

**Diplomarbeit**

**Die Wertigkeit von Blutbiomarkern für die Prädiktion  
von Vorhofflimmern beim kryptogenen Schlaganfall**

eingereicht von

**Stefanie Grubelnik**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurologie**

unter der Anleitung von

Univ. FA Priv.-Doz. DDr. Markus Kneihsl

Assoz.-Prof. PD DDr. Thomas Gattringer

Graz, 19.09.2024

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.09.2024

Stefanie Grubelnik eh.

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich vor allem bei meinem Betreuer, Herrn Univ. FA Priv.-Doz. DDr. Markus Kneihsl, sehr herzlich für sein Engagement, seine großartige Unterstützung, seine Motivation und Geduld bedanken. Auch die vielen hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung meiner Diplomarbeit waren sehr lehrreich und unabdingbar.

Weiters möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Assoz.-Prof. PD DDr. Thomas Gattringer bedanken, der meine Diplomarbeit zweitbetreut und ebenso begutachtet hat.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich während meines Studiums unterstützt und mir Kraft gegeben haben sowie stets ein offenes Ohr für mich hatten.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Neu entdecktes Vorhofflimmern ist eine häufige Ursache für initial ätiologisch unklare (=kryptogene) Schlaganfälle; die Identifizierung kann jedoch schwierig sein. Leicht zugängliche Blutbiomarker für Herzerkrankungen wie das N-Terminale Pro-B-Typ Natriuretische Peptid (NT-proBNP) könnten als Prädiktor für zugrundeliegendes Vorhofflimmern dienen, wobei Unklarheit hinsichtlich der Assoziationsstärke und möglicher Cut-offs zur Identifizierung von Hochrisikopatient\*innen herrscht. Diese Arbeit soll daher die Wertigkeit von speziellen Blutbiomarkern zur Prädiktion von Vorhofflimmern bei kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen beurteilen.

**Methoden:** In die Analyse wurden all jene Patient\*innen eingeschlossen, die im Zeitraum von 2017 bis 2019 an der Stroke Unit des LKH-Universitätsklinikum Graz auf Grund eines ischämischen Schlaganfalls behandelt wurden. Klinische und laborchemische Daten zu Baseline wurden prospektiv gesammelt. Die Analyse der Blutbiomarker erfolgte innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme. Im Rahmen des Follow-ups, das retrospektiv über das Krankenhausinformationssystem erfolgte, wurden vaskuläre Ereignisse, neu detektiertes Vorhofflimmern und die Mortalität ermittelt. Das statistische Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha = 0,05$  gewählt.

**Resultate:** Von 255 kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen (mittleres Alter: 66,9; 44 % weiblich) wurde bei 46 Patient\*innen (18 %) Vorhofflimmern im Nachbeobachtungszeitraum diagnostiziert (medianer Intervall bis zur Detektion: 31 Tage). In der multivariablen Analyse zeigte NT-proBNP unter diversen Blutbiomarkern die höchste Odds Ratio (OR) für das Auftreten von Vorhofflimmern beim initial kryptogenen Schlaganfall (OR = 2,3; 95 % Konfidenzintervall bzw. KI = 1,4 - 3,8;  $p = 0,002$ ). Der optimale NT-proBNP Cut-off-Wert lag bei 482 pg/ml und wies eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 67 % auf (Negativer Prädiktivwert: 90 %).

**Conclusio:** Diese Arbeit unterstützt die Wertigkeit von NT-proBNP für die Prädiktion von Vorhofflimmern bei initial ätiologisch unklarem ischämischen Schlaganfall. Während Patient\*innen mit einem NT-proBNP-Wert von  $> 482$  pg/ml eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein zugrunde liegendes Vorhofflimmern aufweisen, sollte bei Patient\*innen mit niedrigen NT-proBNP-Werten eine nochmalige Reevaluierung hinsichtlich alternativer Schlaganfallätiologien erfolgen.

## Abstract

**Introduction:** Newly discovered atrial fibrillation is a common cause of initially etiologically unclear (=cryptogenic) strokes; however, its identification can be challenging. Easily accessible blood biomarkers for heart disease such as N-Terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) could serve as predictors of underlying atrial fibrillation, although there is uncertainty regarding the strength of association and possible cut-offs for identifying high-risk patients. Therefore, this study aims to assess the value of specific blood biomarkers for predicting atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients.

**Methods:** The analysis included all patients who were treated for ischemic stroke at the Stroke Unit of the LKH University Hospital Graz between 2017 and 2019. Baseline clinical and laboratory data were prospectively collected. Blood biomarkers were analyzed within 24 hours of admission. During the follow-up, which was carried out retrospectively via the hospital information system, vascular events, newly detected atrial fibrillation and mortality were determined. The statistical significance level was chosen as  $\alpha = 0.05$ .

**Results:** Of 255 cryptogenic stroke patients (mean age: 66.9; 44 % female), 46 patients (18 %) were diagnosed with atrial fibrillation during the follow-up period (median interval to detection: 31 days). In the multivariable analysis, NT-proBNP showed the highest odds ratio (OR) among various blood biomarkers for the occurrence of atrial fibrillation in patients with initially cryptogenic stroke (OR = 2.3; 95 % confidence interval = 1.4 - 3.8;  $p = 0.002$ ). The optimal cut-off value for NT-proBNP was 482 pg/ml and had a sensitivity of 80% and a specificity of 67 % (negative predictive value: 90 %).

**Conclusion:** This study supports the value of NT-proBNP for predicting atrial fibrillation in patients with an initially etiologically unclear ischemic stroke. While patients with an NT-proBNP value of  $> 482$  pg/ml have a high probability of underlying atrial fibrillation, patients with low NT-proBNP values should be re-evaluated for alternative stroke etiologies.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
Abbildungsverzeichnis .....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>6</b>
<b>2 Grundlagen .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1 Der Schlaganfall.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1.1 Definition .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1.2 Epidemiologie.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1.3 Pathophysiologie .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1.4 Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1.5 Klinische Symptomatik .....</b>	<b>11</b>
<b>2.1.6 Primärdiagnostik und Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls</b>	<b>11</b>
<b>2.1.7 Ätiologie und Sekundärprophylaxe .....</b>	<b>17</b>
<b>3 Kryptogener Schlaganfall.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Definition und Ätiologie .....</b>	<b>21</b>
<b>3.2 Blutbiomarker zur Prädiktion von Vorhofflimmern.....</b>	<b>22</b>
<b>3.3 Ziel der Studie.....</b>	<b>25</b>
<b>4 Material und Methoden .....</b>	<b>26</b>
<b>4.1 Studiendesign und Datenerhebung.....</b>	<b>26</b>
<b>4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....</b>	<b>27</b>
<b>4.1.2 Erhebung der Co-Variablen .....</b>	<b>28</b>
<b>4.1.3 Follow-up.....</b>	<b>29</b>
<b>4.1.4 Datendokumentation .....</b>	<b>29</b>
<b>4.2 Statistische Analyse .....</b>	<b>30</b>
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
<b>5.1 Eigenschaften des Studienkollektivs .....</b>	<b>32</b>

5.1.1	Demografie, vaskuläre Risikofaktoren und NIHSS-Score.....	33
5.1.2	Ausgewählte Blutbiomarker.....	34
5.2	Follow-up.....	37
5.3	Subgruppenanalysen.....	39
5.3.1	Vorhofflimmern vs. kein Vorhofflimmern während Follow-up.....	39
5.4	Multivariable Regressionsanalyse.....	44
5.5	ROC-Kurve und ROC-Analyse für NT-proBNP.....	45
6	Diskussion.....	47
6.1	Interpretation der Ergebnisse.....	47
6.2	Limitationen.....	51
6.3	Schlussfolgerungen.....	52
7	Literaturverzeichnis.....	53

## Abkürzungsverzeichnis

AADD	Altersadaptierter D-Dimer
ACI	Arteria Carotis Interna
AE	Arterielle Embolie
AIS	Akuter Ischämischer Schlaganfall
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT-III	Antithrombin-III
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase-„Muscle Brain type“
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
CV	Coefficient of Variation
DNT	Door to Needle Time
DSG	Deutsche Schlaganfall Gesellschaft
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EAS	European Atherosclerosis Society
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFR	geschätzte (engl. estimated) Glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
ESMINT	European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy
ESO	European Stroke Organization
ESUS	Embolic Stroke of Undetermined Source
FIB-4	Fibrosis-4 Index

FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FPR	Falsch Positiv Rate (engl. false positive rate)
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Hämoglobin A <sub>1c</sub>
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HST	Harnstoff
HWZ	Halbwertszeit
IBM® SPSS	International Business Machines® Statistical Package for the Social Sciences
ICH	Intrakranielle Hämorrhagie
IL	Interleukin
IVT	Intravenöse Thrombolyse
KG	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
LEU	Leukozyten
LVD	Large Vessel Disease
LVO	Large Vessel Occlusion
MCI	Myokardinfarkt
MPV	Mean Platelet Volume
mRS	modifizierte Ranking-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	Mechanische Thrombektomie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NLR	Neutrophilen zu Lymphozyten Ratio
NOAK	Nicht Vitamin-K-abhängige Orale Antikoagulation = Neue Orale Antikoagulation
NOR-FIB Study	The Nordic Atrial Fibrillation and Stroke Study
NT-proBNP	N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide
openMEDOCS	Medical Documentation and Communications System

OR	Odds Ratio
PAE	Pulmonalarterienembolie
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
PLR	Thrombozyten zu Lymphozyten Ratio (engl. platelet-to-lymphocyte-ratio)
PLT	Thrombozyten (engl. platelets)
POCT	Point of Care Testing
PWI	Perfusion Weighted Imaging
ROC	Receiver Operating Characteristic
rt-PA	rekombinanter Plasminogenaktivator
SVD	Small Vessel Disease
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
TEA	Thrombendarteriektomie
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
TNK	Tenecteplase
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TVT	Tiefe Venenthrombose
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
ZBF	Zerebraler Blutfluss
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1: Organigramm zur Veranschaulichung des Studienkollektivs.....</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 2: ROC-Kurve für NT-proBNP .....</i>	<i>45</i>

## **Tabellenverzeichnis**

<b><i>Tabelle 1: Schweregrad der zerebralen Ischämie nach NIHSS (36)</i></b> .....	13
<b><i>Tabelle 2: mRS-Skala (48)</i></b> .....	17
<b><i>Tabelle 3: TOAST-Klassifikation der Subtypen des akuten ischämischen Schlaganfalls (36,50)</i></b> .....	18
<b><i>Tabelle 4: Klinische Parameter zur Beschreibung des Studienkollektivs</i></b> .....	28
<b><i>Tabelle 5: Deskriptive Statistik zu Demografie, vaskulären Risikofaktoren, Vorerkrankungen und NIHSS-Score</i></b> .....	34
<b><i>Tabelle 6: Ausgewählte Blutbiomarker bei kryptogenen Schlaganfallpatient*innen</i></b> .....	36
<b><i>Tabelle 7: Follow-up mit vaskulären Ereignissen, Vorhofflimmern und Mortalität</i></b> .....	38
<b><i>Tabelle 8: Subgruppenanalyse 1</i></b> .....	40
<b><i>Tabelle 9: Subgruppenanalyse 2</i></b> .....	42
<b><i>Tabelle 10: Multivariable Regressionsanalyse bei kryptogenen Schlaganfallpatient*innen mit Vorhofflimmern während des Follow-ups</i></b> .....	44
<b><i>Tabelle 11: Cut-off Werte für NT-proBNP</i></b> .....	46

# 1 Einleitung

Schlaganfälle zählen zu den häufigsten Krankheiten weltweit und stehen hinter Herz-Kreislauf-Erkrankungen an zweiter Stelle der Todesstatistiken (1). Sie führen oftmals zu dauernder Invalidität und zählen medizinökonomisch zu den teuersten Krankheiten in den westlichen Industrienationen (1).

Die meisten Schlaganfälle sind ischämisch bedingt, das heißt, sie sind Folge einer Durchblutungsstörung des Gehirns (2). Allerdings können 10 - 40 % aller ischämischen Schlaganfälle keiner klaren Ätiologie zugeordnet werden (3). Diese werden als „kryptogen“ bezeichnet (3). In einem relevanten Anteil können initial unerkannte Herzrhythmusstörungen, wozu insbesondere die Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA) zählt, verantwortlich sein (3). Die Detektion eines neu diagnostizierten Vorhofflimmerns kann jedoch zu einer großen Herausforderung führen, da es meist paroxysmal („anfallsartig“) und nur in kurzen Episoden auftritt (4,5). Eine frühzeitige Identifizierung einer VHFA ist von großer Bedeutung, da eine adäquate medikamentöse Sekundärprophylaxe mit oralen Antikoagulantien zu einer bis zu 64 %-igen Reduktion von Rezidiv-Ereignissen führt (6).

Jüngste Studien untersuchten zunehmend die Wertigkeit von Blutbiomarkern zur Prädiktion von Vorhofflimmern (4). Dabei wurden Marker für kardiale Dysfunktion, insbesondere das „N-Terminale Pro-B-Typ Natriuretische Peptid“ (NT-proBNP) sowie Marker für Hyperkoagulabilität, wie D-Dimer und Antithrombin-III (AT-III) und Marker für Leberfibrose (Fibrosis-4 Index, FIB-4) bei Patient\*innen mit kryptogenem Schlaganfall untersucht (7). Speziell NT-proBNP wurde als möglicher Prädiktor für neu diagnostiziertes Vorhofflimmern nach ischämischen Schlaganfällen identifiziert und könnte bei der Auswahl von Patient\*innen für eine langfristige Herzrhythmusüberwachung hilfreich sein (7). Allerdings erfordern solche Ansätze klar definierte Grenzwerte, um Patient\*innen für die diagnostische Abklärung optimal steuern zu können (7). Bisherige Studien waren jedoch durch kleine Patient\*innenkohorten und die fehlende Präsentation von Cut-off Werten limitiert (4).

Diese Arbeit sollte daher die Wertigkeit diverser Blutbiomarker bei kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen für die Prädiktion von Vorhofflimmern nach einem Schlaganfall untersuchen.

## **2 Grundlagen**

### **2.1 Der Schlaganfall**

#### **2.1.1 Definition**

Der Schlaganfall ist als ein neurologisches Defizit auf Grund einer akuten fokalen Schädigung des zentralen Nervensystems (ZNS) im Rahmen einer Ischämie oder Hämorrhagie gekennzeichnet (8). Mit einem Anteil von 85 % ist der ischämische Insult deutlich häufiger als der hämorrhagische Schlaganfall mit rund 15 % (9). Als „kryptogen“ werden Schlaganfälle mit unklarer Ätiologie bezeichnet (10). Die transiente ischämische Attacke (TIA) hingegen wird als eine vorübergehende Episode einer neurologischen Dysfunktion bezeichnet (11). Die Ursache dafür ist eine reversible Durchblutungsstörung des Gehirns, wobei sich die klinische Symptomatik in der Regel innerhalb von 24 Stunden wieder zurückbildet (11). Auch in der Bildgebung kann im Gegensatz zum manifesten ischämischen Schlaganfall kein Infarkt nachgewiesen werden (11). Allerdings haben Patient\*innen mit einer TIA ein erhöhtes Risiko für einen manifesten ischämischen Schlaganfall und dies bedarf einer zeitnahen neurologischen und bildgebenden Abklärung (11).

#### **2.1.2 Epidemiologie**

In Europa zählt der Schlaganfall zur zweithäufigsten Todesursache und ist die häufigste Ursache für eine bleibende Invalidität im Erwachsenenalter (12). Die Inzidenz von Schlaganfällen in Europa liegt zwischen 95 und 290/100.000 Einwohner\*innen pro Jahr (13). Dies entspricht jährlich etwa 1,1 Millionen Menschen, die einen Schlaganfall erleiden, wovon etwa 440.000 Todesfälle verzeichnet sind (12). Im Jahr 2017 wurden die mit einem Schlaganfall verbundenen Kosten auf 45 Milliarden Euro geschätzt (12). Da die Bevölkerung weiterwächst und ein höheres Alter erreicht, nehmen Schlaganfälle und ihre langfristigen Folgen zu (12). Dies stellt eine sehr hohe wirtschaftliche Belastung im Gesundheitssystem dar (12). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz bei Männern bis zu doppelt so hoch ist wie bei Frauen (13). Die geschlechterspezifischen Unterschiede nehmen jedoch mit zunehmendem Alter wieder ab (13).

Pro Jahr erleiden rund 19.000 Österreicher\*innen einen Schlaganfall (14). Nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebserkrankungen steht der Schlaganfall an dritthäufigster Stelle bei den Todesursachen in Österreich (14).

### **2.1.3 Pathophysiologie**

Um die physiologische Hirnfunktion aufrechtzuerhalten, ist eine ausreichend hohe Durchblutung sowie die Versorgung des Gehirns mit Glukose und Sauerstoff notwendig (15). Trotz des geringen Körpergewichtanteils enthält das Gehirn in Ruhe etwa 15 - 20 % des Herzminutenvolumens und hat einen Verbrauch von circa 20 % des gesamten Sauerstoffbedarfs (15). Der durchschnittliche zerebrale Blutfluss (ZBF) liegt bei 50 - 60 ml/100g/min (15).

Bei einem arteriellen Verschluss kommt es zu einer Reduktion des zerebralen Blutflusses und zur Aktivierung einer komplexen ischämischen Kaskade innerhalb von Minuten (16). Zu einem irreversiblen Zellschaden kann es bereits nach einer 5- bis 10- minütigen Unterbrechung der Blutversorgung des Gehirns kommen (17). Ein Sauerstoffmangel im Gehirn führt zur neuronalen Schädigung, zum oxidativen Stress, zur Entzündungsreaktion und zum Zelltod (18). Ob die Aufrechterhaltung wichtiger Hirnfunktionen sowie des Energiestoffwechsels gewährt ist, hängt einerseits vom verbleibenden Blutfluss im ischämischen Hirnareal und andererseits von der Kollateralgefäßversorgung ab (19). Als Infarktkern (= Ischämiezentrum) wird jener Ort mit der maximalen ZBF-Reduktion (< 8 - 12 ml/100g/min) bezeichnet (15). In diesem Areal kommt es höchstwahrscheinlich zu irreversiblen Hirnschädigungen mit Zellnekrosen (15).

Der zerebrale Blutfluss des Gewebeareals unmittelbar um den Infarktkern herum ist mit 12 - 20 ml/100g/min auf etwa 20 - 40 % herabgesetzt; hierbei ist ein neuronaler Funktionsverlust noch reversibel (15). Dieses Hirnareal mit einem noch erhaltenen Metabolismus wird als Penumbra bezeichnet und ist für eine begrenzte Zeit überlebensfähig (15). Bei rascher Normalisierung der Hirndurchblutung kann es zu einem Überleben der Penumbra ohne nachweisbare Defekte kommen (15).

Die Gewebeischämie führt über zwei pathophysiologische Mechanismen zur Ausbildung eines Hirnödems (16). Bereits wenige Minuten nach Ischämiebeginn kann sich durch mitochondriale Dysfunktion, Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter wie

beispielsweise Glutamat und Elektrolytstörungen ein zytotoxisches Hirnödem bilden (16). Dies beschreibt einen Flüssigkeitsshift von extra- nach intrazellulär und im Verlauf bzw. wenige Stunden später kann es durch Akkumulation freier Radikale zur Schädigung der Blut-Hirn-Schranke kommen, was zur Bildung eines vasogenen Ödems führen kann (16). Hierbei kommt es zur Flüssigkeitsverschiebung in den Extrazellulärraum mit folglichem Anstieg des intrakraniellen Drucks. Diese Art des Hirnödems kann das Outcome nach einem Hirninfarkt erheblich verschlechtern (16).

#### **2.1.4 Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls**

Die Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall werden in „nicht-modifizierbar“ und „modifizierbar“ eingeteilt (20). Dabei werden Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und genetische Veranlagung den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren zugeordnet, wohingegen Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Ernährung und körperliche Inaktivität den modifizierbaren Risikofaktoren zugeordnet werden (20).

##### Nicht-modifizierbare bzw. nicht-veränderbare Risikofaktoren:

Schlaganfälle zählen zu den altersbedingten Erkrankungen (21). Mit zunehmendem Alter nimmt die Häufigkeit eines ischämischen Hirninfarkts auf Grund struktureller- und funktioneller Hirnveränderungen deutlich zu (21). Nahezu drei Viertel aller Schlaganfallereignisse betreffen  $\geq 65$ -Jährige (21). In Hinblick auf geschlechterspezifische Unterschiede konnten Studien belegen, dass Männer im jungen Erwachsenenalter häufiger von ischämischen Schlaganfällen betroffen sind als Frauen (21). Erst im mittleren Alter, mit Einsetzen der Wechseljahre und dem Rückgang der weiblichen Sexualhormone, steigt die Schlaganfallrate bei Frauen (21). Auch eine positive Familienanamnese für Schlaganfälle und kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen das Schlaganfallrisiko (22).

##### Modifizierbare bzw. veränderbare Risikofaktoren:

Bei über 80 % der Bevölkerung wird das Schlaganfallrisiko durch modifizierbare Risikofaktoren erklärt (21). Um einen erneuten Schlaganfall zu verhindern, sind vor allem wirksame und leicht verfügbare Sekundärpräventionsmaßnahmen, wie beispielsweise eine optimale Blutdruckeinstellung, von großer Bedeutung (21).

Bluthochdruck zählt zu den häufigsten modifizierbaren Risikofaktoren eines Schlaganfalls (21,23). Ein Anstieg des Blutdrucks um 20 mmHg systolisch oder 10 mmHg diastolisch weist ein nahezu doppelt so hohes Risiko für einen Schlaganfall auf (21). Im Gegensatz dazu zeigte bereits eine Senkung des systolischen Blutdrucks um circa 2 mmHg eine 25 %-ige Schlaganfallreduktion (23). Im Rahmen der Blutdruckeinstellung ist ein Zielwert von unter 130/80 mmHg anzustreben (23).

Nikotinabusus führt zu arteriosklerotischen Gefäßveränderungen und somit zu Bluthochdruck (24). Eine Raucherentwöhnung reduziert das Schlaganfallrisiko erheblich (24).

Bezüglich der Hyperlipidämie deuten viele Studien darauf hin, dass eine Therapie mittels Lipidsenkern, wie 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase)-Hemmern, den Statinen, zu einer signifikanten Verringerung der Schlaganfallrate führt (21). Zur Sekundärprävention wird laut Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) bzw. der European Atherosclerosis Society (EAS) bei Patient\*innen nach einem ischämischen Schlaganfall ein Low-Density-Lipoprotein (LDL) Zielwert von unter 1,4 mmol/l bzw. < 55 mg/dl empfohlen, um das Risiko eines erneuten ischämischen Schlaganfalls zu reduzieren (25). Es gibt auch Hinweise, dass eine Reduktion des LDL-Spiegels um 1 mmol/l bzw. 39 mg/dl das Risiko folgenschwerer vaskulärer Ereignisse um etwa ein Fünftel verringert (21).

Diabetiker\*innen haben ein 2-fach erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden (21). Aktuelle Studien berichten, dass das relative Risiko eines Schlaganfalls mit jeder Erhöhung des Hämoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) um circa 1 % zunimmt (21). Regelmäßige Blutzuckerspiegelkontrollen und eine optimale medikamentöse Einstellung führen somit zu einer Verringerung mikrovaskulärer Komplikationen wie beispielsweise Retino-, Nephro- und Neuropathien (21). Ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von < 53 mmol/mol (< 7 %) trägt dazu bei, das Risiko mikro- und makrovaskulärer Komplikationen zu reduzieren (21). Dieser Zielwert muss jedoch abhängig von der Dauer des Diabetes mellitus, des Alters der Patient\*innen und deren Komorbiditäten individualisiert werden (21).

Außerdem senkt regelmäßige körperliche Aktivität von  $\geq 30$  Minuten pro Tag das Risiko eines Schlaganfalls um 25 - 30 % (23). Zusätzlich ist ein gesundes Ernährungsverhalten mit reduziertem Fleisch- und Alkoholkonsum und einem vermehrtem Obst- und Gemüseverzehr von großer Bedeutung und trägt maßgeblich zur Reduktion des Schlaganfallrisikos bei (23).

### **2.1.5 Klinische Symptomatik**

Das klassische klinische Erscheinungsbild eines Schlaganfalls ist durch das plötzliche Auftreten eines fokal-neurologischen Defizits charakterisiert (26). Zu den häufigsten Symptomen zählen Hemiparesen, Hemihypästhesien, Fazialis paresen, Aphasien, Dysarthrien und Hemianopsien (26). Die unterschiedlichen Symptome können dabei auf das betroffene Hirnareal zurückgeführt werden (27). Ischämien im Medialstromgebiet (Arteria cerebri media) gehören zu den häufigsten Infarktlokalisationen (27). Die Leitsymptome sind hierbei kontralaterale brachio-fazial betonte Hemiparesen. Zusätzlich können Blickparesen („Herdblick“), eine Aphasie oder Apraxie sowie ein Neglect charakteristisch sein (27).

Neben den typischen Symptomen eines Schlaganfalls, gibt es auch atypische klinische Präsentationsformen, die sogenannten „Chamäleons“, die sich mit Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen und unspezifischen Symptomen wie beispielsweise Vertigo äußern können (28). Schlaganfall Chamäleons stellen eine große Herausforderung in der Praxis dar, da ein Hirninfarkt oft nicht rechtzeitig erkannt wird und Patient\*innen im akuten Stadium nicht richtig behandelt werden (29,30).

Andere Erkrankungen wie Krampfanfälle, Migräne, Sepsis, Synkopen, Stoffwechsel- oder Funktionsstörungen sowie intrakranielle Raumforderungen, die das Gegenteil der Schlaganfall Chamäleons darstellen, können Schlaganfallsymptome nachahmen und werden als sog. „Stroke mimics“ bezeichnet (30,31). Nennenswert sind hierbei insbesondere Hypoglykämien, die häufig mit fokal-neurologischen Defiziten einhergehen und somit einen Schlaganfall imitieren können (29). Bei Diabetiker\*innen sind Hypoglykämien oft durch falsch angepasste Insulingaben bedingt (29). Weiters können Alkoholabusus, Morbus Addison oder Insulinome ursächlich für Hypoglykämien sein (29).

### **2.1.6 Primärdiagnostik und Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls**

In der Schlaganfall-Akutdiagnostik sind eine rasche Einschätzung sowie die Bewertung der klinischen Symptomatik von großer Relevanz (32). Hierbei ist eine strukturierte Anamnese essentiell (32). Dabei sollen die Dauer bzw. der Beginn der Symptome, eine etwaige Dauermedikation und relevante Vorerkrankungen erfasst werden (32). Eine wesentliche Rolle spielt dabei vor allem die Fremdanamnese, da sich die Patient\*innen an die Symptome teils nicht erinnern bzw. diese nicht beschreiben können (z.B. bei Sprachstörungen oder

Demenz) (32). Anschließend erfolgt neben der Prüfung der Vitalfunktionen eine fokussierte neurologische Untersuchung (32).

Den aktuellen Leitlinien der National Stroke Foundation zufolge wird zur Beurteilung des Schweregrades eines Schlaganfalls der Einsatz der „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) als systematisches Bewertungsinstrument empfohlen (33,34). Folgende Parameter werden bei Anwendung der NIHSS beurteilt: Bewusstseinszustand, Blickbewegungen, Gesichtsfelder, Fazialisparese, Motorik der Extremitäten, Extremitätenataxie, Sensibilität, Sprache (Aphasie), Sprechen (Dysarthrie) sowie Neglect (35). Ein Wert von 0 ist für jeden Parameter normal; der Maximalwert liegt bei 42 Punkten (35).

Die untenstehende **Tabelle 1** zeigt die „National Institutes of Health Stroke Scale“ (36).

	<b>Klinischer Befund</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>Pkt.</b>
1a)	Bewusstseinsgrad	wach	somnolent	soporös	komatös	–	
1b)	Fragen zur Orientierung: Alter, Monat, etc. ?	2 richtig	1 richtig	0 richtig	–	–	
1c)	Aufforderungen: 1. Augen und 2. die nicht gelähmte Hand öffnen und schließen	2 richtig	1 richtig	0 richtig	–	–	
2)	Blickparese	keine	partielle	komplette	–	–	
3)	Gesichtsfeld	normal	partielle Hemianopsie	komplette Hemianopsie	bilaterale Hemianopsie/ Blindheit	–	
4)	Lähmung des Gesichts	keine	gering	komplette untere Gesichtshälfte	komplette obere und untere Gesichtshälfte	–	
5a)	Motorik des linken Arms	kein Absinken in zehn Sekunden	Absinken, ohne die Unterlage zu berühren	Absinken auf Unterlage	keine Überwindung der Schwerkraft	keine Bewegung	
5b)	Motorik des rechten Arms						
6a)	Motorik des linken Beins	kein Absinken in fünf Sekunden	Absinken, ohne die Unterlage zu berühren	Absinken auf Unterlage	keine Überwindung der Schwerkraft	keine Bewegung	
6b)	Motorik des rechten Beins						

	Klinischer Befund	0	1	2	3	4	Pkt.
7)	Extremitätenataxie	keine	eine Extremität betroffen	2 Extremitäten betroffen	–	–	
8)	Sensibilität	normal	partielle Verminderung	schwerer oder kompletter Verlust	–	–	
9)	Sprache	normal	mäßige Aphasie, Kommunikation möglich	schwere Aphasie, Kommunikation unmöglich	globale Aphasie, stumm	–	
10)	Dysarthrie	keine	Sprache verwaschen, aber verständlich	Sprache unverständlich oder Patient stumm	–	–	
11)	Neglect, Unaufmerksamkeit	keine	in einer Modalität	in > 1 Modalität	–	–	
Gesamtpunktzahl = NIHSS-Score							

**Table 1:** Schweregrad der zerebralen Ischämie nach NIHSS (36)

Bei Patient\*innen mit leichten motorischen und/oder sensiblen Defiziten, die  $\leq 4$  NIHSS-Punkte haben, ist „minor stroke“ ein häufig verwendeter Begriff (36). In der Regel sind Patient\*innen mit minor stroke bewusstseinsklar und zeigen neuropsychologisch keine Auffälligkeiten, sodass deren Prognose zumeist günstig ist (36). Ischämische Schlaganfälle mit  $> 15$  NIHSS-Punkten, haben unbehandelt eine schlechte Prognose und werden als schwerwiegend klassifiziert (36).

Neben einer ausführlichen Anamnese und der klinischen-neurologischen Untersuchung ist eine neuroradiologische Bildgebung in der Schlaganfall-Akutdiagnostik wesentlich (34). Nach wie vor hat die Computertomographie (CT) bei Patient\*innen mit akutem Schlaganfallverdacht eine dominierende Rolle, da sie schnell durchführbar, kostengünstig und nahezu überall verfügbar ist (34,37). Zudem kann in Akutsituationen eine intrakranielle Blutung ausgeschlossen werden (34,37).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) bedarf einer längeren Untersuchungsdauer, setzt eine höhere Patient\*innen-Compliance voraus und kann bei gewissen Kontraindikationen wie beispielsweise Metallimplantaten nicht durchgeführt werden (37). Jedoch bietet die

MRT im Gegensatz zur CT deutliche Vorteile im Bereich der Schlaganfalldiagnostik, denn speziell in der Frühdiagnostik eines Schlaganfalls ist die diffusionsgewichtete- (engl. diffusion weighted imaging bzw. DWI) MRT-Sequenz hinsichtlich eines zytotoxischen Ödems im Infarktreal deutlich überlegen (37). Innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn liegt die Sensitivität der Nativ-CT zur Detektion eines Schlaganfalls bei lediglich 12 %, wohingegen die Empfindlichkeit der DWI-MRT-Sequenz zwischen 73 und 92 % liegt (37). Bei Patient\*innen mit unklarem Zeitfenster können unterschiedliche MRT-Sequenzen herangezogen werden, um therapeutische Maßnahmen einzuleiten (37).

Akute zerebrale Ischämien sind medizinische Notfälle, bei denen eine rechtzeitige Reperfusion notwendig ist (38,39). Da der Nutzen der Reperfusionstherapie rapide abnimmt, lautet der Leitsatz in der Schlaganfallversorgung „Time is brain“ (32). Eine frühzeitige Feststellung, ob sich Patient\*innen innerhalb des Behandlungsfensters einer Reperfusionstherapie befinden, ist somit von großer Relevanz (32).

Hinsichtlich der Kollateralgefäßversorgung gibt es individuell große Unterschiede, weshalb gelegentlich auch Patient\*innen in einem verlängerten Zeitfenster von einer Reperfusionstherapie profitieren (32). Potentiell rettbares Gewebe kann durch spezifische Bildgebungsmethoden (Perfusions-Imaging) dargestellt werden (32). Als primäres Ziel der Schlaganfalltherapie gilt die Wiedereröffnung des betroffenen arteriellen Gefäßes, um jenes Gewebe mit einer potenziell reversiblen Funktionsstörung vor dem Zelltod zu retten (32). Die therapeutische Entscheidung wird somit anhand der zerebralen Bildgebung und dem bereits vergangenen Zeitfenster getroffen (39). Zur Auswahl stehen hierbei die intravenöse Thrombolyse (IVT) und die mechanische Thrombektomie (MT) (38,39).

Die intravenöse Thrombolyse mit dem rekombinanten Plasminogenaktivator Alteplase (rt-PA) gilt seit den 1990er Jahren als wesentlicher Bestandteil der Behandlung von Patient\*innen mit ischämischen Schlaganfall (40). Die zugelassene Standarddosierung von rt-PA beträgt 0,9 mg/kg Körpergewicht (KG) (40). Eine Maximaldosis von 90 mg sollte nicht überschritten werden (40). Initial werden 10 % der Gesamtdosis als Bolus injiziert, der Rest wird als einstündige Infusion verabreicht (40). Damit es zu keiner Behandlungsverzögerung kommt, sollte die „Door-to-Needle-Time“ (DNT) möglichst gering gehalten werden (40). Darunter versteht man die Zeit zwischen dem Eintreffen der Patient\*innen in der Klinik und dem Beginn der systemischen Thrombolyse (40). Laut der deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) sollte eine DNT unter 30 Minuten angestrebt werden (40). Zu den

möglichen Maßnahmen der DNT-Verkürzung zählen unter anderem die Parallelisierung von Akutbehandlungsabläufen, der Einsatz von „Point-of-Care-Tests“ (POCT) speziell für Gerinnungsparameter sowie die rasche Verfügbarkeit aller benötigten Materialien und der Beginn der IVT bereits nach der Nativ-CT vor Auswertung der CT-Angiographie (40).

Laut Guidelines der European Stroke Organization (ESO) wird bei Patient\*innen mit akutem ischämischen Schlaganfall (AIS) eine IVT mit Alteplase innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn empfohlen (41). Jedoch verbleibt bei knapp 20 - 25 % der Fälle der Zeitpunkt des Symptombeginns unbekannt (42). Der Grund dafür ist meist ein „Wake-up Stroke“, das bedeutet, dass die Patient\*innen erst nach Erwachen aus dem Schlaf Symptome verspüren (42). Auch andere Ursachen wie beispielsweise unbeobachtete Schlaganfälle mit Sprachstörungen und Bewusstseinsstörungen können dafür verantwortlich sein (42). Mehrere Studien untersuchten dabei den intravenösen Einsatz von Alteplase bei Patient\*innen mit unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns unter Einbeziehung bildgebender Marker (42). Diese umfassen die Bildgebung der Penumbra mittels sog. Perfusions/ Diffusions-MRT (engl. perfusion weighted imaging/ diffusion weighted imaging, PWI/ DWI) sowie die grobe Abschätzung des Infarktalters in der sog. Diffusions/ Flüssigkeitsabschwächungs-MRT (engl. diffusion weighted imaging/ fluid attenuated inversion recovery, DWI/ FLAIR) (42). Ein DWI/ FLAIR-Mismatch bedeutet beispielsweise, dass eine ischämische Läsion in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) sichtbar ist, jedoch in der FLAIR keine (bzw. keine ausgeprägten) Hyperintensitäten darstellbar sind (42). Somit kann davon ausgegangen werden, dass der Infarktbeginn erst wenige Stunden zurückliegt und Patient\*innen höchstwahrscheinlich von einer systemischen Thrombolyse profitieren (42).

Eine Metaanalyse der Teilnehmer\*innendaten aus vier randomisiert kontrollierten Studien (WAKE-UP, EXTEND, THAWS und ECASS-4) quantifizierte die Nutzen-/ Risikoabwägung der intravenösen Thrombolyse bei unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns. Dabei erhielten Patient\*innen, die auf Grund eines DWI-FLAIR- bzw. PWI-DWI-Mismatch systemisch lysiert worden sind, nach 90 Tagen funktionell bessere Ergebnisse im Vergleich zu Patient\*innen mit Placebo- oder Standardbehandlungen (42). Trotz des erhöhten Risikos einer intrakraniellen Blutung wurde insgesamt ein Nettovorteil beobachtet (42). Der fortschrittliche Einsatz sogenannter bildgebender Marker in unterschiedlichen MRT-Sequenzen, weit über die Nativ-CT hinaus, trägt somit maßgeblich

zur Steuerung der systemischen Lysetherapie mit Alteplase bei Patient\*innen mit unbekanntem Zeitfenster bei (42).

Als alternatives Thrombolytikum mit einer längeren Halbwertszeit (HWZ) und einer stärkeren Affinität zu Fibrin gilt Tenecteplase (TNK) (40). Allerdings ist Tenecteplase von der European Medicines Agency (EMA) derzeit nur für die Behandlung eines akuten Myokardinfarkts zugelassen (40).

Eine Empfehlung zur intravenösen Thrombolyse mit Tenecteplase beim akuten ischämischen Schlaganfall wurde seitens der European Stroke Organization abgegeben (43). Gemäß der ESO-Richtlinien wird bei Patient\*innen mit einem AIS und einer Dauer von weniger als 4,5 Stunden TNK in einer Dosierung von 0,25 mg/dl, alternativ zu rt-PA mit 0,9 mg/kg, empfohlen (43). Auch für Patient\*innen mit Großgefäßverschlüssen (engl. large vessel occlusion, LVO), die für eine IVT infrage kommen und das Zeitfenster von < 4,5 Stunden nicht überschreiten, wird Tenecteplase empfohlen (43). Die Verabreichung von Tenecteplase mit einem einzigen Bolus ist speziell in Notfallsituationen von Vorteil (43).

Die mechanische Thrombektomie hingegen ist der Behandlungsstandard bei Schlaganfallpatient\*innen mit Großgefäßverschlüssen (44). Laut der ESO und der European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) wird eine mechanische Thrombektomie plus IVT, gegenüber einer alleinigen MT, bei Patient\*innen mit Großgefäßverschlüssen im Bereich des vorderen Stromgebiets innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn empfohlen (44). Studien zufolge, wie der DEFUSE 3- und DAWN- Studie, kann das Zeitfenster in einzelnen Fällen sogar auf 24 Stunden nach Symptomeintritt verlängert werden (45). Somit revolutionierte die mechanische Thrombektomie das Management akut ischämischer Schlaganfälle und wurde in Kombination mit einer intravenösen Thrombolyse zum Goldstandard (45).

Das klinische Outcome sowie das Risiko für Invalidität oder Tod von Schlaganfallpatient\*innen können durch die mechanische Thrombektomie deutlich verbessert werden (46). Das Risiko für intrakranielle Blutungen ist durch die MT nicht wesentlich erhöht (46).

Die Behandlung akuter Schlaganfallpatient\*innen wird generell auf einer Stroke Unit empfohlen, denn durch die multiprofessionelle Versorgung konnte gezeigt werden, dass es zu einer deutlichen Verbesserung des Patient\*innen Outcomes kommt (32,34,47). Zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Schlaganfallbehandlung gilt die modifizierte

Ranking-Skala (mRS) (45). Diese dient zur Bewertung von Schlaganfallfolgen und wird in Studien sowie in der aktuellen Patient\*innenversorgung eingesetzt (45). Dabei werden Punkte vergeben, die von 0 (keine Symptome) bis 6 Punkten (Tod) reichen (45). Darüber hinaus können die funktionelle Unabhängigkeit (von 0 bis 2 Punkten) oder die Abhängigkeit (von 3 bis 5 Punkten) der Patient\*innen bewertet werden (45).

Die untenstehende **Tabelle 2** stellt die Punktevergabe der modifizierten Ranking-Skala dar (48).

Punktzahl	Beschreibung
0	asymptomatisch
1	trotz der Symptome keine wesentliche Beeinträchtigung; alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten können ausgeführt werden
2	leichte Behinderung; nicht fähig, alle bisherigen Aktivitäten durchzuführen, aber in der Lage, persönliche Angelegenheiten eigenständig zu bewältigen
3	mäßige Behinderung; benötigt teilweise Hilfe, kann jedoch eigenständig und ohne Hilfe gehen
4	mäßig schwere Behinderung; unfähig zu gehen und auf Unterstützung angewiesen, um körperliche Bedürfnisse zu bewältigen
5	schwere Behinderung; bettlägerig, inkontinent und benötigt ständige Pflege sowie Aufmerksamkeit
6	Tod

**Tabelle 2:** mRS-Skala (48)

### 2.1.7 Ätiologie und Sekundärprophylaxe

Ischämische Schlaganfälle werden ätiologisch nach der „Toast of 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST)-Klassifikation in fünf Hauptgruppen eingeteilt. Dazu zählen Makro- und Mikroangiopathien, kardiale Embolien, seltene Ursachen sowie kryptogene Schlaganfälle (49).

Die **Tabelle 3** dient zur Veranschaulichung der TOAST-Klassifikation.

Hauptgruppen	Klassifikation	Beschreibung
<b>I</b>	Makroangiopathie	Arteriosklerose großer intra- und extrakranieller Hirngefäße
<b>II</b>	kardiogene und aortogene Embolien	bei Vorhofflimmern oder als Komplikation beim Myokardinfarkt, etc.
<b>III</b>	Mikroangiopathie	meist hypertensiv und altersbedingt
<b>IV</b>	andere seltene Ursachen	z.B.: Vaskulopathien, Dissektionen, Arteriitiden, Koagulopathien, etc.
<b>V</b>	kryptogene Hirninfarkte	Ursache unklar

*Tabelle 3: TOAST-Klassifikation der Subtypen des akuten ischämischen Schlaganfalls (36,50)*

**Makroangiopathien**, vorwiegend bedingt durch arteriosklerotische Veränderungen, sind mit einer  $\geq 50$  %-igen Stenose oder einem Verschluss intra- und extrakranieller Arterien gekennzeichnet (49). Hierbei sind insbesondere hochgradige Karotisstenosen oder Verschlüsse hirnversorgender Arterien, die zu einem massiven Abfall der Hirndurchblutung führen, nennenswert (49). Die Folgen sind zumeist Grenzzoneninfarkte, die mit Hirngewebeschäden im terminalen Versorgungsgebiet verbunden sind (49).

Arterio-arterielle Embolien sind auf Grund Stenosen der Arteria carotis interna (ACI) für circa 10 - 15 Prozent aller ischämischer Hirninfarkte und transitorisch ischämischer Attacken verantwortlich (51). Zur Sekundärprävention symptomatischer ACI-Stenosen zählen die interventionelle Stentangioplastie und die operative Thrombendarteriektomie (TEA) (51). Die absolute Risikoreduktion nach einer operativen Sanierung bei einer hochgradigen ( $\geq 70$  %) ACI-Stenose wird auf ca. 16 Prozent geschätzt (51). In der Praxis wird bei Patient\*innen mit hochgradigen und relevanten Stenosen der Arteria carotis interna eine TEA bevorzugt (51). Diese sollte wenn möglich innerhalb von 14 Tagen nach dem Schlaganfallereignis durchgeführt werden (51). Bei Kontraindikationen oder einem zu

hohen operativen Risiko wird ein Stenting-Verfahren bevorzugt (51). Patient\*innen mit einer < 50 %-igen symptomatischen ACI-Stenose profitieren in der Regel nicht von einem operativen Eingriff (51). Eine konservative Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, Fettsenkern, einer optimalen Blutdruck- und ggf. Blutzuckereinstellung bei asymptomatischen ACI-Stenosen bewirkt eine ähnliche Reduktion der Schlaganfallrate (51). Bei symptomatischen intrakraniellen Stenosen hat sich primär eine duale Plättchenaggregationshemmung für 90 Tage nach Ereignis, gefolgt von einer dauerhaften Monotherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS), etabliert (51).

Thrombozytenaggregationshemmer werden somit bei nicht-kardioembolischen Schlaganfällen sekundärpräventiv empfohlen, um das Risiko erneuter Schlaganfälle deutlich herabzusetzen (22). Die Antiplatelet Trialists' Collaboration Studie konnte zeigen, dass Acetylsalicylsäure das Re-Infarktrisiko um circa 22 % senkt (22).

Eine Therapie von 100 mg ASS pro Tag hat sich in den meisten europäischen Ländern durchgesetzt (1). Ein weiterer Thrombozytenaggregationshemmer ist der Wirkstoff Clopidogrel, der bei ASS-Unverträglichkeit und bei Hochrisikopatient\*innen eingesetzt wird (1).

**Kardiale Embolien**, die durch Vorhofflimmern, Herzklappenvitien oder Kardiomyopathien verursacht werden, sind meist mit Territorialinfarkten verbunden (24,49). Vorhofflimmern stellt die häufigste Schlaganfallursache bei Patient\*innen mit einer kardialen Emboliequelle dar (24,49). Die orale Antikoagulation gilt dabei als effektivste Therapie zur Sekundärprophylaxe von Rezidivereignissen und führt zu einer 60 - 70 %-igen Reduktion des relativen Risikos (51). „Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien“ (NOAK) haben sich bei Patient\*innen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und stattgehabtem ischämischen Hirninfarkt etabliert (51). Zu den NOAKs zählen die Wirkstoffe Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban (22).

**Mikroangiopathien**, die meist hypertensiv sowie altersbedingt sind, stellen in 20 - 30 % die Ursache aller ischämischen Schlaganfälle dar und sind typischerweise für subkortikale lakunäre Infarkte verantwortlich (19).

Zu den **seltenen Ursachen** eines ischämischen Schlaganfalls zählen Vaskulitiden, Gefäßdissektionen, Sinusvenenthrombosen, hämatologische Erkrankungen oder ein migränöser Hirninfarkt (49).

Die letzte Subklasse betrifft kryptogene Schlaganfallpatient\*innen, bei denen eine unklare Schlaganfallursache besteht (51). Der Begriff „**embolic stroke of undetermined source**“ (**ESUS**) definiert einen kryptogenen Schlaganfall mit mutmaßlich embolischer Genese (51).

Bei juvenilen Schlaganfallpatient\*innen mit kryptogener Infarktgenese und einem persistierenden Foramen ovale (PFO) wird ein interventioneller Verschluss mittels Schirmchen empfohlen, da über einen Rechts-Links-Shunt paradoxe Embolien in die arterielle Strombahn gelangen und somit ursächlich für Schlaganfälle sein können (51,52).

Wesentlich für die Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfälle ist die Modifikation von vaskulären Risikofaktoren (1). Neben medikamentösen Behandlungsansätzen sind hier Lebensstilveränderungen seitens der Patient\*innen notwendig (1).

## **3 Kryptogener Schlaganfall**

### **3.1 Definition und Ätiologie**

Unter kryptogenen Schlaganfällen versteht man Infarkte ohne definierte Ursache trotz vollständiger Abklärung (53). Bei nahezu einem Viertel der Patient\*innen mit ischämischen Schlaganfall wurde nach Standarduntersuchungen, einschließlich Echokardiographie, Herztelemetrie oder 24-h-Elektrokardigramm (EKG) sowie bildgebenden Untersuchungen, keine wahrscheinliche Ursache gefunden (54).

Da für kryptogene Schlaganfälle kein spezifischer Diagnosealgorithmus in der am weitest verbreiteten TOAST-Klassifizierung vorgeschlagen wurde, etablierte sich der Begriff „embolic stroke of undetermined source“ (ESUS) im Jahr 2014, der sich auf einen nicht-lakunären ischämischen Schlaganfall bezieht (55). Die Einführung des Begriffs stellt einen wichtigen Fortschritt bei der Entwicklung einer spezifischen ätiologischen Klassifizierung des ischämischen Schlaganfalls dar (55).

Um die Diagnose ESUS zu stellen, müssen signifikante Makroangiopathien, kardiale Emboliequellen und seltene Ursachen ausgeschlossen werden (51). Entscheidend ist dabei insbesondere die Suche nach paroxysmalem Vorhofflimmern mit einer kardialen rhythmologischen Langzeitüberwachung (51).

Somit stellt der embolische Schlaganfall unbestimmter Ursache kein Synonym zum kryptogenen Schlaganfall dar, sondern gilt als Subtyp und macht etwa 20 % aller ischämischen Hirninfarkte aus (55).

Die Diagnostik von Patient\*innen mit kryptogenem Schlaganfall umfasst typischerweise die Untersuchung auf atherosklerotische und nicht-atherosklerotische Arteriopathien sowie kardiale Emboliequellen und Gerinnungsstörungen (54). Die meisten kryptogenen Schlaganfälle sind embolischen Ursprungs und entstehen aus arteriellen, kardialen oder venösen Quellen mit Rechts-Links-Shunts (54). Okkultes, paroxysmales Vorhofflimmern wird mit geringer Belastung zunehmend als Ursache für kryptogene Schlaganfälle bei älteren Patient\*innen erkannt (54).

### 3.2 Blutbiomarker zur Prädiktion von Vorhofflimmern

Jüngste Beobachtungen haben gezeigt, dass neu entdecktes Vorhofflimmern, insbesondere paroxysmales Vorhofflimmern, in einem von drei Fällen bei kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen verantwortlich ist (56–59). Die vor allem kurzen und meist asymptomatischen Episoden des paroxysmalen Vorhofflimmerns erschweren jedoch die Detektion (56–59). Eine erweiterte EKG-Überwachung mittels Holter-EKG für 24- bis 72-Stunden oder eine invasive Herzüberwachung mittels Loop-Recorder-Implantation können zur Identifizierung vorübergehender Herzrhythmusstörungen hilfreich sein (4,56–59). Da die optimale Herzüberwachungsdauer jedoch unbekannt ist und die Untersuchungsausbeute meist gering ausfällt, sollten alternative Methoden zum Nachweis von Vorhofflimmern beim kryptogenen Schlaganfall in Betracht gezogen werden (4,56–59). Zu den derzeit verfügbaren Langzeitrhythmusüberwachungen, die neben den hohen Kosten und des Arbeitsaufwandes eine gute Compliance der Patient\*innen erfordern, sind Blutbiomarker Gegenstand aktueller Forschung, um Patient\*innen mit einem erheblichen Risiko für paroxysmales Vorhofflimmern zu identifizieren (4,56–59).

Laut der „Nordic Atrial Fibrillation and Stroke“ (NOR-FIB)-Studie sind mehrere klinisch etablierte Blutbiomarker mit Vorhofflimmern assoziiert (60). Darunter lassen sich grob vier Gruppen von Blutbiomarkern unterscheiden: Entzündungsmarker, Fibrosemarker, Marker mit hormoneller Aktivität (sogenannte natriuretische Peptide) und andere Marker (60). NT-proBNP schnitt dabei als bester Prädiktor ab und konnte dabei zur Auswahl von Risikopatient\*innen für eine Langzeitrhythmusüberwachung mittels implantierten Loop-Recorder unterstützen (60). Neben erhöhten NT-proBNP-Spiegeln zeigten Patient\*innen mit Vorhofflimmern höhere Kreatinkinase-, D-Dimer-, Troponin-, Kalium- und Glukosespiegel im Vergleich zu Patient\*innen ohne Vorhofflimmern (60).

Der am meisten untersuchte Blutbiomarker, NT-proBNP, wird von Myozyten sezerniert und dient zur Regulierung des Blutdrucks, des Blutvolumens und des Natriumhaushaltes (61). Mit zunehmendem Alter, ventrikulärer Hypertrophie, akutem Koronarsyndrom sowie Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern kann der NT-proBNP-Spiegel im Blut deutlich ansteigen (61).

Der REGARDS-Studie zufolge war der Zusammenhang zwischen NT-proBNP und kardio-embolischen Schlaganfällen ebenfalls am größten (62). Zusätzlich zeigte sich ein starker

Zusammenhang mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko bei den Blutbiomarkern Cystatin C, Faktor VIII und Interleukin-6 (62).

Hinsichtlich der Marker für Herzinsuffizienz und Hyperkoagulabilität zeigten sich neben einem erhöhten NT-proBNP-Spiegel bei Patient\*innen mit Vorhofflimmern-bedingtem Schlaganfall höhere D-Dimer-Spiegel und eine niedrigere Konzentration von Antithrombin-III im Vergleich zu Patient\*innen mit einer nicht-kardialen Schlaganfallursache (7).

Weiters sind Entzündungsprozesse auf zellulärer Ebene mit Thrombosen assoziiert und es scheint eine wechselseitige Beziehung zwischen ihnen zu geben (62). Nennenswert sind hierbei folgende Entzündungsmarker: das C-reaktive Protein (CRP), der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) und die Interleukine (IL) -2, -6 und -8, die bei Patient\*innen mit Vorhofflimmern meist erhöht sind (63). Mehrere prospektive epidemiologische Studien bestätigten, dass entzündliche Prozesse ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern mit sich bringen (63).

Das Verhältnis der Thrombozyten zu Lymphozyten (engl. platelet-to-lymphocyte-ratio, PLR) ist ein Entzündungsmarker, der leicht bestimmbar und laut Hinweisen aktueller Studien ebenfalls prädiktiv für nicht-valvuläres Vorhofflimmern ist (64).

Ein weiterer wichtiger Marker für systemische Entzündungen stellt das Verhältnis von Neutrophilen zu Lymphozyten (engl. neutrophile-to-lymphocyte-ratio, NLR) dar (65). Eine retrospektive Studie zeigte dabei einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen der NLR und der Prävalenz von Vorhofflimmern (65). Da die Daten der Patient\*innen jedoch nur aus einem einzelnen Krankenhaus stammen und die Anzahl der Proband\*innen sehr gering war, ist eine weitere Bewertung im Sinne von prospektiven Studien erforderlich (65).

Der Leberfibrosemarker „Fibrosis-4 Index“ (FIB-4) wird vor allem zur Früherkennung einer Leberfibrose verwendet und zeigte in einer prospektiven Single-Center-Studie einen starken Zusammenhang mit Vorhofflimmern (66). Außerdem war FIB-4 mit höheren NT-proBNP-Spiegeln verbunden (66). Weitere Studien sind allerdings notwendig, um zu untersuchen, ob Leberfibrose bei der Patient\*innenauswahl mit ischämischem Schlaganfall und erhöhtem Risiko für paroxysmales Vorhofflimmern in der Indikationsstellung für eine langfristige Herzrhythmusüberwachung hilfreich sein kann (66).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nicht-diagnostiziertes Vorhofflimmern bei kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen als einer der Hauptrisikofaktoren gilt, der oftmals

unentdeckt bleibt (67). Ausgewählte Blutbiomarker sollen somit zur Früherkennung von Vorhofflimmern und somit zur zeitnahen Einleitung einer oralen Antikoagulation mittels NOAKs als Sekundärprävention unterstützen (67). Die hohe Wirksamkeit einer oralen Antikoagulation zeigte in klinischen Studien eine ca. 70 %-ige Risikoreduktion eines Schlaganfall-Rezidivs im Vergleich zu Placebo (68).

### **3.3 Ziel der Studie**

Das Ziel der Studie ist es, in einer Kohorte von Patient\*innen mit kryptogenem Schlaganfall, die Wertigkeit verschiedener Blutbiomarker für die Prädiktion von Vorhofflimmern zu untersuchen. Erstmalig soll der Vergleich von bislang isoliert untersuchten Markern kardialer Belastung (NT-proBNP), Hyperkoagulabilität (D-Dimer und AT-III), Leberfibrose (FIB-4) und Entzündungsreaktionen (CRP, NLR und PLR) mit dem Auftreten von Vorhofflimmern untersucht werden.

Die Berechnung von Cut-off Werten soll zudem die diagnostische Steuerung initial kryptogener Schlaganfallpatient\*innen optimieren und Patient\*innen für aufwändige Zusatzuntersuchungen (z.B. kardiale Langzeitrhythmusüberwachung) vorselektionieren.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Studiendesign und Datenerhebung

Die vorliegende Studie basiert auf einer Aufarbeitung prospektiv gesammelter Daten im Rahmen der Studie „Diagnosepfad kryptogener Schlaganfall“, bei der all jene Patient\*innen analysiert wurden, die an der Stroke Unit der Universitätsklinik für Neurologie des LKH-Univ.-Klinikums Graz auf Grund eines ischämischen Schlaganfalls stationär aufgenommen wurden. Die behandelten Patient\*innen wurden im Zeitraum von 2017 bis 2019 speziell auf das Vorliegen eines kryptogenen Schlaganfalls untersucht.

Eine diagnostische Abklärung bezüglich der Schlaganfallätiologie wurde bei allen inkludierten Patient\*innen durchgeführt. Diese beinhaltete eine zerebrale Bildgebung mittels CT bzw. MRT, ein Langzeit EKG, eine transthorakale oder transösophageale Echokardiographie sowie eine neurosonographische Untersuchung.

Die Unterteilung der Schlaganfallätiologien erfolgte nach Abschluss der routinemäßig durchgeführten Untersuchungen gemäß der „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST)-Klassifikation innerhalb von 3 Tagen nach dem Schlaganfall. Alle Patient\*innen ohne definierte Schlaganfallursache wurden als kryptogen eingestuft und während des Krankenhausaufenthalts sowie nach der Entlassung prospektiv auf die Diagnose Vorhofflimmern untersucht. Neu diagnostiziertes Vorhofflimmern wurde als eine Episode von Herzrhythmusstörungen definiert, die  $\geq 30$  Sekunden dauerte. Alle Patient\*innen erhielten im Rahmen der Routineabklärung eine kontinuierliche EKG-Überwachung von zumindest 48 Stunden.

Alle benötigten Daten für die Studie konnten aus openMEDOCS, dem Krankenhausinformationssystem der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft m.b.H. (KAGes), gewonnen werden. Dabei wurden folgende klinische Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Schwere des Schlaganfalls, vaskuläre Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, Diabetes Mellitus, Nikotin- und Alkoholabusus), Tumorerkrankungen, diagnostische Methoden, Vorhofflimmern, vaskuläre Rezidivereignisse und Mortalität.

Innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme wurde den Patient\*innen peripher venöses Blut entnommen. Neben routinemäßigen Labortests (einschließlich Blutbild, Nieren-/Leberwerte, C-reaktives Protein, Glukose, Elektrolyte, Lipidparameter und HbA1c) wurden die NT-proBNP-, D-Dimer-, AT-III-Spiegel sowie Fibrinogen, der Leberfibrosemarker FIB-4, die PLR und NLR bestimmt.

Die Blutproben wurden entweder in Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), Serum, Heparin oder Natriumcitrat-Vacurette-Blutabnahmeröhrchen gesammelt und für zehn Minuten bei 2300×g zentrifugiert. Anschließend erfolgte die Quantifizierung mittels verschiedener Methoden: photometrisch, koagulometrisch, immunturbidimetrisch, chromatographisch, potentiometrisch oder durch Elektrochemilumineszenz.

NT-proBNP hatte einen normalen Referenzbereich zwischen 0 und 100 pg/ml und wurde mit Elektrochemilumineszenz unter Verwendung des Immunoassay-Analysators Cobas 8000 quantifiziert. Der Interassay-Variationskoeffizientenbereich (engl. coefficient of variation, CV) galt von 1,5 % - 4,8 % und der Intraassay-CV-Bereich von 1,9 % - 5,7 %.

D-Dimer wurde in einem Natriumcitrat-Vakuümrohrchen gesammelt und mit einer immunturbidimetrischen Methode unter Verwendung des Atellica Coag 360-Systems gemessen. Die Interassay-CVs betragen 7,8 %, 3,4 % und 1,5 % und die Intraassay-CVs betragen 7,9 %, 4,5 % und 2,6 %.

Der normale Referenzbereich für D-Dimer bei Patient\*innen < 50 Jahren betrug 0 - 0,5 µg/ml. Für Patient\*innen ≥ 50 Jahre wurde der altersadaptierte D-Dimer-Grenzwert (AADD) berechnet [AADD = Alter (Jahre) × 10 µg/l].

Die NLR wurde aus der Neutrophilen- und Lymphozytenzahl bei der Aufnahme abgeleitet (jeweils × 10<sup>9</sup>/l) und der Leberfibrosemarker FIB-4, wurde wie folgt berechnet:

$$\text{FIB-4 Score} = \text{Alter (Jahre)} \times \text{AST (U/l)} / (\text{Thrombozytenzahl [G/l]} \times \text{ALT [U/l]}^{1/2})$$

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK 29-285 ex 16/17) genehmigt. Alle eingeschlossenen Patient\*innen unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung.

#### **4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Für die Festlegung des Studienkollektivs kamen definierte Einschlusskriterien zur Anwendung. Dazu zählten die Diagnose eines akuten ischämischen Hirninfarkts (Diagnose nach ICD-10 I63) sowie das Alter von ≥ 18 Jahren. Patient\*innen mit klar definierter Schlaganfallursache nach der Routineabklärung wurden aus der Studie ausgeschlossen, da der Fokus auf initial kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen lag.

Die Kriterien für einen kryptogenen Schlaganfall waren wie folgt: das Fehlen einer hämodynamisch relevanten Gefäßverengung in einem dem Infarktareal vorgeschalteten

Gefäß (symptomatische Stenose), das Fehlen einer klaren kardialen Emboliequelle (z.B. bekannte oder im Rahmen der Routineabklärung diagnostizierte Vorhofflimmerarrhythmie, kardialer Thrombus, Endokarditis) und das Nicht-Erfüllen der Kriterien für das Vorliegen einer Kleingefäßkrankung (rezenter subkortikaler Hirninfarkt < 2 cm im Durchmesser und White Matter Hyperintensities  $\geq$  Fazekas 2 und/oder postischämischer lakunärer Substanzdefekt).

#### 4.1.2 Erhebung der Co-Variablen

Im Rahmen der Aufarbeitung prospektiv gesammelter Daten wurden zahlreiche Co-Variablen untersucht, welche in der untenstehenden **Tabelle 4** detailliert aufgelistet sind. Dabei wurden Angaben zu Demographie, vaskulären Risikofaktoren sowie Details zur Ätiologie des stattgehabten Schlaganfalls erhoben. Über openMEDOCS konnten die jeweiligen Co-Variablen mittels Durchschau der Diagnosen generiert werden.

Demographie	Vaskuläre Risikofaktoren & Vorerkrankungen	Ätiologie des Infarkts
Geschlecht	Arterielle Hypertonie	Vorhofflimmern
Alter	Diabetes mellitus	Makroangiopathie
	Hyperlipidämie	Mikroangiopathie
	Nikotinabusus	Sonstige (kardiale) Ätiologien
	Alkoholabusus	Kryptogener Schlaganfall
	Früherer Myokardinfarkt	
	Vorinsult	
	Früheres vaskuläres Event	
	Andere kardiale Erkrankungen	

*Tabelle 4: Klinische Parameter zur Beschreibung des Studienkollektivs*

Neben Arztbriefen wurden zur Erhebung der Infarkt-Ätiologie auch radiologische Befunde, speziell Schädel-MRT Befunde, aus der jeweiligen Patientenakte herangezogen.

#### **4.1.3 Follow-up**

Das Studienkollektiv wurde bis Januar 2022 nachverfolgt. Generell erhielten alle Teilnehmer\*innen nach Abschluss der Routineschlaganfalldiagnostik noch im Krankenhaus oder im Rahmen der Rehabilitation wiederkehrende Pulskontrollen. Bei Auffälligkeiten oder klinischen Hinweisen wurde ein EKG geschrieben, um ein etwaiges neu aufgetretenes Vorhofflimmern zu identifizieren. Das weitere kardiale Herzrhythmusmonitoring (z.B. 7-Tage EKG) wurde auf individueller Basis indiziert.

Alle Follow-up Daten zum Auftreten von Vorhofflimmern und vaskulären Rezidiv-Ereignissen sowie deren Zeitintervall zum Event wurden mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems openMEDOCS, das medizinische Informationen in allen öffentlichen Krankenhäusern in der Steiermark beinhaltet, erfasst. Zu den vaskulären Ereignissen wurden folgende Erkrankungen eingeschlossen: ischämischer Hirninfarkt, intrakranielle Hämorrhagie (ICH), transitorisch ischämische Attacke (TIA), Myokardinfarkt (MCI), arterielle Embolie (AE), tiefe Venenthrombose (TVT), Pulmonalarterienembolie (PAE) und andere kardiale Ereignisse.

Des Weiteren wurden auch Krebserkrankungen und die Mortalität erhoben.

#### **4.1.4 Datendokumentation**

Die Dokumentation der gesammelten Daten erfolgte über die IBM® SPSS (International Business Machines® Statistical Package for the Social Sciences) Softwareplattform. In diesem statistischen Analysesystem konnten alle relevanten Parameter der Patient\*innen eingetragen werden; als Kodierung wurden hierfür die Zahlen 0 und 1 verwendet. Die Zahl 1 wurde bei Zutreffen des jeweiligen Parameters in der entsprechenden Spalte vermerkt, bei Nichtzutreffen wurde dies mit 0 dokumentiert. SPSS ermöglicht sowohl statistische als auch graphische Datenanalysen. Außerdem können über das Programm weitere Parameter berechnet werden. In der vorliegenden Arbeit wurde die Programmversion 28.0 genutzt.

## 4.2 Statistische Analyse

Für die deskriptive Statistik wurden in erster Linie nominal und ordinal skalierte Werte zur Charakterisierung des Studienkollektivs verwendet. Dadurch konnten die absoluten und relativen Häufigkeiten ermittelt werden. Der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung als Streuungsmaß wurden zur präzisen Beschreibung von metrisch skalierten stetigen Variablen verwendet, wohingegen Median und Interquartilsabstand bzw. Minimum und Maximum speziell bei diskreten Variablen angewandt wurden. Zudem erfolgte bei stetigen Variablen primär eine Überprüfung auf das Vorliegen einer Normalverteilung. Dies konnte bereits durch Erstellen eines Histogramms oder Q-Q Diagramms optisch abgeschätzt werden. Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests erfolgte die mathematische Überprüfung. Der t-Test für zwei unverbundene Stichproben kam im Falle einer Normalverteilung zur Anwendung. Der Levene Test hingegen wurde zur Prüfung der Varianzgleichheit angewandt. Variablen, die nicht normalverteilt waren, konnten in Abhängigkeit der Gruppenanzahl mit nicht-parametrischen Testverfahren beurteilt werden. Bei zwei unabhängigen Stichproben konnte somit der Mann-Whitney-U Test angewandt werden.

Die Werte der beiden Stichproben wurden dabei der Größe nach geordnet und mit Rangzahlen versehen. Bei den qualitativen Zielgrößen konnte zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben der Chi-Quadrat Test durchgeführt werden. Im Falle des Nichterfüllens der Voraussetzungen des Chi-Quadrat Tests, wurde der exakte Test nach Fisher angewandt.

Das Festlegen eines Signifikanzniveaus wird vorausgesetzt, um einen Unterschied als „statistisch signifikant“ zu beschreiben. In der vorliegenden Arbeit wurde dieses auf  $\alpha=0,05$  festgelegt.

Ein multivariablen logistisches Regressionsmodell wurde für die Detektion von Vorhofflimmern nach stattgehabtem Schlaganfall als Zielvariable berechnet. Dabei wurden Alter, Geschlecht, der Risikofaktor Bluthochdruck sowie Blutbiomarker, die in der univariaten Analyse signifikant mit der Detektion von Vorhofflimmern nach Bonferroni-Korrektur signifikant verbunden waren, miteingeschlossen. Die Korrektur wurde bei insgesamt 23 Blutbiomarkern aus der univariaten Analyse unter dem festgelegten Signifikanzniveau folgendermaßen berechnet:  $0,05$  dividiert durch  $23 = 0,002$ . Somit wurden jene Variablen in die multivariable logistische Regressionsanalyse miteinbezogen, die nach Bonferroni-Korrektur einen p-Wert  $< 0,002$  aufwiesen.

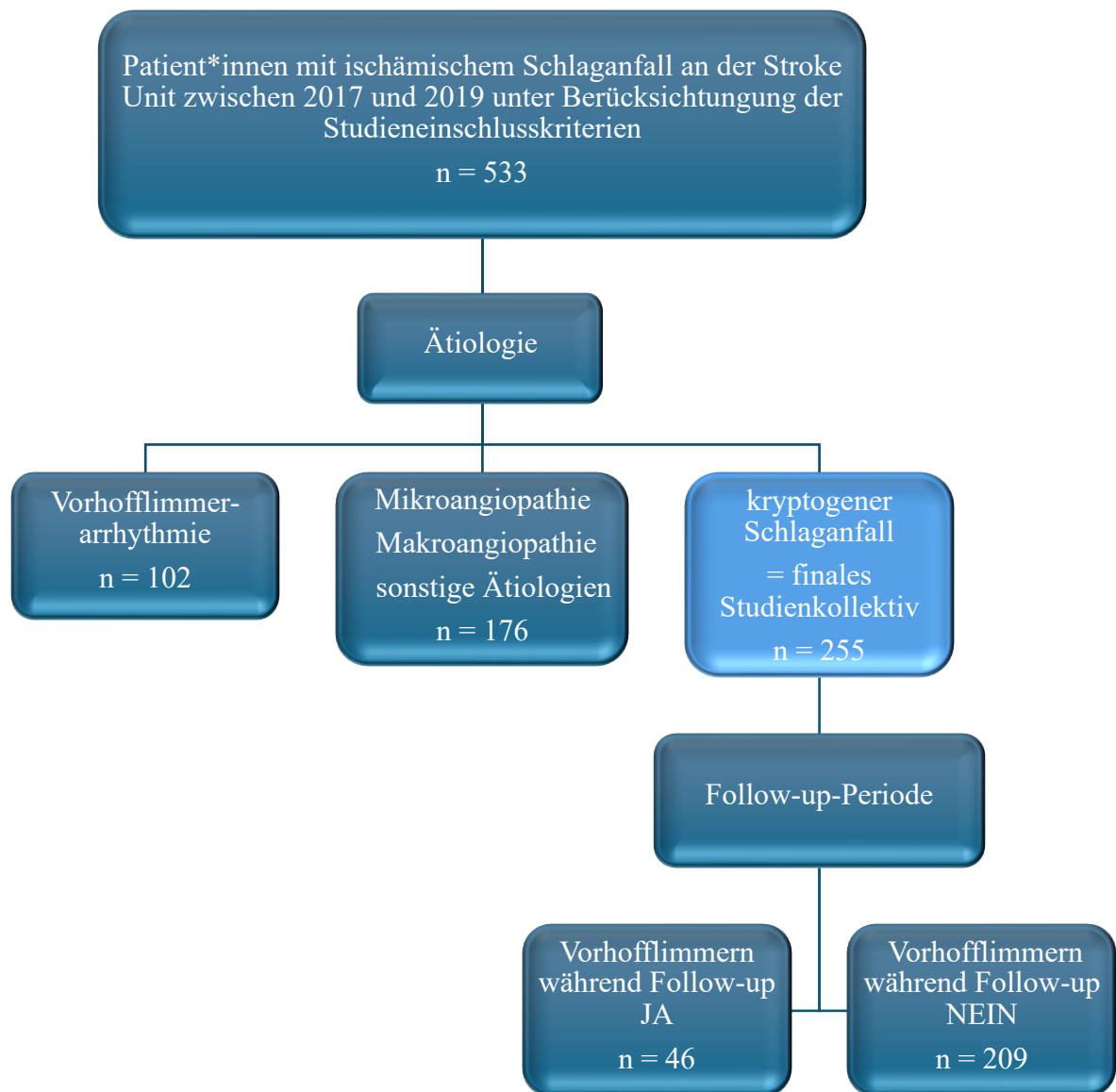
Zu erwähnen ist, dass NT-proBNP aufgrund der großen Varianz dekadisch logarithmiert wurde.

Außerdem wurde eine „Receiver-Operating-Characteristic- (ROC-) Kurve mit einer ROC-Analyse einzelner Blutbiomarker angefertigt, um ihre Genauigkeit bei der Prädiktion von Vorhofflimmern bei kryptogenen Schlaganfällen zu bewerten. Mit Hilfe des Youden-Index wurde der Cut-off mit der höchsten Sensitivität und Spezifität einzelner Blutbiomarker geschätzt sowie der negative Prädiktivwert berechnet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Eigenschaften des Studienkollektivs

Nach Prüfung der Studien-Einschlusskriterien konnte eine Gesamtkohorte von 533 Patient\*innen definiert werden. Eine detaillierte Unterteilung des Studienkollektivs liefert das Organigramm in **Abbildung 1**.



*Abbildung 1: Organigramm zur Veranschaulichung des Studienkollektivs*

In der Gesamtkohorte konnten unterschiedliche Schlaganfallätiologien identifiziert werden. Von 533 Studienteilnehmer\*innen waren bei 102 Personen (19 %) ein bereits bekanntes Vorhofflimmern oder bei Aufnahme entdecktes, sog. de novo Vorhofflimmern, ursächlich für einen ischämischen Schlaganfall. Bei 176 Patient\*innen (33 %) waren entweder Großgefäßerkrankungen (Makroangiopathien bzw. engl. „large vessel diseases“, LVD), Kleingefäßerkrankungen (Mikroangiopathien bzw. engl. „small vessel diseases“, SVD) oder andere Ursachen verantwortlich für das vaskuläre Ereignis. Diese Patient\*innen mit klarer Schlaganfallätiologie wurden für die Bildung der finalen Studienkohorte ausgeschlossen, die somit aus 255 Patient\*innen (48 %) mit kryptogenem Schlaganfall bestand.

### 5.1.1 Demografie, vaskuläre Risikofaktoren und NIHSS-Score

Für das finale Studienkollektiv wurden zur deskriptiven Analyse neben der Demografie, vaskuläre Risikofaktoren, wichtige Vorerkrankungen und der NIHSS-Score bei Aufnahme erhoben.

Die Parameter sind zur besseren Übersicht in **Tabelle 5** aufgelistet.

Merkmale		Kryptogener Schlaganfall, N = 255
<b>Demografie</b>		
Alter in Jahren, Mittelwert ± Standardabweichung		66,9 ± 14,6
Geschlecht, N (%)		M: 143 (56,1) W: 112 (43,9)
<b>Vaskuläre Risikofaktoren, N (%)</b>		
Arterielle Hypertonie		182 (71,4)
Diabetes mellitus		46 (18,0)
Hyperlipidämie		127 (49,8)
Nikotinabusus		68 (26,7)
Alkoholabusus		20 (7,8)
<b>Vorerkrankungen, N (%)</b>		

Früherer Myokardinfarkt	29 (11,4)
Vorinsult	36 (14,1)
Früheres vaskuläres Event, z.B. TVT	41 (16,1)
Andere kardiale Erkrankungen	24 (9,4)
<b>NIHSS bei Aufnahme, Median (Min.-Max.)</b>	<b>3,0 (0 - 25)</b>

***Tabelle 5:** Deskriptive Statistik zu Demografie, vaskulären Risikofaktoren, Vorerkrankungen und NIHSS-Score*

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung überwogen Männer (n = 143) mit einem Anteil von 56,1 % gegenüber Frauen (n = 112) mit 43,9 %. Das durchschnittliche Alter betrug  $66,9 \pm 14,6$  Jahren, die jüngste Person war 20, die älteste hingegen 92 Jahre alt.

Den mit Abstand häufigsten Risikofaktor stellte die arterielle Hypertonie (n = 182) bei 71,4 % der Patient\*innen dar, gefolgt von der Hyperlipidämie (n = 127) bei 49,8 % der Studienteilnehmer\*innen. Bei den relevanten Vorerkrankungen hingegen wurden am öftesten ein früheres vaskuläres Event (n = 41, 16,1 %) bzw. ein stattgehabter Schlaganfall (n = 36, 14,1 %) erhoben.

Neben all den erhobenen Risikofaktoren und Vorerkrankungen wurde bei Aufnahme der Patient\*innen der NIHSS-Score erhoben (Median: 3, Spannweite: 25).

### **5.1.2 Ausgewählte Blutbiomarker**

Bei Krankenhausaufnahme oder spätestens innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme wurde den Patient\*innen routinemäßig Blut zum Testen diagnostischer Biomarker entnommen.

Die Ergebnisse der Laborparameter bei kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen sind in **Tabelle 6** aufgelistet.

<b>Laborparameter bei kryptogenen Schlaganfallpatient*innen bei Aufnahme, N = 255</b>	<b>Median (Min.-Max.)</b>
NT-proBNP, pg/ml	303 (11 - 48053)
D-Dimer, mg/l	0,9 (0,0 - 25,4)
Antithrombin III (AT III), %	91 (52 - 117)
Leukozyten (LEU), G/l	7,5 (3,7 - 18,1)
Hämoglobin (Hb), g/dl	13,4 (8,3 - 18,1)
Mean platelet volume (MPV), fl	10,2 (8,4 - 12,7)
Thrombozyten (PLT), G/l	212 (87 - 547)
C-reaktives Protein (CRP), mg/l	3,6 (0 - 132)
Low-Density-Lipoprotein (LDL), mg/dl	103 (34 - 227)
Hämoglobin A1c (HbA1c), mmol/mol	38 (26 - 134)
Kreatinkinase-MB (CK-MB), U/l	13 (1 - 112)
Kreatinkinase (CK), U/l	86 (12 - 3449)
Myoglobin, ng/ml	42,6 (21,3 - 2784,0)
Laktatdehydrogenase (LDH), U/l	175,5 (109 - 811)
Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), U/l	24 (7 - 509)
Alanin-Aminotransferase (ALT), U/l	18 (5 - 86)
Aspartat-Aminotransferase (AST), U/l	21 (10 - 143)
Bilirubin ges., mg/dl	0,6 (0,1 - 3,1)
Harnstoff (HST), mg/dl	31 (12 - 208)
Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	75,3 (33,9 - 135,4)
Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR)	2,8 (0,3 - 25,7)

Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio (PLR)	121,0 (10,4 - 911,7)
Fibrose-4 Score (FIB-4)	1,6 (0,5 - 8,7)

*Table 6: Ausgewählte Blutbiomarker bei kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen*

NT-proBNP wies einen Median von 303 pg/ml, ein Minimum von 11 pg/ml und ein Maximum von 48053 pg/ml auf. D-Dimer zeigte einen Median von 0,9 mg/l und ein Maximum von 25,4 mg/l. Die Laborwerte von AT-III wiederum reichten von 52 - 117 %, wobei der Median 91 % betrug. Neben Marker der kardialen Dysfunktion und Hyperkoagulabilität wurden auch Entzündungsmarker, darunter das CRP, erhoben. Dabei wurde ein Median von 3,6 mg/l ermittelt. Der höchste CRP-Wert lag bei 132 mg/l. Bei FIB-4 konnte ein Median von 1,6, ein Minimum von 0,5 und ein Maximum von 8,7 ermittelt werden.

## 5.2 Follow-up

Im Rahmen der Studie erfolgte für alle Studienteilnehmer\*innen die Erhebung eines Follow-ups. Der mediane Follow-up Zeitraum lag bei 30,5 Monaten, wobei eine weite Spannweite bestand (Minimum: 1 Monat; Maximum: 60 Monate).

Die untenstehende **Tabelle 7** stellt eine Auflistung aller aufgetretenen vaskulären Ereignisse sowie der Detektion von Vorhofflimmern und der Mortalität mit der jeweiligen Auftrittshäufigkeit dar.

Von den 255 kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen erlitten insgesamt 47 Personen ( $\approx 18,4$  %) ein vaskuläres ischämisches Ereignis während des Follow-ups. Dabei wurden ischämische Hirninfarkte ( $n = 30$ ; 11,8 %), transitorisch ischämische Attacken ( $n = 2$ ; 0,8 %), Myokardinfarkte ( $n = 8$ ; 3,1 %) und (pulmonal) arterielle Embolien ( $n = 7$ ; 2,8 %) gewertet. Des Weiteren erfolgte auch eine Erhebung intrakranieller Hämorrhagien ( $n = 2$ ; 0,8 %) und tiefer Venenthrombosen ( $n = 3$ ; 1,2 %).

Der ischämische Hirninfarkt stellt mit 30 Fällen (11,8 %) das am häufigsten detektierte vaskuläre Ereignis dar. Zum zweithäufigsten vaskulären Event zählt der Myokardinfarkt mit 8 Fällen (3,1 %).

Hierbei ist zu erwähnen, dass bei einigen Patient\*innen mehrere vaskuläre Ereignisse aufgetreten sind, weshalb die Anzahl all dieser Fälle auf die Personenanzahl gerichtet ist. Bei 2 von 30 Patient\*innen traten jeweils zwei ischämische Hirninfarkte im Rahmen der Nachbeobachtungszeit auf und bei einer Person wurden sogar 3 intrakranielle Hämorrhagien festgestellt.

In Hinblick auf die Detektion von Vorhofflimmern konnte bei 18 Prozent, dies entspricht 46 Patient\*innen, im Rahmen des Follow-ups eine VHFA diagnostiziert werden. Bei den restlichen 209 Patient\*innen (82 %) konnte trotz umfangreicher Diagnostik keine Rhythmusstörung als Ursache detektiert werden.

In Bezug auf die Mortalität wurden während der Nachbeobachtungszeit bei 255 kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen insgesamt 19 Todesfälle, was 17,9 Prozent entspricht, verzeichnet.

<b>Follow-up</b>	
<b>Vaskuläre Ereignisse, N (%)</b>	
Ischämischer Hirninfarkt	30 (11,8)
Intrakranielle Hämorrhagie (ICH)	2 (0,8)
Transitorisch ischämische Attacke (TIA)	2 (0,8)
Myokardinfarkt (MCI)	8 (3,1)
Arterielle Embolie (AE)	3 (1,2)
Tiefe Venenthrombose (TVT)	3 (1,2)
Pulmonalarterienembolie (PAE)	4 (1,6)
Anderes kardiovaskuläres Ereignis	2 (0,8)
<b>Vorhofflimmern, N (%)</b>	
- Ja	46 (18,0)
- Nein	209 (82,0)
<b>Todesfälle, N (%)</b>	
Mortalität	19 (7,5)

*Table 7: Follow-up mit vaskulären Ereignissen, Vorhofflimmern und Mortalität*

## 5.3 Subgruppenanalysen

### 5.3.1 Vorhofflimmern vs. kein Vorhofflimmern während Follow-up

Um die Studienergebnisse genauer zu beschreiben wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Folgende Ergebnisse sind aus den untenstehenden **Tabellen 8 und 9** zu entnehmen.

Für eine Subgruppenanalyse wurde das finale Studienkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt, „Vorhofflimmern während Follow-up“ vs. „Kein Vorhofflimmern während Follow-up“.

Merkmale	Vorhofflimmern während Follow- up, N = 46	Kein Vorhof- flimmern während Follow- up, N = 209	p - Wert*
<b>Demografie</b>			
- Alter in Jahren, M ± SD**	73,5 ± 8,04	65,5 ± 15,3	< 0,001
- Geschlecht, N (%)	M: 28 (60,9) W: 18 (39,1)	M: 115 (55,0) W: 94 (45,0)	0,470
<b>Vaskuläre Risikofaktoren/Vorerkrankungen, N (%)</b>			
- Arterielle Hypertonie	38 (82,6)	144 (68,9)	0,063
- Diabetes mellitus	5 (10,9)	41 (19,6)	0,162
- Früheres vaskuläres Event	7 (15,2)	34 (16,3)	0,861
- Vorinsult	9 (19,6)	26 (12,4)	0,241
- Myokardinfarkt	10 (21,7)	19 (9,1)	0,014
- Hypercholesterinämie	28 (60,9)	99 (47,4)	0,097
- Nikotinabusus	9 (19,6)	59 (28,2)	0,229
- Andere kardiale Erkrankungen	4 (8,7)	20 (9,6)	1,000
<b>NIHSS bei Aufnahme, Median (Min. - Max.)</b>	3,0 (0 - 22)	3,0 (0 - 25)	0,495
<b>Follow-up</b>			
Vaskuläre Ereignisse, N (%)			

- Ischämischer Hirninfarkt	7 (15,2)	23 (11,0)	0,422
- Intrakranielle Hämorrhagie	0 (0,0)	2 (1,0)	1,000
- Transitorisch ischämische Attacke	0 (0,0)	2 (1,0)	1,000
- Myokardinfarkt	2 (4,3)	6 (2,9)	0,638
- Arterielle Embolie	0 (0,0)	3 (1,4)	1,000
- Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	3 (1,4)	1,000
- Pulmonalarterienembolie	0 (0,0)	4 (1,9)	1,000
- Anderes kardiovaskuläres Ereignis	0 (0,0)	2 (1,0)	1,000
<b>Krebserkrankung, N (%)</b>			
Anzahl ges.	8 (17,4)	21 (10,0)	0,156
- Stabil	4 (8,7)	9 (4,3)	0,260
- Instabil	4 (8,7)	12 (5,7)	0,500
<b>Mortalität, N (%)</b>	3 (6,5)	16 (7,7)	0,791

**Tabelle 8:** Subgruppenanalyse 1

\* Vergleichsgruppen „Vorhofflimmern während Follow-up“ vs. „kein Vorhofflimmern während Follow-up“

\*\* M = Mittelwert; SD = Standardabweichung (engl. standard deviation)

Zwischen den beiden Vergleichsgruppen in Subgruppenanalyse 1 (**Tabelle 8**) zeigte sich hinsichtlich des Alters ein signifikanter Unterschied. Patient\*innen mit Vorhofflimmern waren im Mittel älter als Patient\*innen ohne Vorhofflimmern (73,5 Jahre vs. 65,5 Jahre;  $p < 0,001$ ).

In Bezug auf die Geschlechterverteilung gab es in beiden Subgruppen mehr Männer als Frauen. Von 46 Patient\*innen mit Vorhofflimmern waren 28 (61 %) und von 209 Patient\*innen ohne Vorhofflimmern waren 115 Personen (55 %) männlich ( $p = 0,470$ ).

Häufigster vaskulärer Risikofaktor war die arterielle Hypertonie sowohl in der Gruppe mit als auch in der Gruppe ohne Vorhofflimmern (83 % vs. 69 %;  $p = 0,063$ ). Unter den Vorerkrankungen konnte lediglich für den Myokardinfarkt eine statistische Differenz erhoben werden (22 % vs. 9 %;  $p = 0,014$ ). Hinsichtlich der restlichen vaskulären Risikofaktoren/ Vorerkrankungen wiesen beide Gruppen vergleichbare Ergebnisse auf und zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p > 0,1$ ).

Die im Rahmen des Follow-ups erhobenen Parameter zeigten keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen beiden Subgruppen. Das häufigste vaskuläre Event während dem Follow-up war der ischämische Hirninfarkt sowohl in der Gruppe mit als auch in der Gruppe ohne Vorhofflimmern (15 % vs. 11 %;  $p = 0,422$ ). In Hinblick auf die restlichen vaskulären Ereignisse in der Nachbeobachtungszeit waren beide Gruppen vergleichbar ( $p > 0,6$ ).

Bezüglich der Mortalität wurden in beiden Gruppen zusammen insgesamt 19 Todesfälle verzeichnet, davon 7 % in der Gruppe mit und 8 % in der Gruppe ohne Vorhofflimmern ( $p = 0,791$ ).

<b>Merkmale</b>	<b>Vorhofflimmern während Follow- up, N = 46</b>	<b>Kein Vorhof- flimmern während Follow- up, N = 209</b>	<b>p - Wert*</b>
<b>Laborparameter</b>			
<b>Median (Min. - Max.)</b>			
- NT-proBNP, pg/ml	602 (16 - 24489)	251 (11 - 48053)	< 0,001
- D-Dimer, mg/l	0,8 (0,3 - 9,4)	0,9 (0 - 25,4)	0,367
- AT III, %	85 (66 - 112)	92 (52 - 117)	0,007
- Leukozyten, G/l	7,8 (5,3 - 16,7)	7,4 (3,7 - 18,1)	0,167
- Hämoglobin, g/dl	12,8 (9,2 - 15,8)	13,6 (8,3 - 18,1)	0,002
- MPV, fl	10,2 (8,6 - 11,7)	10,2 (8,4 - 12,7)	0,901
- Thrombozyten, G/l	190,5 (103 - 504)	217 (87 - 547)	< 0,001
- CRP, mg/l	4,7 (1 - 83)	3,5 (0 - 132)	0,112

- LDL, mg/dl	99,5 (40 - 156)	104 (34 - 227)	0,484
- HbA1c, mmol/mol	38,5 (32 - 70)	37 (26 - 134)	0,151
- CK-MB, U/l	12 (7 - 112)	13 (1 - 75)	0,814
- CK, U/l	92,5 (27 - 1121)	86 (12 - 3449)	0,329
- Myoglobin, ng/ml	45,5 (24,6 - 514,2)	42,4 (21,3 - 2784)	0,118
- LDH, U/l	187,5 (119 - 351)	171 (109 - 811)	0,037
- GGT, U/l	21 (9 - 112)	24 (7 - 509)	0,393
- ALT, U/l	19 (7 - 67)	18 (5 - 86)	0,789
- AST, U/l	23 (13 - 132)	20 (10 - 143)	0,339
- Bilirubin, mg/dl	0,7 (0,1 - 2,1)	0,6 (0,2 - 3,1)	0,490
- Harnstoff, mg/dl	36,5 (20 - 67)	30,5 (12 - 208)	0,003
- eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	71,1 (36,3 - 101,4)	76,1 (33,9 - 135,4)	< 0,001
- NLR	3,3 (0,3 - 17,4)	2,6 (0,7 - 25,7)	0,043
- PLR	119,2 (10,4 - 394)	121,2 (50 - 911,7)	0,742
- FIB-4 Score	2,0 (0,7 - 8,7)	1,5 (0,5 - 7,2)	< 0,001

**Tabelle 9:** Subgruppenanalyse 2

\* Vergleichsgruppen „Vorhofflimmern während Follow-up“ vs. „kein Vorhofflimmern während Follow-up“

Von allen einbezogenen Blutbiomarkern, die in der univariaten Analyse (**Tabelle 9**) eine statistische Signifikanz zeigten, waren die medianen Werte von NT-proBNP (602 vs. 251 pg/ml,  $p < 0,001$ ), LDH (187,5 vs. 171 U/l;  $p = 0,037$ ), Harnstoff (36,5 vs. 30,5 mg/dl;  $p = 0,003$ ), NLR (3,3 vs. 2,6;  $p = 0,043$ ) und FIB-4 (2,0 vs. 1,5;  $p < 0,001$ ) bei Patient\*innen mit Vorhofflimmern höher als bei Patient\*innen ohne Vorhofflimmern während dem Follow-up.

Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich ebenfalls bei den Blutbiomarkern AT-III (85 vs. 92 %;  $p = 0,007$ ), Hämoglobin (12,8 vs. 13,6 g/dl;  $p = 0,002$ ), Thrombozyten (190,5 vs. 217 G/l;  $p < 0,001$ ) und der eGFR (71,1 vs. 76,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). Hierbei waren die medianen Werte jedoch in der Subgruppe ohne Vorhofflimmern während dem Follow-up höher als bei Patient\*innen mit Vorhofflimmern.

## Multivariable Regressionsanalyse

Variablen*	Angepasstes Quotenverhältnis bzw. Odds Ratio (OR)	95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert
<b>Klinische Merkmale</b>			
Alter	1,047	1,019 - 1,076	0,001
Geschlecht	0,786	0,410 - 1,509	0,470
Arterielle Hypertonie	2,144	0,947 - 4,852	0,067
<b>NT-proBNP, pg/ml</b>	<b>2,261</b>	<b>1,351 - 3,783</b>	<b>0,002</b>
Hämoglobin	0,755	0,619 - 0,922	0,006
Thrombozyten	0,993	0,986 - 0,999	0,023
eGFR	0,965	0,942 - 0,989	0,004
FIB-4	1,362	1,065 - 1,741	0,014

*Tabelle 10: Multivariable Regressionsanalyse bei kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen mit Vorhofflimmern während des Follow-ups*

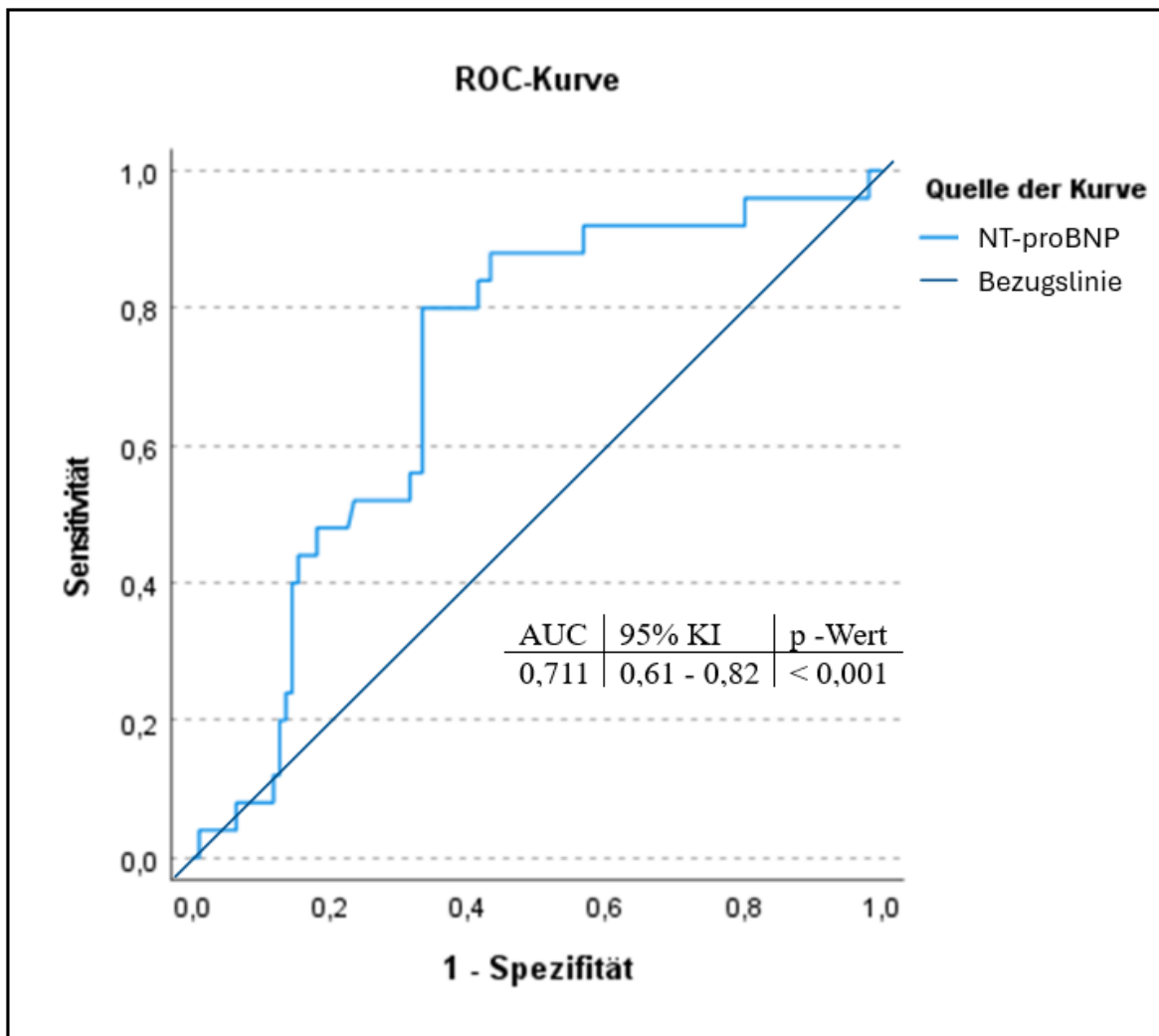
*\*In dieser Analyse wurden alle Variablen einzeln adjustiert.*

In der multivariablen Analyse, die in **Tabelle 10** abgebildet ist, zeigte NT-proBNP im Vergleich zu anderen Blutbiomarkern die höchste Odds Ratio für die Prädiktion von Vorhofflimmern nach stattgehabtem Schlaganfall (adjustierte OR: 2,3; 95 % KI 1,4 - 3,8;  $p = 0,002$ ). Auch die Biomarker Hämoglobin, Thrombozyten, eGFR und FIB-4 wiesen signifikante Assoziationen auf, wobei maximale ORs von ca. 0,8 bis 1,4 erreicht wurden.

## 5.4 ROC-Kurve und ROC-Analyse für NT-proBNP

Die untenstehende **Abbildung 2** zeigt die Receiver-Operating-Characteristic (ROC-) Kurve für NT-proBNP.

Auf der x-Achse wird die 1-Spezifität und auf der y-Achse die Sensitivität abgebildet. Die Diagonale stellt die Bezugslinie dar.



*Abbildung 2: ROC-Kurve für NT-proBNP*

Die Fläche unter der Kurve (engl. „Area under the curve“, AUC) betrug 0,711 (95 % KI: 0,61 - 0,82;  $p < 0,001$ ). Die berechneten Werte werden in **Abbildung 2** unter der Bezugslinie illustriert.

Für die Prädiktion von Vorhofflimmern beim kryptogenen Schlaganfall wurde der optimale Cut-off-Wert von NT-proBNP nach Anwendung des Youden-Index auf 482 pg/ml mit der höchsten kombinierten Sensitivität und Spezifität (80 % und 67 %) und einem negativen prädiktiven Vorhersagewert (engl. negative predictive value, NPV) von 90 % geschätzt. Neben dem optimalen Cut-off-Wert wurden noch zwei weitere Cut-off-Werte für NT-proBNP validiert.

Die empfindlicheren Cut-off-Werte von 263 pg/ml (88 %) und 371 pg/ml (84 %) wiesen hingegen geringere Spezifitäten (beide < 60%) sowie eine reduzierte diagnostische Genauigkeit (engl. Accuracy) auf (siehe **Tabelle 11**).

NT-proBNP bei Aufnahme Cut-off-Werte	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Genauigkeit (%)
≥ 263 pg/ml	88	51	56
≥ 371 pg/ml	84	58	63
≥ 482 pg/ml	80	67	68

*Tabelle 11: Cut-off Werte für NT-proBNP*

## 6 Diskussion

### 6.1 Interpretation der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde bei 46 (18 %) von 255 kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen über einen Follow-up Zeitraum von bis zu fünf Jahren Vorhofflimmern detektiert. Dabei wurde die Identifizierung von Vorhofflimmern bei Patient\*innen nach stattgehabtem Schlaganfall anhand routinemäßig verfügbarer Blutbiomarker untersucht. In Bezug darauf war NT-proBNP der Biomarker mit dem höchsten prädiktiven Wert für Vorhofflimmern. Bei einem Cut-off-Wert von 482 pg/ml hatte NT-proBNP eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 67 %.

NT-proBNP ist ein Peptid, das aus Herzmuskelzellen nach hämodynamischer Belastung der Myokardwand, beispielsweise durch Vorhofflimmern, freigesetzt wird und scheint ein empfindlicher Marker für die Auswahl all jener Patient\*innen mit kryptogenem Schlaganfall zu sein, die bei längerer Herzrhythmusdiagnostik mit hoher Wahrscheinlichkeit Vorhofflimmern aufweisen (69).

Bereits in bisherigen Studien wurde NT-proBNP als potentieller Marker zur Prädiktion von Vorhofflimmern suspekt (58,70). Für die klinische Entscheidungsfindung sind jedoch spezifische Grenzwerte für eine bessere diagnostische und therapeutische Steuerung erforderlich (7,71,72). Diesbezüglich wurden in drei früheren Studien NT-proBNP-Schwellenwerte zur Unterscheidung zwischen Vorhofflimmern-bedingten Schlaganfällen und nicht-kardialen Schlaganfallätiologien in Routinepopulationen mit ischämischen Schlaganfällen entwickelt (7,71,72). Diese Grenzwerte waren jedoch nicht extern validiert und wurden ausschließlich zur Vorhersage von Vorhofflimmern in kleinen Studienkohorten mit unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträumen angewandt (7,71,72).

Die Identifizierung des NT-proBNP Cut-off-Werts von 482 pg/ml war in dieser Arbeit der wertvollste Schwellenwert für neu diagnostiziertes Vorhofflimmern während der Nachbeobachtung (Sensitivität: 80 %; Spezifität: 67 %). Bemerkenswert ist, dass niedrigere Cut-off-Werte zwischen 266 und 360 pg/ml - wie sie in Vorgängerarbeiten publiziert wurden - in unserer Kohorte sehr niedrige Spezifitäten (beide < 60%) aufwiesen (71,72). Dies könnte auf die generell höheren NT-proBNP Werte in unserer Studie im Vergleich zu Vorgängerarbeiten zurückzuführen sein. Während die Analysemethodik von NT-proBNP vergleichbar war, wiesen die Patient\*innenkollektive deutliche Unterschiede auf. So wurden

in unserer Kohorte Patient\*innen unabhängig von ihren Komorbiditäten eingeschlossen, während Vergleichsarbeiten Patient\*innen mit Vorerkrankungen wie z.B. Herzerkrankungen oder schweren Nierenschädigungen, die bekanntermaßen NT-proBNP erhöhen, ausgeschlossen haben (69,71).

Die Inklusion dieser wichtigen Vorerkrankungen bzw. Risikofaktoren in unsere Studie und dadurch die Analyse einer Routine-Stroke-Unit Kohorte sollte die Übertragung unserer Erkenntnisse in die tägliche klinische Praxis erleichtern.

Ein hervorzuhebender Fakt unserer Arbeit ist die frühe Blutentnahme innerhalb von 24 Stunden, die ebenfalls zu den - im Vergleich zu früheren Untersuchungen - hohen NT-proBNP Werten beigetragen haben könnte. So ist bekannt, dass der NT-proBNP-Spiegel in den ersten 48 Stunden nach dem Schlaganfall seinen Höhepunkt erreicht hat und danach deutlich abfällt (73). Diese Überlegungen unterstreichen die Wichtigkeit der speziellen Zeitpunkte der NT-proBNP-Probenentnahme, um reproduzierbare und klinisch nützliche Ergebnisse zu erhalten.

Ein weiterer Vorteil der aktuellen Studie ist die lange Nachbeobachtungszeit, die unsere Ergebnisse hinsichtlich des prädiktiven Werts von NT-proBNP für Schlaganfälle, die durch initial verdecktes Vorhofflimmern bedingt sind, stärkt.

Bei kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen, die einen NT-proBNP-Grenzwert von 482 pg/ml überschreiten, besteht somit die hohe Wahrscheinlichkeit eines zugrundeliegenden Vorhofflimmerns. Hingegen könnten Patient\*innen mit niedrigen NT-proBNP-Spiegeln bei Aufnahme eher mit einer anderen, nicht mit Vorhofflimmern zusammenhängenden Schlaganfallätiologie diagnostiziert werden (< 482 pg/ml; negativer Vorhersagewert: 90 %). Diese Informationen könnten dazu beitragen, dass die diagnostische Steuerung nach stattgehabtem Schlaganfall optimiert und auch die Kosteneffizienz verbessert werden.

Der beschriebene Cut-off-Wert kann daher beispielsweise in der Frühphase im Rahmen des stationären Aufenthaltes hinsichtlich der Selektion von Patient\*innen für ein über die Guideline-Empfehlung hinausgehendes prolongiertes kardiales Rhythmusmonitoring (24 bzw. 72h EKG) sinnvoll sein. Da Vorhofflimmern häufig in der Frühphase erstdetektiert wird, bedarf speziell die Phase während des Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthaltes einer sorgfältigen Überwachung (7,71,72).

Bei fehlender Detektion innerhalb dieses Zeitraums könnte auf Basis von NT-proBNP die Entscheidung hinsichtlich der Auswahl eines kardialen Langzeitmonitorings (z.B. mittels Loop-Recorder) getroffen werden, um durch eine optimierte Selektion die Kosteneffizienz dieser aufwändigen Methoden zu verbessern.

Umgekehrt weisen Patient\*innen mit einem NT-proBNP-Wert  $\leq 482$  pg/ml eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Nichtauftreten von Vorhofflimmern auf. Auch dies sollte bereits in der Frühphase nach stattgehabtem Schlaganfall berücksichtigt werden, da in diesem Fall an andere Ätiologien gedacht werden sollte. Patient\*innen mit kryptogenem Schlaganfall und niedrigen NT-proBNP-Werten verlangen somit nach einer detaillierten Aufarbeitung hinsichtlich alternativer Ätiologien. NT-proBNP kann somit ein Faktor sein, der früh nach einem Schlaganfall die weiterführende Diagnostik steuern kann.

Aufgrund der starken Assoziation mit neu auftretendem Vorhofflimmern, bietet sich NT-proBNP auch als potentieller Biomarker als Basis für sekundärprophylaktische Therapieoptimierungen an (74). So wurde in der ARCADIA-Studie NT-proBNP als Marker für die Einleitung einer oralen Antikoagulation bei Patient\*innen mit ischämischem Schlaganfall unbekannter Ursache verwendet (74). Der NT-proBNP Cut-off-Wert wurde bei 250 pg/ml gewählt; die Ergebnisse der Studie fielen neutral aus (74).

Die Ergebnisse unserer Arbeit deuten darauf hin, dass ein (zu) niedriger Cut-off-Wert die Studienergebnisse beeinflusst und den fehlenden positiven Effekt einer Antikoagulation begünstigt haben könnte. So wiesen vergleichbare NT-proBNP-Werte aus anderen Studien in unserer Kohorte sehr niedrige Spezifitäten ( $< 60$  %) auf (75,76). Basierend auf unseren Daten könnte die Verwendung eines höheren NT-proBNP Cut-off-Werts bei Aufnahme von  $> 482$  pg/ml eine Patient\*innengruppe selektionieren, die von einer direkten oralen Antikoagulation im Vergleich zu einer plättchenhemmenden Therapie profitieren könnte. Dies sollte für künftige Studien mit vergleichbaren Designs berücksichtigt werden.

Neben NT-proBNP haben wir weitere potenziell relevante Blutbiomarker zur Prädiktion von Vorhofflimmern beim kryptogenen Schlaganfall untersucht. Hierbei sind insbesondere Marker der Hyperkoagulabilität (D-Dimer und AT-III) sowie der Fibrosemarker FIB-4 als auch der Entzündungsmarker NLR zu erwähnen.

Rezente Studien ließen vermuten, dass Marker der Hyperkoagulabilität wie D-Dimer und Antithrombin-III das Potenzial haben könnten, NT-proBNP hinsichtlich Vorhofflimmerprädiktion zu ergänzen (77–79). Unsere Studie unterstützt diese Annahme

nicht. So konnten im multivariablen Modell keine der getesteten Marker für Hyperkoagulabilität (D-Dimer, AT-III) einen unabhängigen Prädiktionwert für Vorhofflimmern nachweisen.

Auf Grund der kostenintensiven Untersuchung spezieller Blutbiomarker, die sich in der klinischen Praxis nur schwer anwenden lassen, wurden einfach zugängliche Marker wie NLR und FIB-4 in neueren Studien vorgestellt, die sich aus Routinelabordaten berechnen lassen (80–82). In diesem Zusammenhang wurden nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen und Leberfibrose als Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall in Verbindung gebracht (66). Der FIB-4 Index wurde in Vorgängerarbeiten bereits mit Vorhofflimmern assoziiert (66). Auch unsere Ergebnisse zeigen eine Assoziation sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse (OR: 1,4; 95 % KI: 1,1 - 1,7;  $p = 0,014$ ) zwischen dem Leberfibrose-Marker und Vorhofflimmern bei kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen. Auch wenn der prädiktive Wert unter dem von NT-proBNP liegt, könnte der FIB-4 Index aufgrund seiner einfachen Verfügbarkeit aus günstigen laborchemischen Routineparametern (ALT, AST und Thrombozyten-Anzahl) eine Alternative für die laborchemische Unterstützung der Vorhofflimmerprädiktion darstellen. Weitere Studien sind in diesem Kontext nötig, um die Wertigkeit des FIB-4 Index zu untermauern.

Als dritte wesentliche Kategorie untersuchten wir die Wertigkeit von Akute-Phase-Proteinen sowie Marker für entzündliche Prozesse auf ihre Bedeutung für die Prädiktion von Vorhofflimmern. Obwohl univariable Assoziationen zwischen NLR ( $p = 0,043$ ) und Vorhofflimmern identifiziert werden konnten, waren diese Effekte nach Adjustierung für wichtige Co-Variablen nicht mehr nachweisbar. Der genannte Parameter sowie jene Blutbiomarker (CRP und PLR), die keinen signifikanten Zusammenhang in der univariablen Analyse aufwiesen, scheinen daher unwesentlich für die Vorhofflimmerprädiktion zu sein.

## 6.2 Limitationen

Für die Interpretation der Studienergebnisse sind wesentliche Limitationen auf Grund der retrospektiven Follow-up Auswertung und der vergleichsweise kleinen Kohorte an kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen zu berücksichtigen. Hinsichtlich der Datenerhebung (vaskuläre Ereignisse, Vorhofflimmern, Mortalität, etc.) waren lediglich medizinische Informationen aus öffentlichen steirischen Spitälern, den sogenannten KAGes Krankenhäusern, einsehbar. Alle weiteren Informationen aus Privatkrankenhäusern oder Spitälern aus anderen Bundesländern konnten, ausgenommen sie waren über ELGA abrufbar, nicht erhoben werden.

Darüber hinaus sind bei den Patient\*innen keine weiteren Laboruntersuchungen im Rahmen des Follow-ups durchgeführt worden. Weitere Kontrollen hätten allenfalls wertvolle Informationen über den Verlauf der Blutbiomarker liefern können, da ein möglicher dynamischer Prozess nicht ausreichend mit einer einzigen Messung bei Aufnahme beurteilt werden kann.

Zudem kann ein mögliches Confounding der Ergebnisse im Hinblick auf Unvollständigkeit erhobener Laborparameter nicht ausgeschlossen werden, da insbesondere Hyperkoagulabilitätsmarker (D-Dimer und AT-III) nicht bei allen Patient\*innen beim Aufnahmelabor mitbestimmt wurden.

Ein weiterer Schwachpunkt in dieser Arbeit ist die begrenzte Dauer der Herzrhythmusüberwachung. Dennoch ist der Anteil an neu aufgetretenem Vorhofflimmern während dem Follow-up vergleichbar mit dem Anteil an Vorhofflimmern in der CRYSTAL-AF-Studie, die ein kontinuierliches kardiales Herzrhythmusmonitoring verwendete. Es ist daher davon auszugehen, dass keine hohe Zahl an Patient\*innen mit Vorhofflimmern während dem Follow-up Zeitraum unentdeckt blieb (83,84).

Als nächster Schritt ist eine externe Validierung erforderlich, um den in dieser Arbeit beschriebenen NT-proBNP Cut-off von 482 pg/ml für die Prädiktion von Vorhofflimmern bei kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen zu bestätigen.

### 6.3 Schlussfolgerungen

Unter den zahlreichen routinemäßigen Blutbiomarkern stellt NT-proBNP den wichtigsten Marker für die Prädiktion von Vorhofflimmern bei initial ätiologisch unklarem Schlaganfall dar.

NT-proBNP-Werte  $> 482$  pg/ml deuten auf Vorhofflimmern bei kryptogenen Schlaganfallpatient\*innen hin und können die Auswahl von Patient\*innen für ein verlängertes kardiales Rhythmusmonitoring unterstützen. Patient\*innen mit niedrigen NT-proBNP-Werten hingegen bedürfen einer nochmaligen Reevaluierung hinsichtlich alternativer Schlaganfallursachen.

Betreffend der Sekundärprävention könnte der beschriebene NT-proBNP Cut-off von  $\geq 482$  pg/ml Patient\*innen selektionieren, die von einer direkten oralen Antikoagulation anstatt einer blutplättchenhemmenden Therapie profitieren. Dies sollte Berücksichtigung in künftigen randomisiert-kontrollierten Studien finden.

Unsere Arbeit unterstützt NT-proBNP als einfachen Biomarker, um nach einem Schlaganfall die weiterführende Diagnostik und Therapie zu steuern.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Poeck K, Hacke W. Neurologie. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. 12. Auflage. Springer Berlin Heidelberg; 2006. 181–240 p.
2. Eschenfelder CC, Zeller JA, Stिंगele R. [Stroke: causes and classification]. *Hamostaseologie*. 2006 Nov;26(4):298–308.
3. Saver JL. CLINICAL PRACTICE. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2065–74.
4. Ward K, Vail A, Cameron A, Katan M, Lip GY, Dawson J, et al. Molecular biomarkers predicting newly detected atrial fibrillation after ischaemic stroke or TIA: A systematic review. *Eur Stroke J*. 2023 Mar;8(1):125–31.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–962.
6. Piccini JP, Fonarow GC. Preventing Stroke in Patients With Atrial Fibrillation-A Steep Climb Away From Achieving Peak Performance. *JAMA Cardiol*. 2016 Apr 1;1(1):63–4.
7. Kneihsl M, Gattringer T, Bisping E, Scherr D, Raggam R, Mangge H, et al. Blood Biomarkers of Heart Failure and Hypercoagulation to Identify Atrial Fibrillation-Related Stroke. *Stroke*. 2019 Aug;50(8):2223–6.
8. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064–89.
9. Musuka TD, Wilton SB, Traboulsi M, Hill MD. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. *CMAJ*. 2015 Sep 8;187(12):887–93.
10. Ibeh C, Elkind MS V. Stroke Prevention After Cryptogenic Stroke. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Oct 16;23(12):174.

11. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2276–93.
12. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020 Aug;51(8):2418–27.
13. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016 Dec;45(12 Pt 2):e391–8.
14. ÖGSF. Zahlen und Fakten. 2023.
15. Ringelstein EB, Nabavi DG. Der ischämische Schlaganfall: eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. W. Kohlhammer Verlag.; 2007.
16. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*. 2010 Jun;17(3):197–218.
17. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723–5.
18. Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, Farbood Y, Moghaddam HF. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2017 Jul;38(7):1167–86.
19. Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, Glocker FX. *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag; 2020.
20. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS V. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):472–95.
21. Dawson J, Béjot Y, Christensen LM, De Marchis GM, Dichgans M, Hagberg G, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2022 Sep;7(3):I–II.
22. Bangad A, Abbasi M, de Havenon A. Secondary Ischemic Stroke Prevention. *Neurotherapeutics*. 2023 Apr;20(3):721–31.

23. Sarikaya H, Ferro J, Arnold M. Stroke prevention--medical and lifestyle measures. *Eur Neurol.* 2015;73(3–4):150–7.
24. Esenwa C, Gutierrez J. Secondary stroke prevention: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:437–50.
25. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019 Nov;290:140–205.
26. Campbell BC V, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Oct 10;5(1):70.
27. Mattle H, Mumenthaler M. *Neurologie.* 13. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2012. 103–160 p.
28. Vilela P. Acute stroke differential diagnosis: Stroke mimics. *Eur J Radiol.* 2017 Nov;96:133–44.
29. Moulin S, Leys D. Stroke mimics and chameleons. *Curr Opin Neurol.* 2019 Feb;32(1):54–9.
30. Anathhanam S, Hassan A. Mimics and chameleons in stroke. *Clin Med (Lond).* 2017 Apr;17(2):156–60.
31. Pohl M, Hesszenberger D, Kapus K, Meszaros J, Feher A, Varadi I, et al. Ischemic stroke mimics: A comprehensive review. *J Clin Neurosci.* 2021 Nov;93:174–82.
32. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol.* 2020 Aug;20(4):304–16.
33. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother.* 2014 Mar;60(1):61.
34. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019 Dec;50(12):e344–418.

35. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol.* 2006 Jul;5(7):603–12.
36. Mattle H, Fischer U, Fischer U, Wagner F. *Kurzlehrbuch Neurologie. 5. Auflage.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2021. 170–191 p.
37. Wenger KJ, Hattingen E. [Fast MRI sequences for clarification of acute neurological symptoms]. *Radiologe.* 2020 Mar;60(3):208–15.
38. Peisker T, Koznar B, Stetkarova I, Widimsky P. Acute stroke therapy: A review. *Trends Cardiovasc Med.* 2017 Jan;27(1):59–66.
39. Vilela P, Rowley HA. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *Eur J Radiol.* 2017 Nov;96:162–72.
40. Ringleb P, Bauer G, Purrucker J. [Intravenous thrombolysis of ischemic stroke-Current status]. *Nervenarzt.* 2023 Jun;94(6):551–63.
41. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021 Mar;6(1):I–LXII.
42. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2020 Nov 14;396(10262):1574–84.
43. Alamowitch S, Turc G, Palaiodimou L, Bivard A, Cameron A, De Marchis GM, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2023 Mar;8(1):8–54.
44. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Neurointerv Surg.* 2023 Aug;15(8):e8.
45. Pouget AM, Costa N, Mounié M, Gombault-Datzenko E, Derumeaux H, Pagès A, et al. Mechanical Thrombectomy with Intravenous Thrombolysis versus Thrombolysis Alone for the Treatment of Stroke: A Systematic Review of Economic Evaluations. *J Vasc Interv Radiol.* 2023 Oct;34(10):1749-1759.e2.

46. Hong KS, Ko SB, Lee JS, Yu KH, Rha JH. Endovascular Recanalization Therapy in Acute Ischemic Stroke: Updated Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Stroke*. 2015 Sep;17(3):268–81.
47. Langhorne P, Ramachandra S, Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 23;4(4):CD000197.
48. Cruddas L, Baker DM. Does Modified Rankin Score (mRS) Matter? The Impact of Stroke Severity on Carotid Artery Endarterectomy (CEA) Outcomes. *Ann Vasc Surg*. 2023 Jul;93:351–4.
49. Ludwig M. Schlaganfall. In: *Facharztwissen Angiologie*. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020. 25–39 p.
50. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35–41.
51. Worthmann H, Ernst J, Grosse GM. [What is confirmed in the treatment of ischemic stroke]. *Innere Medizin (Heidelberg, Germany)*. 2023 Dec;64(12):1143–53.
52. Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med*. 2021 Dec;134(12):1457–64.
53. Timsit S. From cryptogenic to ESUS: Toward precision medicine? *Rev Neurol (Paris)*. 2022 Nov;178(9):939–52.
54. Saver JL. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):e26.
55. Diener HC, Easton JD, Hart RG, Kasner S, Kamel H, Ntaios G. Review and update of the concept of embolic stroke of undetermined source. *Nat Rev Neurol*. 2022 Aug;18(8):455–65.
56. Szegedi I, Szapáry L, Csécei P, Csanádi Z, Csiba L. Potential Biological Markers of Atrial Fibrillation: A Chance to Prevent Cryptogenic Stroke. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8153024.
57. Fonseca AC, Coelho P. Update on Biomarkers Associated to Cardioembolic Stroke: A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2021 May 17;11(5).

58. Cameron A, Cheng HK, Lee RP, Doherty D, Hall M, Khashayar P, et al. Biomarkers for Atrial Fibrillation Detection After Stroke: Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021 Nov 2;97(18):e1775–89.
59. Xing LY, Diederichsen SZ, Højberg S, Krieger DW, Graff C, Frikke-Schmidt R, et al. Effects of Atrial Fibrillation Screening According to N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide: A Secondary Analysis of the Randomized LOOP Study. *Circulation*. 2023 Jun 13;147(24):1788–97.
60. Tancin Lambert A, Ratajczak-Tretel B, Al-Ani R, Arntzen K, Bakkejord GK, Bekkeseth HMO, et al. Biomarkers predictive of atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. Insights from the Nordic Atrial Fibrillation and Stroke (NOR-FIB) study. *Eur J Neurol*. 2023 May;30(5):1352–63.
61. Di Castelnuovo A, Veronesi G, Costanzo S, Zeller T, Schnabel RB, de Curtis A, et al. NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) and the Risk of Stroke. *Stroke*. 2019 Mar;50(3):610–7.
62. Singleton MJ, Yuan Y, Dawood FZ, Howard G, Judd SE, Zakai NA, et al. Multiple Blood Biomarkers and Stroke Risk in Atrial Fibrillation: The REGARDS Study. *J Am Heart Assoc*. 2021 Aug 3;10(15):e020157.
63. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019 Sep;4(5):640–54.
64. Zuo K, Yang X. Decreased platelet-to-lymphocyte ratio as predictor of thrombogenesis in nonvalvular atrial fibrillation. *Herz*. 2020 Nov;45(7):684–8.
65. Min K, Kwon S, Cho SY, Choi WJ, Park SU, Jung WS, et al. Atrial Fibrillation is Strongly Associated With the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Acute Ischemic Stroke Patients: A Retrospective Study. *J Clin Lab Anal*. 2017 Mar;31(2).
66. Fandler-Höfler S, Kneihsl M, Stauber RE, Bisping E, Mangge H, Wunsch G, et al. Liver Fibrosis-4 index indicates atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2022 Aug;29(8):2283–8.
67. Justo AS da S, Nóbrega SMA, Silva ALA. Cardiac Blood-Based Biomarkers of Myocardial Stress as Predictors of Atrial Fibrillation Development in Patients With

- Embollic Stroke of Undetermined Source/Cryptogenic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Neurol*. 2024 May;20(3):256–64.
68. Haeusler KG, Tütüncü S, Schnabel RB. Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Aug 8;18(10):66.
  69. Fonseca AC, Matias JS, Pinho e Melo T, Falcão F, Canhão P, Ferro JM. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of cardioembolic stroke. *Int J Stroke*. 2011 Oct;6(5):398–403.
  70. Llombart V, Antolin-Fontes A, Bustamante A, Giralt D, Rost NS, Furie K, et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis. *Stroke*. 2015 May;46(5):1187–95.
  71. Fonseca AC, Brito D, Pinho e Melo T, Geraldes R, Canhão P, Caplan LR, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide shows diagnostic accuracy for detecting atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients. *Int J Stroke*. 2014 Jun;9(4):419–25.
  72. Rodríguez-Yáñez M, Arias-Rivas S, Santamaría-Cadavid M, Sobrino T, Castillo J, Blanco M. High pro-BNP levels predict the occurrence of atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013 Jul 30;81(5):444–7.
  73. Fonseca AC, Matias JS, E Melo TP, Pires C, Geraldes R, Canhão P, et al. Time course of NT-proBNP levels after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2013 Oct;128(4):235–40.
  74. Kamel H, Longstreth WT, Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019 Feb;14(2):207–14.
  75. Escudero-Martínez I, Morales-Caba L, Segura T. Atrial fibrillation and stroke: A review and new insights. *Trends Cardiovasc Med*. 2023 Jan;33(1):23–9.
  76. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006 Feb;27(3):330–7.

77. Isenegger J, Meier N, Lämmle B, Alberio L, Fischer U, Nedeltchev K, et al. D-dimers predict stroke subtype when assessed early. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(1):82–6.
78. Takano K, Yamaguchi T, Kato H, Omae T. Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke. *Stroke*. 1991 Jan;22(1):12–6.
79. You LR, Tang M. The association of high D-dimer level with high risk of ischemic stroke in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Medicine*. 2018 Oct;97(43):e12622.
80. Hatab I, Kneihsl M, Bisping E, Rainer PP, Fandler-Höfler S, Eppinger S, et al. The value of clinical routine blood biomarkers in predicting long-term mortality after stroke. *Eur Stroke J*. 2023 Jun;8(2):532–40.
81. Lu M, Zhang Y, Liu R, He X, Hou B. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio for ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Front Neurol*. 2022 Dec 12;13.
82. Raposeiras-Roubín S, Parada Barcia JA, Lizancos Castro A, Noriega Caro V, Ledo Piñeiro A, González Bermúdez I, et al. Liver fibrosis and outcomes of atrial fibrillation: the FIB-4 index. *Clin Res Cardiol*. 2024 Feb;113(2):313–23.
83. Carrazco C, Golyan D, Kahen M, Black K, Libman RB, Katz JM. Prevalence and Risk Factors for Paroxysmal Atrial Fibrillation and Flutter Detection after Cryptogenic Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Jan;27(1):203–9.
84. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology*. 2016 Jan 19;86(3):261–9.