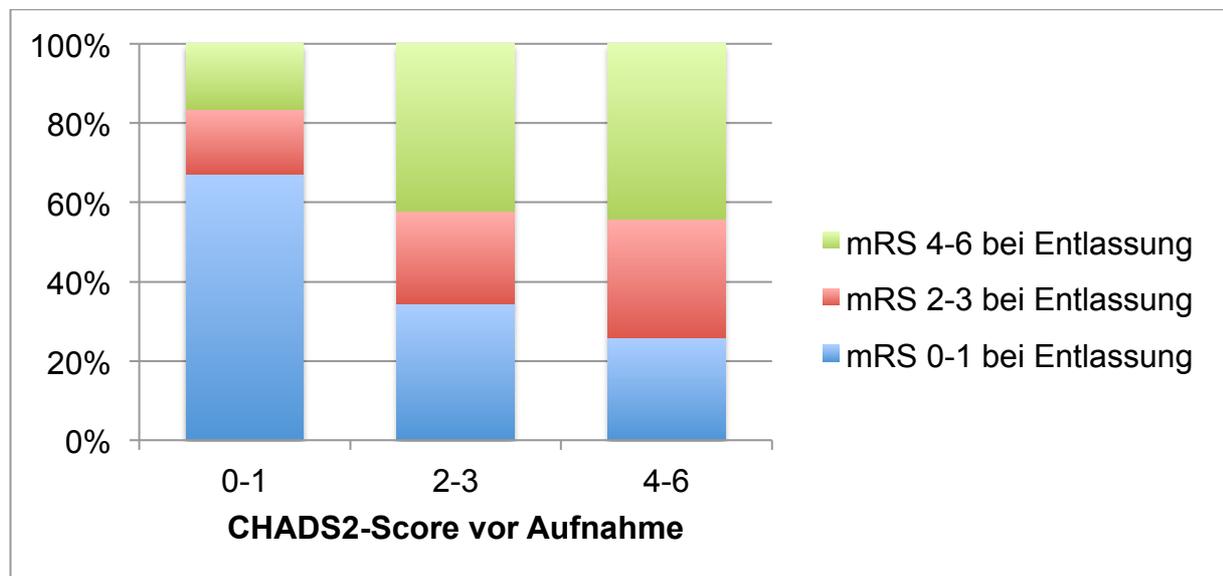
Im Vergleich zu 186 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und einem mRS-Score <3 zum Zeitpunkt der Entlassung hatten 195 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und einem mRS-Score ≥ 3 einen signifikant höheren medianen CHADS₂-Score vor Aufnahme (2,0 vs. 3,0). Anhand der multivariaten Analyse war ein CHADS₂-Score ≥ 2 vor Aufnahme (OR 4,5 (95%KI 2,32-8,81)) als unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres funktionelles Outcome bei Entlassung anzusehen (Tabelle 11, Abbildung 6).

Schlaganfallpatienten mit VHF und einer prä-stationär vorbeschriebenen Herzinsuffizienz wiesen im Falle einer INR ≥ 2 (n=13 [9,9%]) bei Aufnahme signifikant häufiger einen mRS<3 bei Entlassung auf als bei einer INR<2 (n=119 [90,2%]) bei Aufnahme (n=8 [61,5%] vs. n=32 [26,9%], p=0,010).

Tabelle 11: Einflussfaktoren auf den funktionellen Schweregrad des ischämischen Schlaganfalls bei Entlassung bei 381 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF.

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse	
	Nicht schwerer Schlaganfall	Schwerer Schlaganfall	p	Wahrscheinlichkeit schwerer Schlaganfall bei Entlassung	p
	(mRS<3)	(mRS≥3)		OR (95% KI)	
	(n=186)	(n=195)		Nagelkerkes R ² = 0,21	
Alter, Jahre; Mittelwert (SD)	77 (±9)	82 (±8)	<0,001	1,03 (0,99-1,07)	0,10
Weiblich; n [%]	93 [50,0]	121 [62,1]	0,001	--	--
Komorbiditäten; n [%]					
Arterieller Hypertonus	159 [85,5]	179 [91,8]	0,041	2,11 (1,01-4,42)	0,048
Herzinsuffizienz	34 [18,3]	80 [41,0]	<0,001	3,15 (1,91-5,21)	<0,001
Diabetes mellitus	32 [17,2]	63 [32,3]	<0,001	2,27 (1,35-3,82)	0,002
Stattehabter Stroke/TIA	45 [24,2]	45 [23,1]	0,75		
Koronare Herzerkrankung	41 [22,0]	49 [25,1]	0,27		
pAVK	10 [5,4]	10 [5,1]	0,72		
Alter ≥75 Jahre	111 [59,7]	163 [83,6]	<0,001	2,02 (0,94-4,37)	0,074
CHADS ₂ -Score vor Aufnahme; Median (IQR)	2,0 (1,0-3,0)	3,0 (2,0-4,0)	<0,001		
CHADS₂-Score vor Aufnahme; n [%]			<0,001	Nagelkerkes R ² = 0,10	
CHADS ₂ ≤1	48 [25,8]	13 [6,7]			
CHADS ₂ =2-3	102 [54,8]	125 [64,1]		4,53 (2,32-8,81)	<0,001
CHADS ₂ ≥4	36 [19,4]	57 [29,2]		5,85 (2,79-12,27)	<0,001
Antithrombotische Therapie vor Aufnahme; n [%]			0,001	Nagelkerkes R ² = 0,10	
Keine TAH/OAK	32 [17,3]	42 [22,5]			
TAH	72 [38,9]	108 [57,8]		1,14 (0,66-1,98)	0,63
OAK, INR<2	39 [21,1]	25 [13,4]		0,49 (0,25-0,97)	0,039
OAK, IN ≥2	42 [22,7]	12 [6,4]		0,22 (0,10-0,48)	<0,001
Fehlende Angabe, n	1	8			

Abbildung 6: Funktionelles Outcome gemäß mRS-Score zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung bei 381 Schlaganfallpatienten mit VHF gemäß des prä-stationären CHADS₂-Scores vor Auftreten des Index-Schlaganfalls.



4.5.3 Stationäre Mortalität

Während des stationären Aufenthaltes verstarben 23 (4,5%) der 515 Schlaganfallpatienten, was 7 [5,2%] der 134 Schlaganfallpatienten mit stationär erstmals diagnostiziertem VHF und 16 [4,2%] der 381 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF betraf. Bei Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF zeigte sich hinsichtlich der stationären Mortalität ein Trend ($p=0,069$) zu weniger Todesfällen bei prä-stationärer OAK ($n=2$ [1,7%]) im Vergleich zu Schlaganfallpatienten ohne prä-stationäre Schlaganfallprävention ($n=5$ [6,8%]), nicht jedoch im Vergleich zu Patienten mit einer prä-stationären TAH ($n=9$ [5,0%]; $p=0,139$).

Alle stationär verstorbenen Patienten waren älter als 70 Jahre. Es fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der stationären Mortalität zwischen männlichen ($n=11$ [4,9%]) und weiblichen ($n=12$ [4,3%]) Schlaganfallpatienten mit VHF.

4.5.4 Einjahres-Mortalität nach dem Index-Schlaganfall

Von 330 (86,6%) der 381 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF konnte der Vitalitäts-Status nach einem Jahr gemäß einer Anfrage beim Einwohnermeldeamt ermittelt werden. Bei 51 Schlaganfallpatienten konnte hingegen keine dezierte Aussage anhand des Melderegisters getroffen werden, mutmaßlich weil sich Adressenänderungen ergeben hatten oder fehlerhafte Angaben bei der Abfrage gemacht wurden.

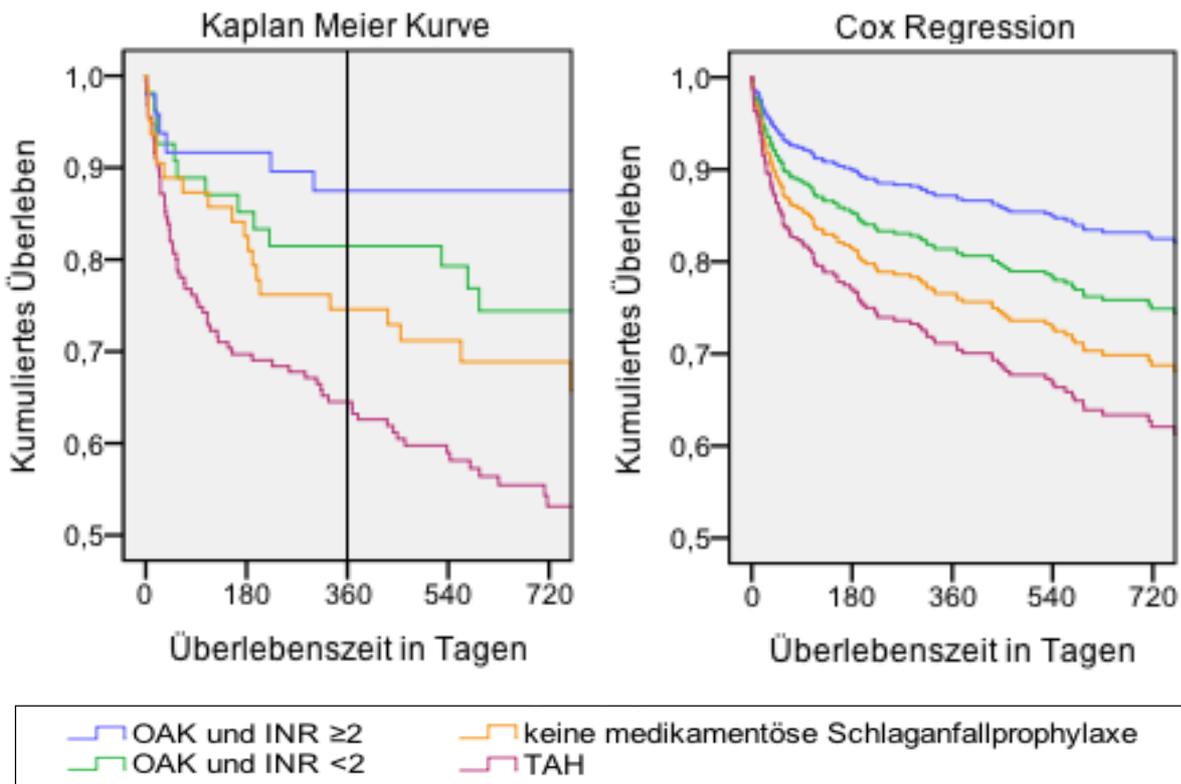
Ein Jahr nach dem Index-Schlaganfall lebten noch 86 (84,3%) von 102 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und prä-stationärer Einnahme einer OAK. Im Falle einer therapeutischen INR bei Aufnahme lebten noch 42 [87,5%] von 48 Patienten. Bei einer $INR < 2$ bei Aufnahme lebten noch 44 [81,5%] von 54 Patienten. Von allen Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und TAH Einnahme lebten ein Jahr nach dem Index-Schlaganfall noch 101 [64,7%] von 156 Patienten. Im Falle einer fehlenden prä-stationären medikamentösen Schlaganfallprävention lebten noch 47 [74,6%] von 63 Patienten.

Im Vergleich zu Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und fehlender medikamentöser Schlaganfallprävention war die adjustierte Überlebenswahrscheinlichkeit weder bei Schlaganfallpatienten mit prä-stationärer OAK und einer $INR \geq 2$ bei Aufnahme (HR 0,51 (95%KI 0,22-1,23); $p=0,134$) noch bei 54 Schlaganfallpatienten mit prä-stationärer OAK und einer $INR < 2$ bei Aufnahme (HR 0,77 (95%KI 0,38-1,60); $p=0,469$) signifikant niedriger.

Im Vergleich zu Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und einer fehlenden prä-stationär medikamentösen Schlaganfallprävention war die adjustierte Überlebenswahrscheinlichkeit bei 156 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär verordneter TAH nicht signifikant höher (HR 1,27 (95%KI 0,77-2,10); $p=0,344$) (Abbildung 7).

Anhand der multivariaten Analyse waren eine Herzinsuffizienz (HR 1,73 (95%KI 1,18-2,55); $p=0,005$) und das Patientenalter (HR 1,07 pro Lebensjahr (95%KI 1,04-1,10); $p < 0,001$) für Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF als unabhängige Risikofaktoren für eine Mortalität innerhalb eines Jahres nach dem Index-Schlaganfall anzusehen.

Abbildung 7: Überlebenskurve von 321 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF gemäß ihrer prä-stationären medikamentösen Schlaganfallprävention sowie adjustiert gemäß der prä-klinisch bekannten Einflussfaktoren.



4.5.5 Schlaganfallausdehnung bei stationärer Aufnahme

Bei Aufnahme erhielten 384 [74,6%] der 515 Schlaganfallpatienten mit VHF eine zerebrale Computertomographie. Eine (zusätzliche) zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT) erhielten 176 [34,2%] Schlaganfallpatienten am Aufnahmetag. Eine zerebrale MRT an Tag 2 des stationären Aufenthaltes erhielten 152 [29,5%] Patienten, 73 [14,2%] Patienten erhielten 5-7 Tage nach Aufnahme eine zerebrale MRT. Eine serielle zerebrale MRT-Untersuchung am Aufnahmetag (Tag 1), Tag 2 und Tag 5-7 des stationären Aufenthaltes erhielten 51 (9,9%) der Schlaganfallpatienten mit VHF im Rahmen einer prospektiven Studie. Diese 51 Patienten wurden exemplarisch näher analysiert.

Diese 51 Schlaganfallpatienten mit VHF und serieller zerebraler MRT-Untersuchung waren im Vergleich zu den 464 Patienten ohne serielle zerebrale MRT-Untersuchung jünger, häufiger männlich und wiesen weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren auf, was sich auch in einem niedrigeren medianen CHADS₂-Score und CHA₂DS₂-Vasc-Score vor Aufnahme zeigte (Tabelle 12).

Elf Schlaganfallpatienten mit VHF und serieller zerebraler MRT-Untersuchung erhielten eine Lysetherapie (Tabelle 12), da ein INR<1,7 bei Aufnahme bestand und diese Aufnahme innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn erfolgte. Bei 9 [81,8%] der 11 lysierten Schlaganfallpatienten mit VHF fand sich vor Lyse (an Tag 1) in der MR-Angiographie (time of flight – TOF) ein Gefäßverschluss, welcher an Tag 2 zu 66,7% (n=6) rekanalisiert war.

In der Kohorte der 51 Schlaganfallpatienten mit VHF und serieller zerebraler MRT-Untersuchung war das Versorgungsgebiet der A. cerebri media mit 62,7% am häufigsten betroffen (Tabelle 13). Eine multiple Strombahnbeteiligung bestand bei 23,5% der 51 Schlaganfallpatienten mit VHF und serieller zerebraler MRT. Von diesen Schlaganfallpatienten mit VHF und multipler Strombahnbeteiligung waren bei 17,6% die A. cerebri media und die A. cerebri posterior betroffen, bei 3,9% der Patienten die A. cerebri media und die A. cerebri anterior sowie bei 2,0% der Patienten die A. cerebri posterior und die A. choroidea anterior.

Tabelle 12: Basischarakteristika der Schlaganfallpatienten mit VHF mit bzw. ohne seriell durchgeführte zerebrale MRT während des stationären Aufenthaltes nach dem Index-Schlaganfall.

	Gesamt (n=515)	Seriell zerebrales MRT (n=51)	Kein serielles zerebrales MRT (n=464)	p^o
Alter, Mittelwert (SD) [Jahre]	79 (±10)	75 (±10)	79 (±10)	0,002 [#]
Weibliches Geschlecht, n [%]	292 [56,7]	21 [41,2]	271 [58,4]	0,018 [*]
KHK, n [%]	103 [20,0]	7 [13,7]	96 [20,7]	0,24 [*]
pAVK, n [%]	27 [5,2]	1 [2,0]	26 [5,6]	0,27 [*]
Herzinsuffizienz, n [%]	136 [26,4]	8 [15,7]	128 [27,6]	0,067 [*]
Niereninsuffizienz, n [%]	140 [27,2]	11 [21,6]	129 [27,8]	0,33
Arterieller Hypertonus, n [%]	443 [86,0]	40 [78,4]	403 [86,9]	0,10 [*]
Diabetes mellitus, n [%]	123 [23,9]	10 [19,6]	113 [24,4]	0,45 [*]
Schlaganfall/TIA vor Aufnahme, n [%]	106 [20,6]	7 [13,7]	99 [21,3]	0,20 [*]
Lysetherapie erhalten, n [%]	86 [16,7]	11 [21,6]	75 [16,2]	0,33 [*]
CHADS ₂ -Score, Median (IQR)	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,002 ⁺
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score, Median (IQR)	4,0 (3,0-5,0)	3,0 (2,0-4,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,004 ⁺
Prähospitale VKA-Therapie, n [%]	120 [23,3]	11 [21,6]	109 [23,5]	0,76 [*]
mRS-Score bei Aufnahme, Median (IQR)	3,0 (2,0-5,0)	3,0 (1,0-4,0)	4,0 (2,0-5,0)	0,43 ⁺
NIHSS-Score bei Aufnahme, Median (IQR)	5,5 (2,0-13,0)	5,0 (2,0-13,0)	6,0 (2,0-13,0)	0,77 ⁺
Stationäre Verweildauer, Median (IQR) [Tage]	8,0 (6,0-10,0)	8,0 (7,0-11,0)	8,0 (5,0-10,0)	0,47 ⁺
Intrahospitaler Tod, n [%]	23 [4,5]	1 [2,0]	22 [4,7]	0,36 [*]

^op-Wert = seriell zerebrale MRT vs. Kein seriell MRT; [#] t-test; ^{*} χ^2 Test; ⁺ Mann-Whitney-U Test

Tabelle 13: Lokalisation des Index-Schlaganfalls gemäß zerebraler MRT-Bildgebung bei 51 Schlaganfallpatienten mit VHF.

Lokalisation des Schlaganfalls	Ischämischer Schlaganfall		
	Gesamt	Erste VHF Episode	VHF bekannt
	(n=51)	(n=18)	(n=33)
A. cerebri anterior, n [%]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
A. cerebri media, n [%]	32 [62,7]	11 [61,1]	21 [63,6]
A. cerebri posterior, n [%]	5 [9,8]	2 [11,1]	3 [9,1]
Vertebro-basiläres Stromgebiet, n [%]	2 [3,9]	1 [5,6]	1 [3,0]
Mehrere Stromgebiete	12 [23,5]	4 [22,2]	8 [24,2]

Das gemäß DWI-Volumen an Tag 2 nach stationärer Aufnahme aufgrund des Index-Schlaganfalls ermittelte Infarktvolumen und das gemäß FLAIR Volumen an Tag 5-7 nach stationärer Aufnahme aufgrund des Index-Schlaganfalls ermittelte finale Infarktvolumen wurden in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Schlaganfallvolumina an Tag 2 nach dem Index-Schlaganfall gemäß DWI und an Tag 5-7 gemäß FLAIR bei 51 Schlaganfallpatienten mit VHF und serieller zerebraler MRT-Untersuchung nach dem Index-Schlaganfall, zudem separiert gemäß prä-stationär bekanntem und stationär erstmals diagnostiziertem VHF.

	Gesamt	Erste VHF Episode	VHF bekannt	p [°]
	(n=51)	(n=18)	(n=33)	
DWI-Volumen an Tag 2 (cm ²), Median (IQR)	3,3 (0,7-25,1)	12,7 (1,2-36,5)	2,5 (0,7-16,3)	0,12
FLAIR-Volumen an Tag 5-7 (cm ²), Median (IQR)	7,3 (1,9-36,8)	20,7 (2,1-48,2)	5,1 (1,3-39,3)	0,33

[°]p-Wert = Erste VHF Episode vs. VHF bekannt

Bei 51 Schlaganfallpatienten mit VHF und serieller zerebraler MRT-Untersuchung war das DWI-Volumen an Tag 2 im Falle einer Lysetherapie (n=11) im Median mit 9,4 cm³ (IQR 1,4-46,7) nicht signifikant größer, als bei den 40 Patienten ohne Lysetherapie (2,7 cm³ (IQR 0,6-19,9); p=0,15). Auch das FLAIR-Volumen an Tag 5-7 war bei lysier-

ten Schlaganfallpatienten im Median mit $18,7 \text{ cm}^3$ (IQR 3,7-64,4) nicht signifikant größer, als bei Schlaganfallpatienten ohne Lysetherapie ($4,9 \text{ cm}^3$ (IQR 1,4-31,6); $p=0,15$).

Bei 50 [98,0%] der 51 Schlaganfallpatienten mit VHF und serieller zerebraler MRT-Bildgebung war die prä-stationäre antithrombotische Medikation bekannt. Elf der 50 Schlaganfallpatienten mit VHF und serieller zerebraler MRT-Bildgebung, die prä-stationär eine OAK eingenommen hatten, hatten an Tag 2 nach dem Index-Schlaganfall ein im Median nicht signifikant kleineres medianes DWI-Volumen gegenüber den 23 Schlaganfallpatienten mit einer fehlenden medikamentösen Schlaganfallprävention vor Aufnahme aufgrund des Index-Schlaganfalls ($3,3 \text{ cm}^3$ (IQR 0,6-19,4) vs. $9,4 \text{ cm}^3$ (IQR 0,8-46,7); $p=0,46$). Die 11 Schlaganfallpatienten mit VHF und einer prä-stationären OAK hatten im Vergleich zu den 16 Schlaganfallpatienten mit einer prä-stationären TAH ein vergleichbares medianes DWI-Volumen ($2,4 \text{ cm}^3$ (IQR 0,9-15,2); $p=0,70$). Die medianen DWI-Volumina der 6 Schlaganfallpatienten mit VHF und einer $\text{INR} \geq 2$ bei Aufnahme unterschieden sich an Tag 2 nicht signifikant von den 45 Schlaganfallpatienten mit VHF und einer $\text{INR} < 2$ bei Aufnahme ($2,6 \text{ cm}^3$ (IQR 1,0-22,1) vs. $3,5 \text{ cm}^3$ (IQR 0,7-26,4); $p=0,70$).

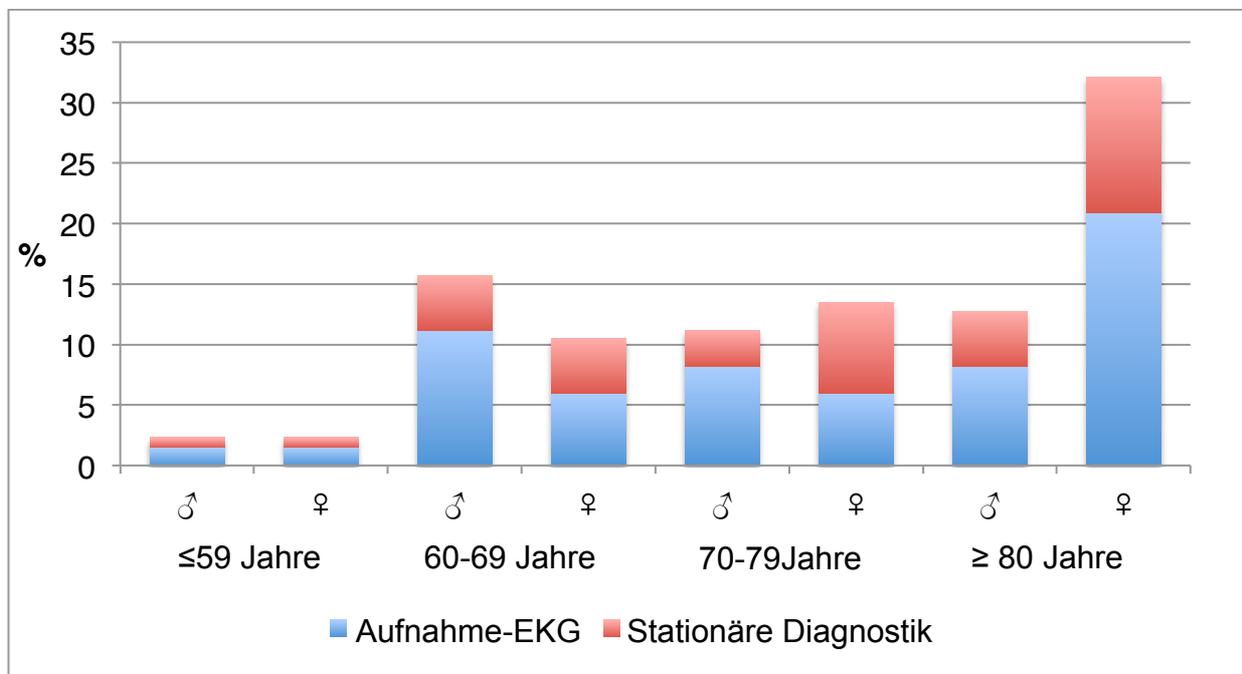
Die elf der 51 Schlaganfallpatienten mit VHF und serieller zerebraler MRT-Bildgebung, die prä-stationär eine OAK eingenommen hatten, hatten an Tag 5-7 ein im Median nicht signifikant kleineres medianes FLAIR-Volumen gegenüber den 23 Schlaganfallpatienten mit einer fehlenden medikamentösen Schlaganfallprävention vor Aufnahme aufgrund des Index-Schlaganfalls ($5,1 \text{ cm}^3$ (IQR 1,0-16,3) vs. $14,3 \text{ cm}^3$ (IQR 1,9-61,4); $p=1,00$). Die 11 Schlaganfallpatienten mit VHF und einer prä-stationären OAK hatten ebenso ein nicht signifikant größeres medianes FLAIR-Volumen gegenüber den 16 Schlaganfallpatienten mit einer prä-stationären TAH ($4,5 \text{ cm}^3$ (IQR 1,4-23,1); $p=1,00$). Die medianen Infarkt volumina der 6 Schlaganfallpatienten mit VHF und einer $\text{INR} \geq 2$ bei Aufnahme unterschieden sich an Tag 5-7 nicht signifikant von den 45 Schlaganfallpatienten mit VHF und einer $\text{INR} < 2$ bei Aufnahme ($4,1 \text{ cm}^3$ (IQR 2,2-33,2) vs. $9,0 \text{ cm}^3$ (IQR 1,6-48,3); $p=0,70$).

4.6 Stationäre Diagnostik bei Schlaganfallpatienten mit prästationär bekanntem Vorhofflimmern

4.6.1 Screening auf Vorhofflimmern

Bei Vorstellung in der Rettungsstelle aufgrund des Index-Schlaganfalls wurde bei 511 der 515 [99,2%] Schlaganfallpatienten ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet und in der Akte abgeheftet. Bei 85 [63,4%] der 134 Patienten mit stationär erstmals diagnostiziertem VHF erfolgte die Diagnosestellung anhand des Aufnahme-EKG. Insgesamt 24 [49,0%] der 49 Schlaganfallpatienten ohne prästationär bekanntes VHF und Sinusrhythmus im Aufnahme-EKG [n=49] erhielten während des stationären Aufenthaltes zusätzlich zum EKG-Monitoring auf der Stroke Unit ein Langzeit-EKG über 24 Stunden. Der prozentuale Anteil eines stationär erstmals dokumentierten VHF war bei Männern und Frauen ähnlich verteilt (Abbildung 8).

Abbildung 8: Erstdiagnose eines VHF während des stationären Aufenthaltes aufgrund des Index-Schlaganfalls anhand des Aufnahme-EKG oder der stationären EKG-Diagnostik (Langzeit-EKG oder telemetrische Überwachung auf der Stroke Unit) bei 134 Schlaganfallpatienten, zudem separiert dargestellt nach Geschlecht.



Bei 118 [31,0%] der 381 Schlaganfallpatienten mit prästationär bekanntem VHF fand sich ein Sinusrhythmus im Aufnahme-EKG, was ein permanentes Vorhofflimmern aus-

schließt. Genaue Angaben zur Häufigkeit eines stationären VHF Nachweises waren anhand der Patientenakten nicht möglich.

4.6.2 Echokardiographie

Im Rahmen der stationären Diagnostik erhielten 99 (19,2%) der 515 Schlaganfallpatienten mit VHF eine echokardiographische Untersuchung. Die Häufigkeit einer transthorakalen (TTE) bzw. transösophagealen Echokardiographie (TEE) wurde in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Häufigkeit einer echokardiographischen Untersuchung bei 515 Schlaganfallpatienten mit erstmals diagnostiziertem oder prä-stationär bekanntem VHF.

	Gesamt (n= 515)	Erste VHF Episode (n=134)	VHF bekannt (n=381)	p[°]
∑ Echokardiographie, n [%]	99 [19,2]	33 [24,6]	66 [17,3]	0,065
TTE	60 [11,7]	16 [11,9]	44 [11,6]	
TEE	32 [6,2]	14 [10,5]	18 [4,7]	
TTE + TEE	7 [3,3]	3 [2,2]	4 [1,1]	

[°]p-Wert = Erste VHF Episode vs. VHF bekannt

Einen prä-stationär implantierten mechanischen Herzklappenersatz mit konsekutiver prä-stationärer OAK vor Aufnahme hatten 3 [0,6%] der 515 Schlaganfallpatienten mit VHF. Eine echokardiographische Untersuchung erhielten 2 dieser 3 Schlaganfallpatienten, wobei kein Thrombus im Bereich des Klappenersatzes beschrieben wurde. Bei einem der 99 Schlaganfallpatienten [1,0%] wurde eine Endokarditis diagnostiziert. Bei 3 [7,7%] der 39 mittels TEE untersuchten Schlaganfallpatienten wurde ein Thrombus im linken Vorhofrohr nachgewiesen, wobei diese Patienten bei prä-stationär bekanntem VHF alle einen therapeutischen INR bei stationärer Aufnahme aufwiesen. Bei 5 [12,8%] der 39 mittels TEE untersuchten Schlaganfallpatienten mit VHF wurde ein persistierendes Foramen ovale (PFO) beschrieben.

4.6.3 Zerebrale Bildgebung

Bei 469 Schlaganfallpatienten mit VHF ohne Vorliegen einer TIA lag bezüglich der zerebralen Infarktmorphologie in 49,7% (n=233) ein territorerale Infarkt und in 5,1% (n=24) ein gescattertes Infarktmuster in einem arteriellen Versorgungsgebiet vor. Von diesen 469 Schlaganfallpatienten hatten 16,6% (n=78) ischämische Infarkte in verschiedenen arteriellen Versorgungsgebieten. Einen lakunären Infarkt wiesen 5,8% (n=27) der 469 Schlaganfallpatienten mit VHF auf. Eine hämorrhagische Transformation bestand cCT-morphologisch bei 21 [9,0%] der 233 Schlaganfallpatienten mit VHF und territoreralem Infarktmuster sowie MRT-morphologisch bei 2 [0,9%] dieser 233 Patienten. Eine hämorrhagische Transformation bestand cCT-morphologisch bei drei [12,5%] der 24 Schlaganfallpatienten mit VHF und gescattertem Infarktmuster sowie MRT-morphologisch bei zwei [8,3%] dieser 24 Patienten. Eine hämorrhagische Transformation zeigte sich bei 7,3% (n=34) der 469 Schlaganfallpatienten mit VHF ohne Vorliegen einer TIA in der cCT-Untersuchung und bei 1,7% (n=8) in der zerebralen MRT-Untersuchung.

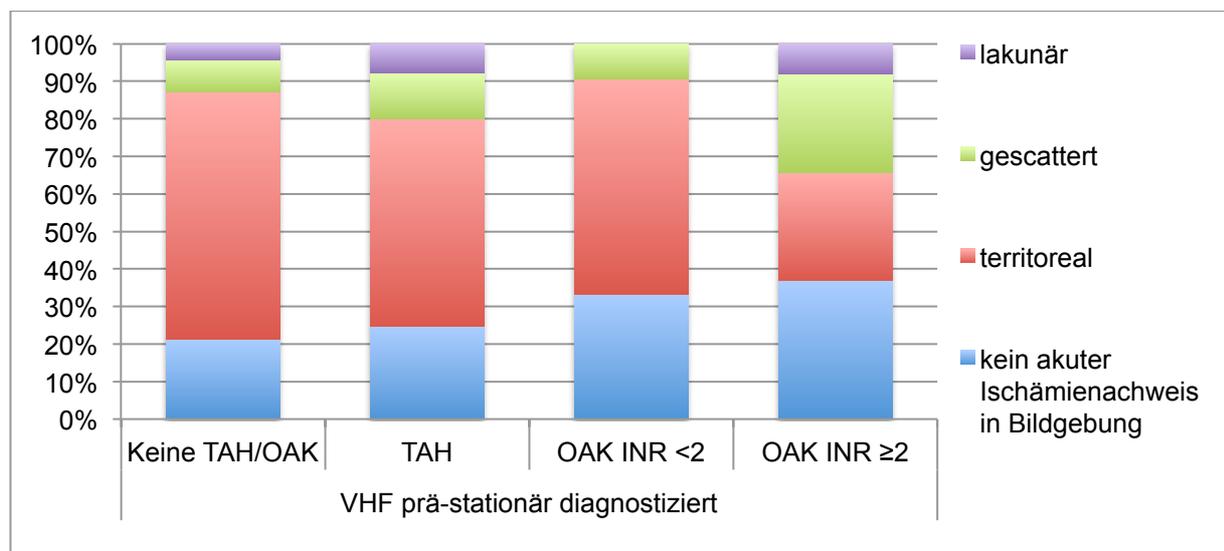
Bei 107 [22,8%] der 469 Patienten mit VHF und einem ischämischen Schlaganfall gemäß klinischer Kriterien wurde anhand der zumeist wenige Stunden nach Symptombeginn durchgeführten cCT-Bildgebung kein ischämischer Infarkt nachgewiesen. Bei 69 (64,5%) dieser Patienten wurde auf eine zerebrale Verlaufsbildgebung verzichtet.

Bei 332 [97,4%] der 341 Patienten mit prä-stationär bekanntem VHF und einem ischämischen Schlaganfall gemäß klinischer Kriterien war die prä-stationäre medikamentöse Schlaganfallprävention bekannt. Von diesen 332 Schlaganfallpatienten hatten 92 Patienten mit einer prä-stationären OAK signifikant häufiger keinen bildmorphologisch gesicherten Ischämienachweis (n=32 [34,8%]) als Patienten mit prä-stationärer TAH und fehlender Schlaganfallprävention vor Aufnahme (n=57 [23,8%]; p=0,042). Im Falle einer INR \geq 2 bei Aufnahme (n=38) oder einer INR $<$ 2 bei Aufnahme (n=54) fand sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied (36,8% vs. 33,3%, p=0,73) (Abbildung 9).

Patienten mit einer prä-stationären OAK und einer INR \geq 2 bei Aufnahme wiesen prozentual signifikant seltener eine territorerale Infarktmorphologie (n=11 [52,4%]) aber häufiger einen gescatterten Infarkt (n=10 [47,6%]) auf als Patienten mit einer prä-

stationären OAK und einer INR<2, einer TAH oder keiner medikamentösen Schlaganfallprävention (n=171 [84,2%] / n=32 [15,8%]; p<0,001) (Abbildung 9).

Abbildung 9: Verteilung der zerebralen Infarktmorphologie bei 332 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF ohne Vorliegen einer TIA entsprechend ihrer prä-stationären medikamentösen Schlaganfallprävention.



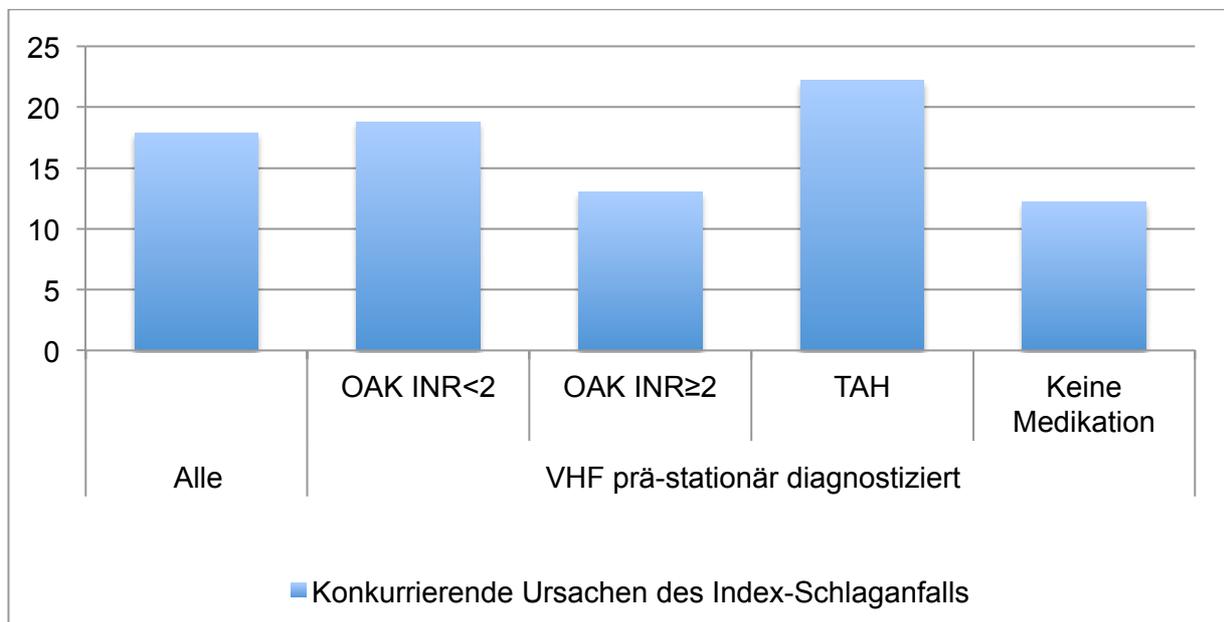
4.6.4 Konkurrierende Ursachen des Index-Schlaganfalls

Die Darstellung der hirnersorgenden Arterien erfolgte mittels CT-Angiographie, MR-Angiographie und bei 453 [88,0%] der 515 Schlaganfallpatienten mit VHF mittels einer Ultraschall-Untersuchung. Der zerebralen Ischämie vorgeschaltet fand sich bei 63 [12,2%] der 515 Schlaganfallpatienten mit VHF eine für den Index-Schlaganfall relevante Gefäßstenose $\geq 50\%$, die konsekutiv als mögliche und somit zum VHF konkurrierende Ursache des Index-Schlaganfalls gewertet wurde. Bei 27 [5,2%] der 515 Schlaganfallpatienten mit VHF wurde eine lakunäre Infarktmorphologie dokumentiert, so dass differentialdiagnostisch von einer zerebralen Mikroangiopathie als Ursache des Index-Schlaganfalls auszugehen war. Als sonstige mögliche Emboliequelle bestand bei einem Schlaganfallpatienten mit VHF eine bakterielle Endokarditis und bei drei [0,6%] Patienten ein mechanischer Herzklappenersatz. Ein persistierendes Foramen ovale (PFO) als mögliche paradoxe Emboliequelle bestand bei fünf der 39 mittels TEE untersuchten Schlaganfallpatienten mit VHF, wurde jedoch gemäß Entlassungs-

brief bei keinem dieser Patienten von den behandelnden Ärzten als wahrscheinliche Ursache des Index-Schlaganfalls diskutiert.

Eine konkurrierende Schlaganfallursache bestand somit bei 92 [17,9%] der 515 Schlaganfallpatienten mit VHF, wobei sich kein Unterschied zwischen Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und Schlaganfallpatienten mit stationär erstmals diagnostiziertem VHF zeigte (n=69 [18,1%] vs. n=23 [17,2%]; p=0,81). Bei 372 [97,6%] der 381 Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF war die prä-stationäre medikamentöse Schlaganfallprävention bekannt. Bei diesen 372 Schlaganfallpatienten mit VHF fand sich für eine konkurrierenden Schlaganfallursache kein Zusammenhang mit der prä-stationären medikamentösen Schlaganfallprävention (p=0,13) (Abbildung 10).

Abbildung 10: Prozentualer Anteil der 515 Schlaganfallpatienten mit einer zum VHF konkurrierenden Ursache des Index-Schlaganfalls, zudem separiert entsprechend der prä-stationären Medikation, die bei 372 Schlaganfallpatienten bekannt war.



4.6.5 Stationäre Diagnostik und Therapie einer Herzinsuffizienz

Eine prä-stationär bekannte Herzinsuffizienz hatten 136 [26,4%] der 515 Schlaganfallpatienten mit VHF. Von diesen 136 Schlaganfallpatienten erhielten 24 [17,7%] Patienten stationär eine Echokardiographie, wobei 21 ein TTE und drei ein TEE erhielten.

Bei 17 (17,2%) der 99 echokardiographisch untersuchten Schlaganfallpatienten mit VHF bestand eine zumindest leichtgradig reduzierte systolische Pumpfunktion. Ein relevantes Herzklappenvitium mit mindestens mittelgradiger Herzklappen-Dysfunktion bestand bei 19 [19,2%] Patienten. Eine mindestens leichtgradige Linksherzhypertrophie als mögliche diastolische Komponente einer Herzinsuffizienz wurde in 42 [42,4%] Untersuchungen beschrieben.

Der laborchemisch bestimmte Herzinsuffizienzmarker B-natriuretisches Peptid (BNP) wurde bei 14 [2,7%] Schlaganfallpatienten mit VHF bestimmt. Von diesen hatten sieben [50,0%] Patienten eine prä-stationär bekannte Herzinsuffizienz. Bei fünf [35,7%] Patienten fanden sich pathologisch erhöhte Werte, wobei vier dieser Patienten eine bekannte Herzinsuffizienz hatten.

Stationär fand sich somit bei 50 [46,7%] der 107 Schlaganfallpatienten mit VHF, die entweder eine Echokardiographie oder BNP-Bestimmung erhielten, ein Hinweis für eine bis dato nicht diagnostizierte Herzinsuffizienz.

4.6.6 Kardiovaskulär wirksame Medikation

Die Verteilung der kardiovaskulär wirksamen Medikation zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und Entlassung wurde in Tabelle 18 für 462 [99,0%] der den stationären Aufenthalt nach dem Index-Schlaganfall überlebenden 497 Schlaganfallpatienten mit VHF dargestellt, deren prä-stationäre Medikation und Medikation bei stationärer Entlassung nach dem Index-Schlaganfall bekannt war. Von diesen 497 Schlaganfallpatienten mit VHF war die Medikation bei 118 [96,7%] der 122 Schlaganfallpatienten mit stationär erstmals diagnostiziertem VHF und bei 345 [99,7%] der 346 Patienten mit prä-stationär bekanntem VHF bekannt.

Das Verhältnis von Ab- bzw. Neuansetzung in der jeweiligen Medikamentengruppe wurde in Abbildung 11 dargestellt. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung hinsichtlich der Umstellung der kardiovaskulär wirksamen Medikamente zwischen Aufnahme und stationärer Entlassung für die Medikamentengruppen ARB, CaB und

Diuretikum. Schlaganfallpatienten mit stationär erstmals diagnostiziertem VHF wurden signifikant häufiger auf einen ACE-I bzw. einen BRB neu eingestellt. Insgesamt 207 [44,8%] Schlaganfallpatienten mit VHF wurde ein Statin neu angesetzt. Bei Entlassung wurde 332 [71,9%] Schlaganfallpatienten mit VHF ein Statin verordnet (Tabelle 16; Abbildung 11).

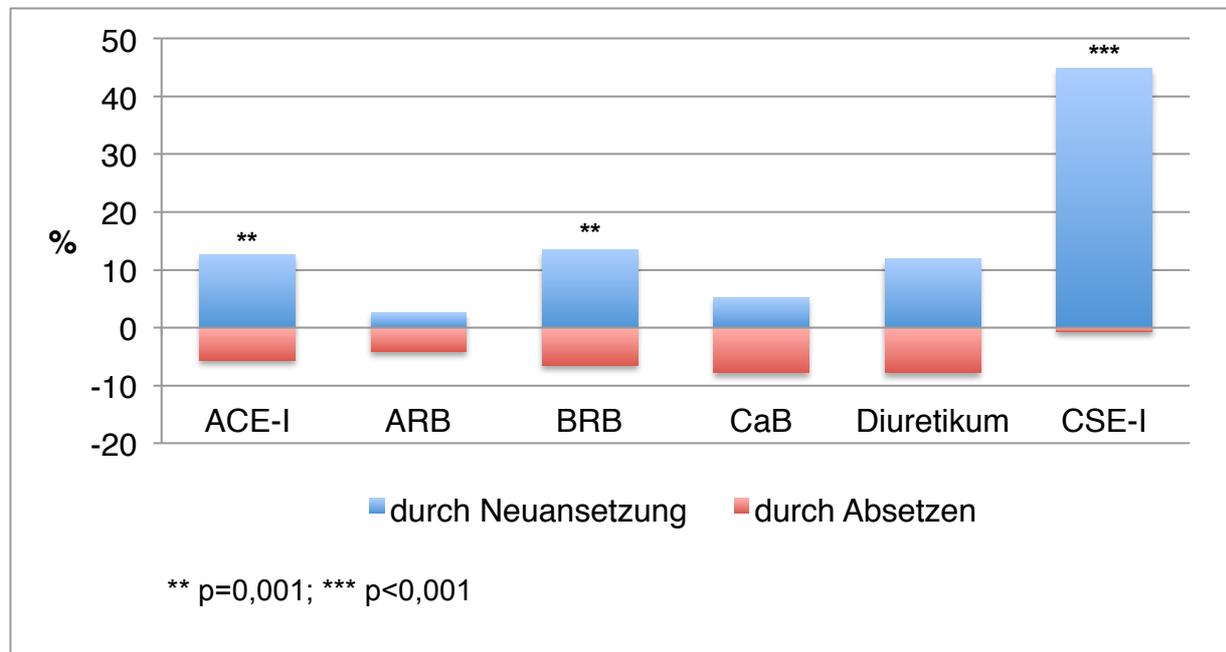
Tabelle 16: Verteilung der kardialen Aufnahme- und Entlassmedikation hinsichtlich einer Blutdruck-, Herzinsuffizienz- und/oder KHK-Therapie bei 462 überlebenden Schlaganfallpatienten mit VHF und bekannter prä-stationärer Medikation, zudem separiert in prä-stationär bekannte Herzinsuffizienz und prä-stationär bekanntes VHF.

	n	Medikation	ACE-I	ARB	BRB	CaB	Diuretikum	CSE-I	p [°]
Gesamt, n [%]	462	A	219 [47,4]	67 [14,5]	282 [61,0]	107 [23,2]	241 [52,2]	128 [27,7]	** p=0,001
	462	E	251** [54,3]	60 [13,0]	314** [68,0]	95 [20,6]	260 [56,3]	332*** [71,9]	*** p<0,001
Herzinsuffizienz bekannt, n [%]	116	A	58 [50,0]	14 [12,1]	74 [63,8]	24 [20,7]	81 [69,8]	36 [31,0]	*** p<0,001
	116	E	65 [56,0]	13 [11,2]	116 [73,3]	19 [16,4]	88 [75,9]	75*** [64,7]	
Erste VHF Episode, n [%]	118	A	39 [33,1]	13 [11,0]	59 [50,0]	29 [24,6]	48 [40,7]	26 [22,0]	* p=0,021
	118	E	62*** [52,5]	5* [4,2]	81*** [68,6]	26 [22,0]	54 [45,8]	86*** [72,9]	*** p<0,001
VHF bekannt n [%]	344	A	180 [52,3]	54 [15,7]	223 [64,8]	78 [22,7]	193 [56,1]	102 [29,7]	*** p<0,001
	344	E	189 [54,9]	55 [16,0]	233 [67,7]	69 [20,1]	206 [59,9]	246*** [71,5]	

A = Medikation bei Aufnahme; E = Medikation bei Entlassung;

°p-Wert = Medikation bei Aufnahme vs. Entlassung innerhalb einer Medikamentengruppe; McNemar

Abbildung 11: Umstellung der kardiovaskulären Medikation durch Ab- bzw. Neuansetzung bei 462 Schlaganfallpatienten mit VHF und bekannter prä-stationärer Medikation, die den stationären Aufenthalt überlebten.



4.6.7 Häufigkeit von Troponin T Erhöhungen

Bei 429 [83,3%] der 515 Schlaganfallpatienten mit VHF wurde eine Bestimmung des Troponin T bei Aufnahme aufgrund des Index-Schlaganfalls durchgeführt. Eine Troponin T Erhöhung über den Referenzbereich ($<0,03 \mu\text{g/l}$) bestand bei 57 [11,1%] dieser 429 Schlaganfallpatienten, von denen 14 [3,3%] Patienten eine bekannte KHK hatten. Schlaganfallpatienten mit VHF und einer Troponin-Erhöhung waren im Vergleich zu Schlaganfallpatienten mit VHF aber ohne eine Troponin-Erhöhung älter, hatten häufiger eine bekannte Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz und wiesen mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren auf, was sich auch in einem höheren medianen CHADS₂-Score und CHA₂DS₂-Vasc-Score vor Aufnahme zeigte. Zudem hatten Schlaganfallpatienten mit VHF und einer Troponin-Erhöhung im Vergleich zu Schlaganfallpatienten mit VHF ohne eine Troponin-Erhöhung einen schwereren Schlaganfall bei Aufnahme und ein schlechteres funktionelles Outcome zum Zeitpunkt der stationären Entlassung (Tabelle 17).

Tabelle 17: Basischarakteristika der Schlaganfallpatienten mit VHF und separiert gemäß einer bestehenden bzw. fehlenden Troponin T Erhöhung bei Aufnahme.

	Gesamt (n=515)	Troponin T erhöht (n=57)	Troponin T normal (n=372)	p [°]
Alter, Mittelwert (SD) [Jahre]	79 (±10)	81 (±9)	78 (±10)	<0,001 [#]
Weibliches Geschlecht, n [%]	292 [56,7]	32 [56,1]	215 [57,8]	0,81*
KHK, n [%]	103 [20,0]	14 [24,6]	75 [20,2]	0,45*
pAVK, n [%]	27 [5,2]	3 [5,3]	20 [5,4]	0,97*
Herzinsuffizienz, n [%]	136 [26,4]	27 [47,4]	87 [23,4]	<0,001*
Niereninsuffizienz, n [%]	140 [27,2]	24 [42,1]	96 [25,9]	0,012*
Arterieller Hypertonus, n [%]	443 [86,0]	50 [87,7]	326 [87,6]	0,99*
Diabetes mellitus, n [%]	123 [23,9]	19 [33,3]	84 [22,6]	0,077*
Schlaganfall/TIA vor Aufnahme, n [%]	106 [20,6]	11 [19,3]	79 [21,2]	0,74*
Lysetherapie erhalten, n [%]	86 [16,7]	11 [19,3]	59 [15,9]	0,51*
CHADS ₂ -Score, Median (IQR)	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,005 ⁺
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score, Median (IQR)	4,0 (3,0-5,0)	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,017 ⁺
Prähospitale VKA-Therapie, n [%]	120 [23,3]	8 [14,5]	197 [26,7]	0,052*
mRS-Score bei Aufnahme, Median (IQR)	3,0 (2,0-5,0)	4,0 (3,0-5,0)	3,0 (2,0-5,0)	0,007 ⁺
NIHSS-Score bei Aufnahme, Median (IQR)	5,5 (2,0-13,0)	10,0 (5,0-18,0)	5,0 (2,0-12,0)	<0,001 ⁺
mRS-Score bei Entlassung, Median (IQR)	3,0 (1,0-4,0)	4,0 (2,0-5,0)	2,0 (1,0-4,0)	0,010 ⁺
Stationäre Verweildauer, Median (IQR) [Tage]	8,0 (6,0-10,0)	8,0 (6,0-13,0)	8,0 (6,0-10,0)	0,036 ⁺
Intrahospitaler Tod, n [%]	23 [4,5]	4 [7,0]	17 [4,6]	0,43*

[°]p-Wert = Troponin T erhöht vs. Troponin T normal; [#] t-test; * χ^2 Test; ⁺ Mann-Whitney-U-Test

Als akute myokardiale Ischämie wurde die Troponin T Erhöhung bei 30 [52,6%] der 57 Schlaganfallpatienten gewertet. Als unspezifische Troponin Erhöhung im Rahmen einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz, einer akuten kardialen Dekompensation oder im Rahmen des Vorhofflimmerns wurde diese bei 17 [29,8%] der 57 Schlaganfallpatienten gewertet. Keine sonstige Zuordnung einer Troponin-Erhöhung abseits des Index-Schlaganfalls erfolgte bei 10 [17,5%] dieser 57 Schlaganfallpatienten.

Der mediane Troponin T Wert war im Falle einer konstatierten myokardialen Ischämie signifikant höher als bei Patienten ohne einer konstatierten myokardialen Ischämie (0,10 µg/l (IQR 0,05-0,24) vs. 0,06 µg/l (IQR 0,04-0,12); p=0,023).

Unter Annahme einer myokardialen Ischämie erhielten drei [10,0%] der 30 Schlaganfallpatienten eine Koronarangiographie während des stationären Aufenthaltes aufgrund des Index-Schlaganfalls. Eine Empfehlung zur post-stationären Koronarangiographie erhielten weitere sechs [20,0%] Patienten. Ein [3,3%] Patient lehnte eine Koronarangiographie ab. Bei einem [3,3 %] der 30 Schlaganfallpatienten mit VHF und Troponin-Erhöpfung trat der Index-Schlaganfall nach einer Koronarangiographie auf.

Trotz Annahme einer myokardialen Ischämie wurde bei 19 [63,3%] der 30 Schlaganfallpatienten mit konstatiertem Troponin-positiven Koronarsyndrom auf eine Koronarangiographie verzichtet. Als Grund hierfür wurde bei 12 [63,2%] dieser 19 Patienten ein sehr hoher Schweregrad des Index-Schlaganfalls genannt, wobei vier dieser Patienten noch während des Schlaganfall-bedingten stationären Aufenthaltes verstarben. Bei weiteren drei [15,8%] Patienten wurde eine bestehende Multimorbidität bei fortgeschrittenem Alter genannt. Bei vier [21,1%] Schlaganfallpatienten wurde diesbezüglich keine spezifische Begründung angegeben.

Anhand der für 362 [84,4%] der 429 Schlaganfallpatienten mit VHF und stationärer Troponin Bestimmung vorliegenden Daten lebten ein Jahr nach dem Index-Schlaganfall 14 [53,9%] von 26 Patienten mit einer Troponin-Erhöpfung im Rahmen eines konstatierten akuten Koronarsyndroms und 10 [43,5%] von 23 Patienten mit keiner konstatierten myokardialen Ischämie. Im Vergleich dazu lebten ein Jahr nach Auftreten des Index-Schlaganfalls signifikant mehr Schlaganfallpatienten mit VHF ohne eine Troponin-Erhöpfung bei Aufnahme (234 [74,8%] von 313, p=0,001). Eine Troponin-Erhöpfung bei Aufnahme war bei Schlaganfallpatienten mit VHF (HR 1,65 (95%KI 1,06-2,56), p=0,027) als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität innerhalb eines Jahres nach dem Index-Schlaganfall anzusehen.

5 Diskussion

Der Schlaganfall ist die vierthäufigste Todesursache in Deutschland und als die häufigste Ursache für eine persistierende Behinderung anzusehen (3, Heuschmann, 2010; 5, Statistisches Bundesamt 2016). Etwa 85% aller Schlaganfälle werden durch eine zerebrale Ischämie verursacht (8, Go, 2013). Es ist davon auszugehen, dass derzeit zumindest etwa 15% aller ischämischen Schlaganfälle durch Vorhofflimmern (VHF) bedingt werden (14, Hart & Diener 2014). Das individuelle Risiko für einen ischämischen Schlaganfall steigt bei bekanntem VHF durch das Vorhandensein bestimmter kardiovaskulärer Riskofaktoren an, wobei neben einem hohen Patientenalter insbesondere ein stattgehabter Schlaganfall zu einer deutlichen Risikoerhöhung beiträgt. Dies unterstreicht die Bedeutung der (medikamentösen) Schlaganfallprävention bei Schlaganfallpatienten mit VHF, die zudem vergleichsweise schwere Schlaganfälle erleiden (50, Marini 2005). Eine orale Antikoagulation (OAK) mit einem Vitamin K-Antagonisten (VKA) und einer Ziel-INR von 2-3 reduziert das relative Schlaganfallrisiko bei bekanntem VHF gemäß einer Metaanalyse um 64% (62, Hart, 2007). Bei einem zumindest moderaten Schlaganfallrisiko wird daher in allen Leitlinien für Patienten mit nicht-valvulärem VHF eine Antikoagulation in der Primär- und Sekundärprävention empfohlen (48, Fuster, 2006; 17, European Heart Rhythm Association - Camm, 2010; 49, Kirchhof, 2016; 88, Endres, 2015). Aufgrund des OAK-assoziierten Blutungsrisikos erfolgt die Umsetzung der European Society of Cardiology (ESC) Leitlinienempfehlung (48, Fuster, 2006; 17, European Heart Rhythm Association - Camm, 2010; 61, Camm, 2012) in der klinischen Praxis jedoch nicht konsequent (66, Glader, 2010; 77, Häusler, 2012; 68, Häusler 2015).

In dieser Promotionsarbeit wurde die medikamentöse Schlaganfallprävention bei Patienten retrospektiv analysiert, die aufgrund eines akuten ischämischen Schlaganfalls zwischen März 2008 und Februar 2010 an der Charité stationär aufgenommen wurden und bereits prä-stationär ein bekanntes VHF hatten. Zudem wurden vergleichende Analysen unter Einbeziehung der Schlaganfallpatienten mit stationär erstmals diagnostiziertem VHF durchgeführt. Untersucht wurde der Einfluss der medikamentösen Schlaganfallprävention bei Auftreten des Index-Schlaganfalls auf die stationäre Morbidität, die Mortalität über einen Zeitraum von einem Jahr und – in einer deutlich kleineren Kohorte mit serieller MRT-Bildgebung – auf die Schlaganfallausdehnung. Des Weiteren wurde das Ausmaß der stationäre Diagnostik beschrieben, die stationär er-

folgende Umstellung der Medikation aus der Sicht eines klinisch tätigen Kardiologen beurteilt und eine Auswertung bezüglich der zum VHF konkurrierenden Schlaganfallursachen vorgenommen .

5.1 Basisdaten der analysierten Schlaganfallkohorte

Die analysierten 515 Schlaganfallpatienten mit VHF waren im Mittel 79 Jahre alt und zu 57% weiblichen Geschlechts. Insgesamt 21% hatten bereits vor stationärer Aufnahme aufgrund des Index-Schlaganfalls einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten. Die 515 Schlaganfallpatienten wiesen einen mittleren CHADS₂-Score von 2,5 bzw. CHA₂DS₂-VASc-Score von 4,2 vor stationärer Aufnahme auf. Der mediane NIHSS-Score betrug 5,5 Punkte zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme infolge des Index-Schlaganfalls. Bei 381 (74%) dieser Schlaganfallpatienten war bereits prästationär ein Vorhofflimmern bekannt (Tabelle 6).

Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekannten VHF waren im Vergleich zu Schlaganfallpatienten mit stationär erstmals diagnostiziertem VHF signifikant älter und wiesen signifikant häufiger eine bekannte koronare Herzerkrankung, einen arteriellen Hypertonus, eine Herzinsuffizienz oder einen stattgehabten Schlaganfall oder TIA in der Eigenanamnese auf (Tabelle 6). Die mediane stationäre Verweildauer von Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF war signifikant kürzer als bei Schlaganfallpatienten mit stationär erstmalig diagnostiziertem VHF (7 vs. 9 Tage; Tabelle 6).

5.2 Prä-stationäre Schlaganfallprävention bei bekanntem Vorhofflimmern und stationäre Sekundärprävention

Insgesamt 84% aller Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF wiesen bereits vor dem Index-Schlaganfall einen CHADS₂-Score ≥ 2 auf und somit eine Indikation zur medikamentösen Schlaganfallprävention mittels einer OAK. Verordnet wurde eine OAK prä-stationär jedoch lediglich 31% dieser Patienten, wobei 58% der antikoagulierten Patienten (bzw. 17% aller Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF) bei Aufnahme eine therapeutisch wirksame INR aufwiesen (Abbildung 3). Im Rahmen einer Primärprävention wurden lediglich 29% aller Patienten mit einer per se

gegebenen Indikation für eine OAK antikoaguliert. Im Rahmen einer Sekundärprävention wurden 36% aller Patienten mit einer per se gegebenen Indikation für eine OAK antikoaguliert (Tabelle 7). Antikoagulierte Patienten mit bekanntem VHF waren vergleichsweise jünger und häufiger männlich als Patienten ohne Antikoagulation. Zudem zeigte sich eine grenzwertige Signifikanz für ein häufigeres Bestehen einer KHK bei Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und einem CHADS₂-Score ≥ 2 vor Aufnahme die eine prä-stationäre OAK verordnet bekamen (Tabelle 8).

Keine medikamentöse Schlaganfallprävention nahmen 20% dieser Schlaganfallpatienten mit bekanntem VHF ein, wobei sich dieser Prozentsatz bzgl. Primärprävention und Sekundärprävention nicht signifikant unterschied (21% vs. 13%; Abbildung 3). Nahezu die Hälfte aller Schlaganfallpatienten mit bekanntem VHF und gegebener Indikation für eine OAK erhielt prä-stationär jedoch keine OAK sondern einen Thrombozytenaggregationshemmer. Somit wurden insgesamt 69% der Patienten mit bekanntem VHF nicht gemäß geltender Leitlinien behandelt (48, Fuster, 2006; 17, European Heart Rhythm Association - Camm, 2010; 49, Kirchhof, 2016).

Diese Ergebnisse untermauern die bestehenden Defizite in der Schlaganfallprävention, lassen jedoch aufgrund der Patientenselektion keine Rückschlüsse auf die Schlaganfallprävention in der Kohorte aller Patienten mit bekanntem VHF (und ohne akuten ischämischen Schlaganfall) zu. Im Vergleich zu einer vergleichbaren Analyse unter Einschluss der Schlaganfallpatienten die in den Jahren 2003 und 2004 an der Charité stationär behandelt wurden (77, Häusler 2012), zeigte sich ein numerischer Rückgang einer fehlenden Schlaganfallprävention (41% vs. 20%) und eine numerische Zunahme der prozentualen Rate antikoagulierter Patienten (21% vs. 31%). Auch der Anteil der therapeutisch antikoagulierten Patienten in der Kohorte der prä-stationär antikoagulierten Patienten (27% vs. 58%) war numerisch höher.

Das eine OAK bei 54% aller Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem Vorhofflimmern bei stationärer Entlassung verordnet und bei weiteren 27% dieser Patienten eine OAK empfohlen wurde (Abbildung 4), verdeutlicht die prinzipiell gegebene Möglichkeit einer OAK bei der Mehrzahl dieser Patienten. Diese Feststellung unterstreicht die Defizite in der medikamentösen Schlaganfallprävention im Vorfeld des Index-Schlaganfalls, wobei keine Patienten-basierten Angaben über bestehende Kontraindikationen für eine OAK gemacht werden können. Als häufigste Entscheidungsgrundlage gegen die stationäre Ansetzung oder post-stationäre Emp-

fehlung einer OAK wurde bei 72 Schlaganfallpatienten mit VHF ein hohes Sturzrisiko (22%), ein hohes Blutungsrisiko (21%), ein fortgeschrittenes Tumorleiden (15%) und eine Demenz (13%) angegeben. Das Patientenalter korrelierte invers mit der Häufigkeit einer stationären Verordnung einer OAK bei bekanntem VHF (Abbildung 5). Für ein geringes funktionelles Defizit bei Entlassung ergab sich ein Trend für eine häufigere OAK-Verordnung bei Entlassung (Tabelle 9).

5.3 Bedeutung der prä-stationären Schlaganfallprävention auf den Schweregrad des Index-Schlaganfalls

Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und einer therapeutischen INR bei Aufnahme wiesen im Vergleich zu (den als Referenz gesetzten) Schlaganfallpatienten mit VHF ohne Schlaganfallprävention bei Aufnahme signifikant seltener bei stationärer Aufnahme einen schweren Schlaganfall auf (OR 0,20 (95%KI 0,07-0,58)). Dies war nicht der Fall bei nicht-therapeutischer INR (OR 0,62 (95%KI 0,28-1,4)) oder bei Einnahme einer TAH (OR 0,77 (95%KI 0,42-1,4); Tabelle 10) vor Aufnahme.

Zudem zeigte sich bei Schlaganfallpatienten mit bekanntem VHF und prä-stationärer OAK sowohl im Falle einer therapeutischen INR bei Aufnahme (OR 0,22 (95%KI 0,10-0,48)) als auch im Falle einer nicht-therapeutischen INR bei Aufnahme (OR 0,49 (95%KI 0,25-0,97)) ein besseres funktionelles Outcome (mRS<3) bei stationärer Entlassung im Vergleich zu Schlaganfallpatienten mit fehlender prä-stationärer medikamentöser Prävention (Tabelle 11). Aufgrund der relativ niedrigen stationären Mortalität von 4,5% lassen sich nur bedingt Aussagen über die Bedeutung der prä-stationären Schlaganfallprävention auf die stationäre Mortalität treffen. Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und einer prä-stationären OAK wiesen gegenüber Schlaganfallpatienten ohne Schlaganfallprävention vor Aufnahmen eine tendenziell niedrigere stationäre Mortalität auf (2% vs. 7%).

Die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres nach Auftreten des Index-Schlaganfalls zu versterben war bei Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und OAK sowohl bei therapeutischer INR bei Aufnahme (HR 0,51 (95%KI 0,22-1,2)) als auch bei nicht-therapeutischer INR bei Aufnahme (HR 0,77 (95%KI 0,38-1,6)) nicht signifikant niedriger als bei Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und fehlender medikamentöser Schlaganfallprävention (Abbildung 7). Eine Herzinsuf-

fizienz (HR 1,7 (95%KI 1,2-2,6)) und ein hohes Patientenalter (HR 1,1 pro Lebensjahr (95%KI 1,04-1,1)) sind bei Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF als unabhängige Risikofaktoren für ein Versterben innerhalb eines nach dem Index-Schlaganfall anzusehen.

Nach Beginn der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datenerhebung wurden weitere Studien zum Einfluss einer therapeutischen OAK bei Auftreten des Schlaganfalls publiziert (77, Haeusler 2012; 89, McGrath, 2013; 90, Johnson, 2014). In einer Meta-Analyse 2014, die einen VHF-assoziierten ischämischen Schlaganfall hinsichtlich seines Schweregrades, des klinischen Outcomes und der Mortalität untersuchte, fanden Ottosen et al. eine Reduktion des klinischen Schweregrades und der Mortalität unter einer therapeutischen OAK mit VKA im Vergleich zu einer subtherapeutischen OAK, einer TAH oder einer fehlenden medikamentösen Schlaganfallprävention bei Auftreten des Schlaganfalls (78, Ottosen, 2014), was mit den Ergebnissen dieser Arbeit vereinbar ist.

Somit konnte unsere Arbeit – offenbar infolge der vergleichsweise geringeren Patientenzahl – die Ergebnisse der nach Beginn dieser Arbeit veröffentlichten Publikationen (75, Audebert, 2010; 76, Schwammenthal, 2010; 77, Häusler 2012; 78, Ottosen 2014) nur von der Tendenz her bestätigen (Abbildung 7).

Zudem fanden wir eine signifikant kürzere stationäre Verweildauer bei Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF und prä-stationärer OAK im Vergleich zu Schlaganfallpatienten mit bekanntem VHF und einer prä-stationären TAH oder fehlenden Schlaganfallprävention (6 vs. 8 Tage; Kapitel 4.2), wobei über die Modalitäten einer Entlassung bzw. Verlegung keine dezidierten Aussagen getroffen werden konnten. So wäre beispielsweise eine kürzere stationäre Verweildauer für bereits prästationär antikoagulierte Schlaganfallpatienten mit bekanntem VHF durch ein schnelleres Erreichen des therapeutischen Bereiches bei Fortsetzen einer bestehenden OAK möglich.

5.4 Einfluss der prä-stationären Schlaganfallprävention auf die Schlaganfallausdehnung

Wenige Studien untersuchten bisher einen Einfluss einer OAK bei Auftreten des

Schlaganfalls auf die Schlaganfallausdehnung (80, Wakita, 2002; 81, Matsumoto, 2011; 81, Ay, 2008; 91, Ritzl, 2004). Allerdings wiesen diese Studien unterschiedliche methodische Mängel auf. So wurde entweder eine MRT-Bildgebung lediglich innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt, was nicht die finale Infarktausdehnung abbildet (81, Ay, 2008), eine serielle zerebrale MRT-Bildgebung mit hoher zeitlicher Varianz und somit nur bedingter Vergleichbarkeit erhoben (91, Ritzl, 2004), lediglich eine (zeitlich variierende) CT Bildgebung zur Bestimmung der Schlaganfallvolumina herangezogen (81, Matsumoto, 2011, 80, Wakita, 2002) oder lysierte Patienten ausgeschlossen (80, Wakita, 2002). Keine dieser Studien wies zudem eine serielle Bildgebung zu einem vergleichbaren Zeitpunkt nach Symptombeginn auf.

Von den in dieser Arbeit analysierten Schlaganfallpatienten mit VHF erhielten zumindest 10% im Rahmen einer Studie eine serielle zerebrale MRT Untersuchung an Tag 1, 2 und 5-7 (Tabelle 12). Analysiert wurde das innerhalb von 24-48 Stunden nach stationärer Aufnahme (Tag 2) bei allen Patienten erhobene DWI-Volumen, da die Verwendung des an Tag 1 erhobenen DWI-Volumens mit einer vergleichsweise größeren zeitlichen Varianz assoziiert gewesen wäre. Zudem wurde das FLAIR-Volumen an Tag 5 analysiert, das eine valide Abschätzung des Schlaganfallvolumens erlaubt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Infarkt-Volumina an Tag 2 oder Tag 5-7 im Vergleich der 51 Schlaganfallpatienten mit prä-stationärer OAK, TAH bzw. fehlender medikamentöser Schlaganfallprävention. Möglicherweise war dies auf die vergleichsweise geringe Patientenzahl mit serieller Bildgebung zurückzuführen, so dass eine diesbezügliche Analyse in der gesamten (bis zum Jahr 2014 rekrutierenden) 1000+ Studie durchgeführt wurde.

Unter Berücksichtigung aller Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF zeigte sich im Falle einer prä-stationären OAK tendenziell häufiger kein bildmorphologischer Ischämienachweis (35% bzw. 37% bei $INR \geq 2$) als bei Patienten mit einer prä-stationären TAH (25%) oder einer fehlenden medikamentösen Schlaganfallprävention (21%). Desweiteren wiesen Schlaganfallpatienten mit einer bei Aufnahme im therapeutischen Bereich liegenden INR vergleichsweise selten einen Territorialinfarkt (29%) aber vergleichsweise häufig einen gescatterten Infarkt (26%) im Vergleich zu Schlaganfallpatienten mit einer TAH bzw. fehlender medikamentöser Prävention auf (Abbildung 9). Die Annahme, dass eine therapeutische OAK bei Auftreten eines Schlaganfalls mit einer besseren Prognose assoziiert ist, weil das aus einer möglicherweise geringeren Größe und höheren Fragilität eines kardialen Thrombus resultie-

rende Infarkt volumen geringer ist, können diese Beobachtungen jedoch nicht belegen.

5.5 Stationäre Diagnostik

Bei insgesamt 26% der 515 Schlaganfallpatienten wurde im Rahmen der stationären Diagnostik nach dem Index-Schlaganfall erstmals ein VHF dokumentiert. Dabei zeigte sich nur bei Schlaganfallpatienten die älter als 80 Jahre waren ein Geschlechterunterschied mit einer höheren Nachweisrate bei Frauen (Abbildung 8). Eine genauere Typisierung des VHF in paroxysmal, persistierend oder permanent war anhand der gegebenen Informationen aus der Patientenakte und der Länge der stationären EKG-Diagnostik nicht möglich, spielt jedoch für die medikamentöse Sekundärprävention gemäß geltender Leitlinien bisher keine Rolle.

Während des stationären Aufenthaltes infolge des Index-Schlaganfalls erhielten 19% der Schlaganfallpatienten mit VHF eine Echokardiographie (Kapitel 4.6.2). Schlaganfallpatienten mit stationär erstmals diagnostiziertem VHF erhielten dabei tendenziell häufiger eine echokardiographische Untersuchung als Schlaganfallpatienten mit prästationär bekanntem VHF (Tabelle 15). Möglicherweise ist der vergleichsweise geringe Anteil von Schlaganfallpatienten der bei bekanntem VHF eine Echokardiographie erhielt der aufgrund des VHF bereits gegebenen Indikation für eine OAK geschuldet.

Demgegenüber haben 88% der Schlaganfallpatienten mit VHF eine duplexsonographische Untersuchung der hirnversorgenden Gefäße erhalten. Bei 12% aller Schlaganfallpatienten mit VHF fand sich eine der zerebralen Ischämie infolge des Index-Schlaganfalls vorgeschaltete relevante Gefäßstenose, die konsekutiv als mögliche konkurrierende Ursache gewertet wurde (Kapitel 4.6.4).

Eine konkurrierende Ursache des Index-Schlaganfalls fand sich bei 18% aller Schlaganfallpatienten mit VHF, wobei kein Unterschied der diesbezüglichen Häufigkeit bei prästationär bekanntem VHF oder stationär erstmals diagnostiziertem VHF bestand (Abbildung 10). Entgegen der logisch erscheinenden Annahme, dass eine konkurrierende Ursachen des Index-Schlaganfalls im Falle einer therapeutischen OAK bei Auftreten des Schlaganfalls häufiger zu finden sein könnte, fand sich in der diesbezüglichen prozentualen Häufigkeit kein signifikanter Unterschied (Abbildung 10).

5.6 Troponin T Erhöhung bei Auftreten des Index-Schlaganfalls

Eine Troponin T Bestimmung bei Aufnahme aufgrund des Index-Schlaganfalls erfolgte bei 83% aller analysierten Schlaganfallpatienten mit VHF (Tabelle 17). Einen Troponin T Wert oberhalb des Referenzbereiches hatten 11% dieser Schlaganfallpatienten, bei 6% wurde eine myokardiale Ischämie konstatiert. Nur 10% der Schlaganfallpatienten mit VHF und einer myokardialen Ischämie erhielten durch die kardiologischen Kollegen bereits wenige Tage nach dem Index-Schlaganfall eine Herzkatheteruntersuchung, die zudem bei 20% im Intervall empfohlen wurde. Die bei zwei Dritteln der Schlaganfallpatienten mit dokumentierter myokardialer Ischämie im Arztbrief angegebene Begründung gegen eine unverzügliche Herzkatheteruntersuchung war ein schweres klinisches Defizit infolge des Index-Schlaganfalls. Lediglich bei jedem sechsten Patienten mit myokardialer Ischämie wurde eine bestehende Multimorbidität oder das fortgeschrittenes Alter angeführt. Ob die nach erfolgter Koronarintervention erforderliche duale TAH und das damit einhergehende zerebrale Blutungsrisiko eine Rolle spielte, wurde nicht dokumentiert (Kapitel 4.6.7).

Ein Jahr nach Auftreten des Index-Schlaganfalls lebten signifikant mehr Schlaganfallpatienten mit VHF ohne Troponin Erhöhung bei Aufnahme als Schlaganfallpatienten mit VHF und einer Troponin Erhöhung bei Aufnahme. Eine Troponin Erhöhung bei Aufnahme infolge des Index-Schlaganfalls war dabei bei Schlaganfallpatienten mit VHF als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität innerhalb eines Jahres nach dem Index-Schlaganfall (HR 1,7 (95%KI 1,1-2,6); Kapitel 4.6.7).

5.7 Stationäre Umstellung der kardiovaskulären Medikation aus kardiologischer Sicht

In etwa die Hälfte aller Schlaganfallpatienten mit VHF, die infolge des Index-Schlaganfalls in der Klinik für Neurologie der Charité am Campus Benjamin Franklin stationär behandelt wurden, erhielten zur Entlassung einen ACE-I und etwa zwei Drittel einen BRB (Tabelle 16). Dabei ist der BRB als Basismedikament zur Frequenzkontrolle bei VHF und der ACE-I als Basismedikament des arteriellen Hypertonus anzusehen, sofern keine Kontraindikationen bestanden. Die Subgruppenanalyse zeigte für

Schlaganfallpatienten mit stationär erstmals diagnostiziertem VHF eine signifikant häufigere Verordnung von ACE-I (53% vs. 33% vor Aufnahme) und BRB (69% vs. 50% vor Aufnahme). Dies traf hingegen nicht für Schlaganfallpatienten mit prä-stationär bekanntem VHF zu (Tabelle 16).

Die gängige Medikation bei bestehender Herzinsuffizienz, bestehend aus ACE-I bzw. ARB, BRB und einem Diuretikum waren bei Schlaganfallpatienten mit VHF und vorbestehender Herzinsuffizienz in etwa gleichem Maße bei Aufnahme und Entlassung vertreten (Tabelle 16). Dabei wurden zum Zeitpunkt der Entlassung bei etwa zwei Drittel der Schlaganfallpatienten mit VHF und vorbestehender Herzinsuffizienz ein ACE-I bzw. ARB, bei etwa drei Viertel ein BRB und bei etwa drei Viertel ein Diuretikum verordnet. Dies ist möglicherweise der nur wenige Tage umfassenden stationären Verweildauer geschuldet (Tabelle 16). Festzuhalten bleibt, dass das Bestehen einer Herzinsuffizienz, die als unabhängiger Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall anzusehen ist und die Prognose von VHF Patienten nachhaltig verschlechtert (55, Häusler, 2011), während des stationären Aufenthaltes nicht systematisch analysiert wurde. Zur Evaluation einer prä-stationär bereits bekannten Herzinsuffizienz erhielten nur etwa 3% dieser Patienten eine Bestimmung des NT-proBNP und nur jeder Fünfte eine Echokardiographie um eine mögliche Verschlechterung der Herzinsuffizienz zu erfassen (92, Häusler, 2014). Auch in der für die in dieser Arbeit untersuchten Kohorte war eine prä-stationär vorgeschriebene Herzinsuffizienz ein unabhängiger Risikofaktor für einen schweren Schlaganfall (OR 2,3 (95%KI 1,40-3,85)), ein schlechtes funktionelles Outcome (OR 3,2 (95%KI 1,91-5,21); Tabelle 11) sowie eine geringere adjustierte Überlebenswahrscheinlichkeit über ein Jahr nach dem Index-Schlaganfall (HR 1,7 (95%KI 1,18-2,55); Kapitel 4.5.4). Bei 132 Schlaganfallpatienten mit VHF und einer prä-stationär vorgeschriebenen Herzinsuffizienz hatten 13 bei Aufnahme therapeutisch antikoagulierte Patienten prozentual signifikant seltener ein schweres funktionelles Defizit zum Zeitpunkt der Entlassung als 119 Patienten mit nicht-therapeutischer INR bei Aufnahme (mRS<3, 62% vs. 27%, p=0,010; Kapitel 4.5.2).

Insgesamt 72% aller Schlaganfallpatienten mit VHF wurden mit einem CSE-Hemmer aus der stationären Behandlung entlassen, wobei 45% aller Patienten diesen stationär angesetzt bekamen (Tabelle 16). Wie zu erwarten war, galt dies in einem vergleichbaren Maß sowohl für Schlaganfallpatienten mit einem stationär erstmals diagnostizier-

ten VHF als auch für Schlaganfallpatienten mit einem bekanntem VHF bzw. Für Schlaganfallpatienten mit oder ohne eine Herzinsuffizienz in der Eigenanamnese.

5.8 Limitationen der Promotionsarbeit

Als wesentlichste Limitationen dieser Arbeit sind die monozentrische und retrospektiven Datenerhebung anzusehen. Die Datenerhebung wurde zudem durch unvollständig dokumentierte Patientenangaben oder fehlerhafte Einträge eingeschränkt. So konnte beispielsweise die prä-stationäre Medikation bei 3% der Schlaganfallpatienten mit VHF nicht im Detail ermittelt werden. Zudem könnten Kontraindikationen für eine OAK bei einzelnen Patienten nicht erfasst worden sein, was im Sinne eines Konfundierungseffekts zu werten wäre und die Interpretation der Ergebnisse zu dem bestehenden Defizit in der medikamentösen Schlaganfallprävention erschwert. Obwohl die Abfrage des Vitalstatus beim Einwohnermeldeamt nicht für alle Patienten ein verwertbares Ergebnis ergab, lag zumindest für 89% aller Schlaganfallpatienten eine Follow-Up Information vor. In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Kohorte fand sich eine vergleichsweise geringe Anzahl von Schlaganfallpatienten mit einer seriellen zerebralen MRT-Untersuchung im Rahmen einer prospektiven Studie, wodurch mögliche Effekte einer prä-stationären OAK auf die Schlaganfallausdehnung nicht sicher erfaßt werden konnten. Des Weiteren besteht aufgrund unterschiedlich langer stationärer Behandlungstage eine Verzerrung (Bias) in der Beurteilung des funktionellen Outcomes bei stationärer Entlassung und der stationären Verordnung der medikamentösen Sekundärprävention.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*, 1992;339(8789):342-4.
- 2 Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ*, 1976;54(5):541-53.
- 3 Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J Kolominsky-Rabas PL, Berger K für das Kompetenznetz Schlaganfall, die Deutsche Schlaganfall Gesellschaft sowie die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol*, 2010;37:333–340.
- 4 Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. Die Schlaganfallzahlen bis zum Jahr 2050. *Dtsch Ärztebl*, 2008;105(26):467-73.
- 5 Statistisches Bundesamt, Gesundheit - Todesursachen in Deutschland 2014, Fachserie 12 Reihe 4, Artikelnummer 2120400147004, Wiesbaden 2016, https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400147004.pdf?__blob=publicationFile.
- 6 Marx P, Zerebrale und spinale Ischämie. Buch: *Neurologie: Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis*. Editor: Wallesch CW. 1st ed. Elsevier, Urban & Fischer, München, 2005:465-506.
- 7 Poeck K, Hacke W, Kapitel 5.1.2: Pathophysiologie der Ischämie: Energiegewinnung und Durchblutung. Buch: *Neurologie*. 12th ed. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006:166-171.
- 8 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Magid D, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Schreiner PJ, Sorlie PD, Stein J, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2013;127(1):e6-e245.
- 9 Endres M, Dirnagel U, Kapitel 3.1: Ätiologie und Pathogenese - Ischämischer Hirninfarkt. Buch: *Schlaganfall - Klinik, Diagnostik, Therapie, Interdisziplinäres*

Handbuch. Editor: Hamann GF, Siebler M, von Scheidt W. Verlag: ecomed, Landsberg, 2002:91-112.

10 Reitmeir R, Hermann DM, Kapitel: Pathophysiologie vaskulär-neurologischer Erkrankungen. Buch: Vaskuläre Neurologie, Editor: Hermann D, Steiner T, Diener HC. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2010:8-13.

11 Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest, 2004;126(3 Suppl):483S-512S.

12 Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet, 2014;384(9958):1929-35.

13 Fiehler J, Gerloff C, Mechanical thrombectomy in stroke. Dtsch Ärztebl Int, 2015;112(49):830-6.

14 Ringleb PA, Veltkamp R. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015 – Rekanalisierende Therapie - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kapitel: Vaskuläre Erkrankungen. http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2015/PDFs_Download/030140_LL_akuter-ischämischer-schlaganfall_final.pdf

15 Donnan GA, Davis SM, Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. Lancet Neurol, 2002;1(7):417-25.

16 Diener HC, Leitlinie Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfall Gesellschaft (DSG). 4th ed. Thieme Verlag, Stuttgart, 2008.

17 European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH; ESC Committee for

Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 2010;12(10):1360-420.

18 Darius R, Bosch G, Hindricks H.M, Hoffmeister S, Hohnloser C.W, Israel P, Kirchhof S, Willems. Kommentar: Fokus Update der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management des Vorhofflimmerns. *Kardiologie*, 2013; 7:171-180.

19 Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd., Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24(1):35-41.

20 Dietl M, Pohle R, Weingärtner M, Polgar R, Grassel E, Schwab S, Kolomin-sky-Rabas P. Stroke etiology and long-term need of care in ischaemic stroke patients. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2009; 77(12):714-9.

21 Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new. *Lancet Neurol*, 2014; 13(4):429-38.

22 Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The framingham heart study. *Circulation*, 2004; 110(9):1042-6.

23 Chugh SS¹, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129(8):837-47.

24 Robles de Medina EO, Bernard R, Coumel Ph, Damato AN, Fisch CH, Krik-ler D, Mazur NA, Meijler FL, Mogensen L, Moret P, Pisa Z, Wellens HJJ, (WHO/IFSC Task Force). Definition of terms related to cardiac rhythm. *Am Heart J*, 1978;95:796-806.

25 Weirich J, Pathophysiologische Grundlagen von Vorhofflimmern. Her-schrittmachertherapie und Elektrophysiologie, 2001;12(2):68-74.

26 Hohnloser SH, Grönefeld G, Israel CW, Kapitel 2.1: Epidemiologie von Vorhofflimmern. Buch: Prophylaxe und Therapie von Vorhofflimmern. Editor: Hohnloser SH, Grönefeld G, Israel CW, UNI-MED-Verlag, Bremen, London, Boston, 2005:13-15.

27 Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. 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*, 2009;30(24):2969-77c.

28 Tonelo D, Providência R, Gonçalves L. Holiday heart syndrome revisited after 34 years. *Arq Bras Cardiol*, 2013;101(2):183-9.

29 De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J*, 2014;35(47):3328-35.

30 Brüggengjürgen B, Reinhold T, McBride D, Willich SN. Vorhofflimmern – epidemiologische, ökonomische und individuelle Krankheitsbelastung. *Dtsch Med Wochenschr*, 2010;135:21-25.

31 Lotze U, Liebetrau J, Malsch I, Frühwirt B, Rothagen B, Kharatyan N, Neubauer K. Medical treatment of patients with atrial fibrillation aged over 80 years in daily clinical practice: influence of age and CHADS(2) score. *Arch Gerontol Geriatr*, 2010;50:36-41.

32 Verma A, Champagne J, Sapp J, Essebag V, Novak P, Skanes A, Morillo CA, Khaykin Y, Birnie D. Discerning the Incidence of Symptomatic and Asymptomatic Episodes of Atrial Fibrillation Before and After Catheter Ablation (DISCERN AF). *JAMA Intern Med*, 2013. 173(2):149-156.

33 Trappe HJ, Brandts B, Weismueller P. Arrhythmias in the intensive care patient. *Curr Opin Crit Care*, 2003;9(5):345-55.

34 Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*, 2005;112(3):307-13.

35 Brady PA, Gersh BJ, Kapitel 92: Atrial fibrillation and flutter. Buch: Cardiovascular medicine. Editors: Willerson JT, Cohn JN, Wellens HJJ, Holmes DR Jr. 3th ed. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2007:1955-1978.

36 Mathew S, Kuck KH, Tilz R. Vorhofflimmern: Interventionelle Therapien - In den Rhythmus bringen. Deutsches Ärzteblatt, 2014;111(15):24-25.

37 Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Köktürk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. Circulation, 2010;122(23):2368-77.

38 Noseworthy PA, Yao X, Deshmukh AJ, Van Houten H, Sangaralingham LR, Siontis KC, Piccini JP Sr, Asirvatham SJ, Friedman PA, Packer DL, Gersh BJ, Shah ND. Patterns of Anticoagulation Use and Cardioembolic Risk After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc, 2015;4(11):pii:e002597.

39 Wolf PA, Abott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke, 1991;22(8):893-988.

40 Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. N Engl J Med, 2012;366(2):120-9.

41 Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, McGavigan AD. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systemic review and meta-analysis. Eur Heart J, 2016;37(20):1591-602.

42 Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new. Lancet Neurol, 2014;13(4):429-38.

43 Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic Stroke. N Engl J Med, 2014;370(26):2478-86.

44 Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Côté R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V,

Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M; EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*, 2014;370(26):2467-77.

45 López-Cuenca A, Marín F, Roldán V, González-Conejero R, Hernández-Romero D, Valdés M, Lip GY. Genetic polymorphisms and atrial fibrillation: Insights into the prothrombotic state and thromboembolic risk. *Ann Med*, 2010;42(8):562-75.

46 Ederhy S, Dufaitre G, Boyer-Chatenet L, Meuleman C, Di Angelantonio E, Lang S, Boccara F, Cohen A. Should all patients with non-valvular atrial fibrillation be anticoagulated?. *Int J Cardiology*, 2010;143(1):8-15.

47 Geckeis K, Budde T, Laubenthal F. Innovationen in der Kardiologie für Neurologen. *Nervenheilkunde*, 2010;30:663-668.

48 Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*, 2006;8(9):651-745.

49 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers:. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of

the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016;pii: ehw210.

50 Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*, 2005;36(6):1115-9.

51 Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German Stroke Data Bank. *Stroke*, 2001;32(11):2559-66.

52 Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58(5):688-97.

53 Laufs U, Hoppe UC, Rosenkranz S, Kirchhof P, Böhm M, Diener HC, Endres M, Grond M, Hacke W, Meinertz T, Ringelstein EB, Röther J, Dichgans M. Cardio-logical evaluation after cerebral ischaemia. *Clin Res Cardiol*, 2010;99(10):609-25.

54 Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruíz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2015;14(4):377-87.

55 Häusler KG, Laufs U, Endres M, Neurologische Aspekte bei chronischer Herzinsuffizienz. *Nervenarzt*, 2011;82:733-742.

56 Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, Habib G, Ringelstein EB, Sicari R, Zamorano JL, Sitges M, Caso P; European Association of Echocardiography. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*, 2010;11(6):461-76.

57 Herm J, Konieczny M, Jungehulsing GJ, Endres M, Villringer A, Malzahn U, Heuschmann PU, Häusler KG. Should transesophageal echocardiography be performed in acute stroke patients with atrial fibrillation?. *J Clin Neurosci*, 2013;20(4):554-9.

58 Giruparajah M, Bosch J, Vanassche T, Mattina K, Connolly SJ, Pater C, Hart RG. Global survey of the diagnostic evaluation and management of cryptogenic ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015 Oct;10(7):1031-6.

59 Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2014;160(11):760-73.

60 Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck KH, Vardas P, Wegscheider K. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J*, 2013;166(3):442-8.

61 Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 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. *Europace*. 2012;14(10):1385-413.

62 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007;146(12):857-67.

63 Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2003;349(11):1019-26.

64 Davis SM, Donnan GA. Clinical practice. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1914-22.

65 Ledochowski M, Kapitel 13.2: Gerinnungsstörungen und Antikoagulationstherapie. Buch: Klinische Ernährungsmedizin, Editor: Ledochowski M. 1st ed. Springer Verlag, Wien, New York, 2010:285-292.

66 Glader EL, Sjölander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent Use of Secondary Preventive Drugs Declines Rapidly During the First 2 Years After Stroke. *Stroke*, 2010;41(2):397-401.

67 Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener HC, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*, 2016;388(10042):365-75.

68 Haeusler KG, Endres M, Nolte CH. Medikamentöse Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls. *Klinikerzt*, 2015;44(7+8):344-348.

69 ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*, 2006;367(9523):1665-73.

70 Uchiyama S1, Ikeda Y, Urano Y, Horie Y, Yamaguchi T. The Japanese aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) stroke prevention versus aspirin programme (JASAP) study: a randomized, double-blind, controlled trial. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(6):601-13.

71 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996;348(9038):1329-39.

72 SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*, 2012;367(9):817-25.

73 Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*, 2013;369(1):11-19.

74 Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;364(9):806-817.

75 Audebert HJ, Schenk B, Schenkel J, Heuschmann PU. Impact of prestroke oral anticoagulation on severity and outcome of ischemic and hemorrhagic stroke in patients with atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis*, 2010;29(5):476-83.

76 Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E, Schwartz R, Goldbourt U, Tsabari R, Koton S, Grossman E, Tanne D. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). *Am J Cardiol*, 2010;105(3):411-6.

77 Haeusler KG, Konieczny M, Endres M, Villringer A, Heuschmann PU. Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival. *Int J Stroke*, 2012;7(7):544-50.

78 Ottosen TP, Svendsen ML, Hansen ML, Brandes A, Andersen G, Husted SE, Johnsen SP. Preadmission oral anticoagulant therapy and clinical outcome in patients hospitalised with acute stroke and atrial fibrillation. *Dan Med J*, 2014;61(9):A4904.

79 Hart RG, Pearce LA, Miller VT, Anderson DC, Rothrock JF, Albers GW, Nasco E. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis*, 2000;10(1):39-43.

80 Wakita M, Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Effects of anticoagulation on infarct size and clinical outcome in acute cardioembolic stroke. *Angiology*, 2002;53(5):551-6.

81 Matsumoto M, Okazaki S, Sakaguchi M, Ohara N, Furukado S, Nagano K, Kuwagata Y, Shimazu T, Yoshimine T, Kitagawa K. Preadmission therapeutic anticoagulation reduces cerebral infarct volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Neurol*, 2011;66(5):277-82.

82 Ay H, Arsava EM, Gungor L, Greer D, Singhal AB, Furie KL, Koroshetz WJ, Sorensen AG. Admission international normalized ratio and acute infarct volume in ischemic stroke. *Ann Neurol*, 2008;64(5):499-506.

83 Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*, 1989;20(7):864-70.

84 Savitz SI, Lew R, Bluhmki E, Hacke W, Fisher M. Shift analysis versus dichotomization of the modified Rankin scale outcome scores in the NINDS and ECASS-II trials. *Stroke*, 2007;38(12):3205-12.

85 van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 1988;19(5):604-07.

86 Deguchi I, Ogawa H, Ohe Y, Nemoto M, Tanahashi N. Rate of antithrombotic drug use and clinical outcomes according to CHADS2 scores in patients with an

initial cardioembolic stroke who had nonvalvular atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013;22(6):846-50.

87 Hotter B, Pittl S, Ebinger M, Oepen G, Jegzentis K, Kudo K, Rozanski M, Schmidt WU, Brunecker P, Xu C, Martus P, Endres M, Jungehülsing GJ, Villringer A, Fiebach JB. Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. *BMC Neurol*, 2009;9:60.

88 Endres M, Diener HC, Behnke M, Röther J, Daniels W, Dichgans M, Deuschl G, Döhner W, Eckstein HH, Fiehler J, Gerloff C, Grond M, Heuschmann PU, Hohlfeld T, Hohnloser S, Jauß M, Kessler K, Kolloch R, Kopp I, Laufs U, Lenz G, Lobmann R, Lyrer P, Moser M, Mücke-Borowski C, Nau R, Neumann-Haefelin T, Olma MC, Püllen R, Ringelstein EB, Ringel P, Schrader J, Veltkamp R, Wagner M, Weiss N, Wellwood I, Willeit J. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S3-Leitlinie – Teil 1 (Langversion) „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitocrische ischämische Attacke“. 2015, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-133I_S3_Sekunärprophylaxe_ischämischer_Schlaganfall_2015-02.pdf.

89 McGrath ER, Kapral MK, Fang J, Eikelboom JW, Conghaile Aó, Canavan M, O'Donnell MJ; Investigators of the Ontario Stroke Registry. Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke. *Neurology*. 2013;81(9):825-32.

90 Johnsen SP, Svendsen ML, Hansen ML, Brandes A, Mehnert F, Husted SE. Preadmission oral anticoagulant treatment and clinical outcome among patients hospitalized with acute stroke and atrial fibrillation: a nationwide study. *Stroke*. 2014;45(1):168-75.

91 Ritzl A, Meisel S, Wittsack HJ, Fink GR, Siebler M, Mödder U, Seitz RJ. Development of brain infarct volume as assessed by magnetic resonance imaging (MRI): follow-up of diffusion-weighted MRI lesions. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20(2):201-7.

92 Häusler KG, Hellwig S, Döhner W, Endres M. Herzinsuffizienz als Risikofaktor für den akuten ischämischen Schlaganfall. *Kliniker*. 2014;43(11):510-516.

7 Anhang

7.1 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

1a	Bewusstseinslage (Vigilanz)	0 = wach, unmittelbar antwortend 1 = somnolent (durch geringe Stimuli zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen) 2 = soporös (durch wiederholte, starke oder schmerzhafte Stimuli erzielen von Bewegungen) 3 = komatös Anmerkung: Bei Koma erhält Skala 7 (Ataxie) 0 Punkte.
1b	Orientierung	Frage nach Alter und Monat 0 = beide Antworten richtig 1 = eine Antworten richtig 2 = keine Antworten richtig
1c	Aufforderungen	0 = beide Aufforderung korrekt befolgt 1 = eine Aufforderung korrekt befolgt 2 = keine Aufforderung korrekt befolgt
2	Blickwendung (Okulomotorik)	0 = Normal 1 = Partielle Blickparese. Auch bei unzureichender Kooperation 1 Punkt. 2 = Forcierte Blickparese oder komplette Blickparese, (über oculocephalen Reflex nicht überwindbar)
3	Gesichtsfeld	0 = normal, keine Einschränkung 1 = partielle Hemianopsie 2 = komplette Hemianopsie 3 = bilaterale Hemianopsie. Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte.
4	Mimik (facialis parese)	0 = normal 1 = gering (Asymmetrie beim Lächeln, abgeflachte Nasolabialfalte) 2 = partielle facialis parese 3 = komplette facialis parese
5	Armmotorik (für beide Arme getrennt)	0 = kein Absinken innerhalb von 10 Sekunden aus 90°/45° Halteposition 1 = Absinken innerhalb von 10 Sekunden aus erreichter 90°/45° Halteposition 2 = Anheben gegen Schwerkraft möglich, 90°/45° Halteposition wird aber nicht erreicht, Sinkt auf Liegefläche ab 3 = kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf Liegefläche 4 = keine Bewegung Anmerkung: Bei Amputation oder Gelenkskontrakturen 0 Punkte, bei Plegie erhält Skala 7 (Ataxie) 0 Punkte.
6	Beinmotorik (für beide Beine getrennt)	0 = kein Absinken innerhalb von 5 Sekunden aus erreichter 30° Halteposition 1 = Absinken innerhalb von 5 Sekunden aus erreichter 30° Halteposition 2 = Anheben gegen Schwerkraft möglich, 30° Halteposition wird aber nicht erreicht, Sinkt auf Liegefläche ab 3 = kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf Liegefläche 4 = keine Bewegung Anmerkung: Bei Amputation oder Gelenkskontrakturen 0 Punkte, bei Plegie erhält Skala 7 (Ataxie) 0 Punkte.
7	Ataxie (Extremitäten)	0 = normal / fehlend 1 = in einer Extremität vorhanden 2 = in zwei Extremitäten vorhanden Anmerkung: Bei Plegie, Koma oder Verständigungsschwierigkeiten 0 Punkte.
8	Sensibilität	0 = normal, kein Sensibilitätsverlust 1 = partieller (leicht bis mittelschwerer) Sensibilitätsverlust 2 = kompletter (schwerer bis vollständiger) Sensibilitätsverlust
9	Sprache (Aphasie)	0 = normal keine Aphasie 1 = leichte bis mittelschwere Aphasie, Einschränkung von Wortflüssigkeit und Sprachverständnis 2 = schwere Aphasie; Kommunikation über fragmentierte Ausdrucksform 3 = Globale Aphasie, stumm; Sprachproduktion oder –Verständnis nicht verwertbar
10	Sprechen (Dysarthrie)	0 = normal 1 = leicht bis mittelschwer; verwaschenes Sprechen, kann mit Schwierigkeiten verstanden werden. 2 = schwere Dysarthrie, Sprache ist unverständlich und beruht nicht auf Aphasie Anmerkung: Bei Intubation und Ähnlichem 0 Punkte
11	Neglect	0 = normal, keine Abnormität 1 = partieller, unimodaler, halbseitiger Neglect 2 = kompletter, multimodaler, halbseitiger Neglect

7.2 MRT-Protokoll der „1000+“ Studie (gemäß Hotter, 2009)

	T2*	DWI	3D TOF-MRA	FLAIR	PWI
TR, ms	620.0	7600	22.0	8000	1390
TE, ms	20.0	93.0	3.86	100	29.0
b, s/mm²	-	0 (b=) 1000 (b1)	-	-	-
Flip angle	20°	-	18°	130°	60°
Averages	1	2	1	1	1 each 1.3-1.5s
FOV, mm	220	230	200	220	230
Matrix	256 x 192	192 x 192	384 x 268	256 x 256	128 x 128
Thickness, mm	5.0	2.5	0.65	5.0	5
Gap, mm	0.5	0.0	-7.2	0.5	0.5
Slices, n	25	50		25	21 each 1.3-1.5s
Duration (mm:ss)	01:13	02:11	03:50	01:54	01:58

Die Perfusionsuntersuchung (PWI) wurde als „dynamic susceptibility-enhanced contrast imaging“ durchgeführt. Hierzu wurde mittels eines Druck-Injektomaten (Spectris, Medrad Inc., Warrendale PA, USA) eine fixe Dosierung von 5 ml Gadovist® (Gadobutrol, 1 M, Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Deutschland) gefolgt von 20 ml Kochsalzlösung in einer Geschwindigkeit von 5 ml/s appliziert; eine Dosisanpassung erfolgte bei einem Körpergewicht von ≥ 100 kg oder ≤ 50 kg auf 6 ml oder 4 ml Gadovist. Durch semi-automatische „Raters“ wurde eine „region of interest (ROI) in den DWI, PWI und FLAIR Sequenzen definiert um Infarkt- und Perfusionsdefizit- Volumina auszumessen. Volumina und das „Mismatch“ von DWI und PWI wurden unter Zuhilfenahme der PMA Software der Acute Stroke Imaging Standardization Group (ASIST), Japan (Version 3.1 oder folgend) gemäß der akuten und finalen Infarktläsion durch Herrn Christian Wollboldt und Frau Tatjana Usnich (Klinik für Neurologie der Charité) berechnet.

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Rudi Ruschmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinische Relevanz der medikamentösen Prävention bei Patienten mit Vorhofflimmern und akutem ischämischen Schlaganfall“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgehen werden, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Nicht zutreffend. Zwei Publikationen zu den in dieser Arbeit enthaltenen Daten sind bei Abgabe dieser Arbeit in Vorbereitung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10 Publikationsliste

Nicht zutreffend.

11 Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich im Besonderen bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. med. Karl Georg Häusler bedanken. In der Zeit dieser Arbeit stand er mit einem bestechenden Fachwissen und Weitblick betreuend an meiner Seite. Durch seine innovativen Kritiken, seiner tatkräftigen Unterstützung, seiner ausgeglichenen Geduld und seiner Beständigkeit hat er einen unermesslichen Beitrag für diese Arbeit geleistet.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Matthias Endres und PD Dr. med. KG Häusler für die Möglichkeit als klinisch tätiger Kardiologe diese Dissertation an der Neurologischen Klinik der Charité durchführen zu können und für die Bereitstellung des interdisziplinär bedeutenden Themas.

An dieser Stelle möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Insbesondere haben mich meine Kinder Alisha und Finn immerzu motiviert und auf viel gemeinsame Zeit verzichtet. Dadurch konnte diese Arbeit durchgeführt und zu Ende gebracht werden. Auch bedanke ich mich bei meinen Brüdern Thomas und Jens für ihren stetigen Antrieb diese Arbeit fertig zu stellen. Ebenfalls bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mich durch eine unbeschwerte Kindheit geführt haben und mich auch weiterhin in meinem Leben unterstützend begleiten.

Des Weiteren danke ich der Familie Nottebrock und der Familie Patricia Franke für Ihre unermüdliche Energiearbeit und tiefe Freundschaft, sowie gleichwohl der Familie Mietzner und Herrn Obando Amendt.

Abschließend danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Centrums für Schlaganfallforschung Berlin an der Charité, Campus Benjamin Franklin für die tatkräftige Unterstützung. Ein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Frau Stephanie Liscow.