

Diplomarbeit

**Die prognostische Bedeutung nicht-stenosierender
Plaqueformationen der hirnzuführenden Gefäße bei
Patient*innen mit kryptogenem Schlaganfall**

eingereicht von

Sandra Petsche

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

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

Drⁱⁿ. med. univ. Isra Hatab

Graz, 22.07.2024

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 22.07.2024

Sandra Petsche eh.

Zusammenfassung

Einleitung: Knapp 30% aller ischämischen Schlaganfälle bleiben hinsichtlich ihrer Ätiologie nach der initialen Abklärung unklar (=kryptogen). Die Detektion eindeutiger Ursachen könnte eine gezieltere Sekundärprävention erlauben. In diesem Kontext suszipierten rezent publizierte Studien einen Zusammenhang von nicht-stenosierenden atherosklerotischen Plaqueformationen mit dem Auftreten von kryptogenen Schlaganfällen. Daten hinsichtlich ihres Einflusses auf das Rezidivrisiko sind jedoch rar. Diese Arbeit soll daher atherosklerotische Plaqueformationen <50% bei kryptogenen Schlaganfallpatient*innen analysieren und die Assoziation mit zerebrovaskulären Rezidivereignissen evaluieren.

Methoden: In die Studie wurden jene Patient*innen eingeschlossen, die an einer neurologischen Abteilung der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft m. b. H. (KAGes) im Zeitraum von Februar 2022 bis Juli 2023 aufgrund *eines kryptogenen ischämischen Schlaganfalls* in Behandlung waren. Bei allen Patient*innen wurde im Rahmen der ätiologischen Abklärung eine umfassende sonographische Untersuchung der hirnzuführenden Gefäße durchgeführt, wobei Karotisplaques <50% als „nicht-stenosierend“ gewertet wurden. Eine Risikoplaque wurde durch das Vorhandensein einer An-/Hypoechogenität, einer Ulzeration, einer Neovaskularisierung oder einer mobilen Plaque definiert. Das Follow-Up bestand aus der Erhebung aufgetretener Rezidivschlaganfälle, weiterer zerebrovaskulärer Ereignisse, Vorhofflimmerarhythmien sowie Todesfälle. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einem p-Wert <0,05 definiert.

Resultate: Von 297 Patient*innen (mittleres Alter: 71,4 Jahre; 46,8% Frauen) mit initial kryptogen klassifiziertem ischämischem Schlaganfall bestand bei 151 (50,8%) auf der ipsilateralen Seite des Schlaganfalls eine nicht-stenosierende atherosklerotische Plaqueformation, wobei nur bei insgesamt zehn (3,4%) Patient*innen eine komplizierte Plaqueformation auffiel. Über eine mittlere Follow-Up Dauer von 8,0±4,4 Monaten konnten elf (3,7%) ischämische Rezidivschlaganfälle identifiziert werden. Das Bestehen einer ipsilateralen Plaqueformation war nicht mit einem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse während des Follow-Up Zeitraumes assoziiert (7,9% versus 4,9%; Schlaganfallrezidiv: 5,3% versus 2,1%, jeweils p>0,1).

Diskussion: Bei mehr als der Hälfte aller kryptogenen ischämischen Schlaganfallpatient*innen wurde ipsilateral eine nicht-stenosierende Plaqueformation identifiziert. Die Anzahl an Risikoplaques fiel gering aus. Diese Studie zeigte keinen eindeutigen Anhalt für eine Assoziation zwischen ipsilateralen Plaqueformationen und zerebrovaskulären Rezidivereignissen.

Abstract

Introduction: Approximately 30% of all ischemic strokes remain cryptogenic regarding their etiology after initial work-up. Identifying definitive causes could enable more targeted secondary prevention strategies. Studies have shown an association between non-stenotic atherosclerotic plaques and cryptogenic strokes. However, data on their influence on the risk of recurrence are limited. The aim of this study is to analyse non-stenotic atherosclerotic plaques and evaluate their association with recurrent cerebrovascular events in cryptogenic stroke patients.

Methods: This study included all patients with *cryptogenic ischemic stroke* admitted at a neurological department of Styrian Hospital Corporation (KAGes) from February 2022 to July 2023. Carotid sonographic examination was performed as part of the etiological diagnostic work-up. Carotid plaques with less than 50% stenosis were defined as “non-stenotic”. A complicated plaque was defined by the presence of an- to hypoechoic areas, ulceration, neovascularization, or a mobile plaque component. During follow-up, the occurrence of recurrent strokes, other cerebrovascular events, atrial fibrillation and deaths was assessed. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: Of 297 included patients (mean age: 71.4 years; 46.8% female) with cryptogenic ischemic stroke, 151 (50.8%) had non-stenotic atherosclerotic plaques ipsilateral to the ischemic stroke, with only ten (3.4%) patients having complicated plaques. During the follow-up (mean duration: 8.0 ± 4.4 months) eleven (3.7%) recurrent ischemic strokes were identified. The presence of an ipsilateral plaque was not associated with an increased risk of cerebrovascular events during the follow-up period (7.9% versus 4.9%; recurrent stroke: 5.3% versus 2.1%, each $p > 0.1$).

Discussion: More than half of all cryptogenic ischemic stroke patients had ipsilateral non-stenotic atherosclerotic plaques. This study did not show a clear association between ipsilateral plaques and cerebrovascular recurrent events.

Angaben zu bereits erfolgten Veröffentlichungen

Bisher erfolgten keine Veröffentlichungen.

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	
<i>Zusammenfassung</i>	<i>III</i>
<i>Abstract</i>	<i>V</i>
<i>Angaben zu bereits erfolgten Veröffentlichungen</i>	<i>VI</i>
<i>Glossar und Abkürzungen</i>	<i>IX</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>XI</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>XII</i>
<i>1 Einleitung</i>	<i>1</i>
<i>2 Grundlagen</i>	<i>3</i>
<i>2.1 Der ischämische Schlaganfall</i>	<i>3</i>
2.1.1 Definition	3
2.1.2 Epidemiologie	3
2.1.3 Pathophysiologie	4
2.1.4 Risikofaktoren	5
2.1.5 Symptomatik	6
2.1.6 Primärdiagnostik und Rekanalisationstherapie	9
2.1.7 Ätiologie und Sekundärprophylaxe	10
2.1.8 Der kryptogene Schlaganfall	13
<i>2.2 Nicht-stenosierende atherosklerotische Plaqueformationen</i>	<i>16</i>
2.2.1 Definition	16
2.2.2 Epidemiologie	16
2.2.3 Ätiologie und Pathophysiologie	16
2.2.4 Morphologische Einteilung atherosklerotischer Plaqueformationen	17
2.2.5 Verfahren der Plaquebildung	19
<i>2.3 Zielsetzung</i>	<i>22</i>
<i>3 Material und Methoden</i>	<i>23</i>
<i>3.1 Studiendesign und Datenerhebung</i>	<i>23</i>
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	24
3.1.2 Erhobene Daten	24
3.1.3 Follow-Up	25
3.1.4 Datendokumentation	26
<i>3.2 Statistische Analyse</i>	<i>27</i>
<i>4 Ergebnisse</i>	<i>28</i>
<i>4.1 Eigenschaften des Studienkollektivs</i>	<i>28</i>
4.1.1 Demographie, Schlaganfallschwere und Behandlung	28
4.1.2 Ergebnisse der sonographischen Untersuchung bei Baseline	30

4.2 Follow-Up	31
4.2.1 Ereignisse während des Follow-Ups	31
4.2.2 Ätiologien der Rezidivschlaganfälle	33
4.3 Subgruppenanalyse	34
4.3.1 Vorhandene ipsilaterale Plaque vs. fehlende ipsilaterale Plaque	34
5 Diskussion	37
Literaturverzeichnis	42

Glossar und Abkürzungen

¹⁸ FDG	¹⁸ Fluordesoxyglukose
ABCDE-Schema.....	<i>Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure, Environment</i>
ACC	<i>Arteria carotis communis</i>
ACI	<i>Arteria carotis interna</i>
AF	<i>Atrial Fibrillation</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
A-S-C-O	<i>Atherosclerosis, small vessel disease, cardiac source, other cause</i>
CAPIAS	<i>Carotid Plaque Imaging in Acute Stroke</i>
CRYSTAL AF.....	<i>Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation</i>
CSS.....	<i>Causative Classification of Stroke System</i>
CT.....	<i>Computertomographie</i>
CTA	<i>Computertomographische Angiographie</i>
DALY	<i>Disability-adjusted life years</i>
ECST	<i>European Carotid Surgery Trial</i>
EKG	<i>Elektrokardiogramm</i>
ESUS	<i>Embolic strokes of undetermined source</i>
FAST-Test	<i>Face-Arm-Speech-Time Test</i>
IBM SPSS Statistics	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
IHIS	<i>Intraplaque high intensity sign</i>
KAGes	<i>Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m. b. H.</i>
KI.....	<i>Konfidenzintervall</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MRA.....	<i>Magnetresonanz-Angiographie</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NASCET.....	<i>North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial</i>

NAVIGATE *New Approach Rivaroxaban Inhibition of Factor Xa in a Global Trial Versus ASA to Prevent Embolism*

NIHSS.....*National Institutes of Health Stroke Scale*

NOAK.....*Neue orale Antikoagulanzen*

NT-pro-BNP*N-terminal-pro-brain natriuretic peptide*

openMEDOCS..... *Medical documentation and communications system*

OR..... *Odds Ratio*

PET *Positronen-Emissions-Tomographie*

SPIDER-AF*Stroke Prevention by Increasing Detection Rates of Atrial Fibrillation*

TIA *Transiente ischämische Attacke*

TOAST*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*

VHFA*Vorhofflimmerarrhythmie*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikoplaques	20
Abbildung 2: Flowchart der Studienkohorte	28
Abbildung 3: NIHSS zum Aufnahmezeitpunkt.....	29
Abbildung 4: Zeitdauer zwischen dem Aufnahmedatum und dem detektierten Event in Monaten während des Follow-Ups.....	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	8
Tabelle 2: American Heart Association (AHA-) Klassifikation	18
Tabelle 3: Erhobene Parameter bei Baseline	25
Tabelle 4: Erhobene Follow-Up Parameter	26
Tabelle 5: Demographie, Schlaganfallschwere und Behandlung bei Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall unklarer Genese	30
Tabelle 6: Charakterisierung der Risikoplaques.....	30
Tabelle 7: Aufgetretene Ereignisse während des Follow-Up Zeitraumes.....	32
Tabelle 8: Baseline und Ereignisse während des Follow-Ups bei ischämischem Schlaganfall in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer ipsilateralen Plaque.....	36

1 Einleitung

Der Schlaganfall ist die zweithäufigste Todesursache weltweit und ist darüber hinaus maßgeblich an der Entstehung bleibender körperlicher sowie kognitiver Defizite beteiligt.^{1,2}

Aufgrund stetiger Fortschritte in den Bereichen der Prävention, der Diagnostik und der Therapie von Schlaganfällen konnte es in den letzten Jahrzehnten zu einer deutlichen Reduktion der Mortalitätsrate sowie einer Verbesserung der Prognose nach Schlaganfällen kommen.^{1,3,4} Insbesondere die Etablierung von Stroke Units - flächendeckend verfügbaren neurologischen Überwachungsstationen, bestehend aus einem multidisziplinären spezialisierten Team - ist wesentlich dafür zu verantworten.⁵⁻⁷

Immanent ist zudem die Identifikation der Schlaganfallätiologie, da basierend darauf die Sekundärprophylaxe gewählt wird, die wesentlich das weitere Management und somit die Prognose beeinflusst.⁸

Bei rund einem Drittel aller Schlaganfallpatient*innen kann jedoch trotz intensiver diagnostischer Abklärung keine eindeutige Ätiologie identifiziert werden. Diese werden als kryptogen bezeichnet.⁹ Laut derzeitigen Klassifikationen werden atherosklerotische Plaqueformationen der Karotiden erst ab einem Stenosegrad von mindestens 50% als eindeutige Ursache eines ischämischen Schlaganfalls angesehen.⁸ Jedoch zeigten schon Koronarstudien, dass der Stenosegrad allein nicht für eine athero-embolische Risikoabschätzung atherosklerotischer Plaqueformationen ausreicht.¹⁰ Demnach konnten mehrere Studien mit vorwiegend kleinen Kohorten nicht-stenosierende Plaqueformationen der hirnvorsorgenden Gefäße mit einem Schlaganfall unklarer Genese assoziieren.¹¹⁻¹⁵ Nicht-stenosierende Plaqueformationen wurden dabei signifikant häufiger auf der ipsilateralen Seite des Schlaganfalls detektiert als auf der kontralateralen.¹¹⁻¹⁵ Man geht davon aus, dass insbesondere komplizierte Plaqueformationen im Rahmen einer arterio-arteriellen Embolie einen Verschluss intrakranieller Gefäße verursachen.¹⁶⁻¹⁹ Dieses Erkenntnis macht komplizierte Plaqueformationen mit einem Stenosegrad unter 50% zu einem mutmaßlich unterschätzten Risikofaktor für zerebrovaskuläre Ereignisse.¹⁶⁻¹⁹ Weitere größere Studien sind jedoch notwendig, um den Zusammenhang zu untermauern und die Bedeutung spezifischer Plaquefeatures mit potentieller Auswirkung auf sekundärprophylaktische Regimes zu evaluieren.¹⁶⁻¹⁹

Ziele dieser Studie sind daher die Analyse der Plaquefeatures der Karotiden und deren Assoziation mit kryptogenen Schlaganfällen. Weiters soll der Einfluss unterschiedlicher Plaquefeatures auf die Prognose nach Schlaganfällen und zerebrovaskuläre Rezidivereignisse evaluiert werden.

2 Grundlagen

2.1 Der ischämische Schlaganfall

2.1.1 Definition

Der Schlaganfall bezeichnet ein akut auftretendes neurologisches Defizit auf Grund einer fokalen Schädigung verursacht durch eine Minderdurchblutung (Ischämie) oder einer Blutung (Hämorrhagie) im zentralen Nervensystem.²⁰ Der ischämische Schlaganfall ist dabei mit einem Anteil von 85% deutlich häufiger als der hämorrhagische Schlaganfall (15%).²¹

Davon abzugrenzen ist die transiente ischämische Attacke (TIA).^{20,22,23} Darunter versteht man eine akut einsetzende neurologische Dysfunktion durch eine reversible Durchblutungsstörung des Gehirns.^{20,22,23} Die klinische Symptomatik dauert in der Regel unter einer Stunde an und bildet sich spätestens innerhalb von 24 Stunden wieder zurück.^{20,22,23} Auch ist in der Bildgebung kein Hinweis auf einen Infarkt nachweisbar. Betroffene Patient*innen weisen jedoch ein stark erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall auf und müssen daher zeitnah abgeklärt werden.^{20,22,23}

2.1.2 Epidemiologie

Der Schlaganfall zählt zu den drei häufigsten Todesursachen weltweit.¹ Außerdem ist er hauptverantwortlich für die Entwicklung von Demenz und bleibender Behinderung im Erwachsenenalter.^{1,2} Die wirtschaftliche Belastung aufgrund von Schlaganfällen betrug im Jahr 2017 in Europa etwa 60 Milliarden Euro.²⁴

Jährlich erleiden etwa 19.000 Personen in Österreich einen Schlaganfall.²⁵ Männer sind generell um circa 33% häufiger von Schlaganfällen betroffen als Frauen.²⁶ Mit steigendem Alter zeigt sich jedoch eine Abnahme des geschlechterspezifischen Unterschieds.²⁶ So sind Männer im Alter von 65 bis 74 Jahren um den Faktor 1,43 häufiger von Schlaganfällen betroffen als Frauen.²⁶ Im Alter von 75 bis 84 Jahren zeigt sich jedoch ein weniger starker Unterschied auf den Faktor 1,21.²⁶

Im Rahmen der Studie „The Global Burden of Disease“ wurden Daten aus 204 Ländern über die Jahre 1990 bis 2019 gesammelt und analysiert.¹ Es zeigte sich ein Anstieg der absoluten Anzahl an Schlaganfällen, der Todesfälle sowie der behinderungsbereinigten Lebensjahre (DALY = Disability-adjusted life years) als Folge eines Schlaganfalls.¹ Laut Statistiken kann

mit einer weiteren Zunahme gerechnet werden.¹ Als Ursache hierfür können die steigende Lebenserwartung, das Bevölkerungswachstum sowie die Zunahme an Risikofaktoren gesehen werden.^{1,27}

Parallel dazu kam es aber auch zu einem Anstieg der Anzahl der Überlebenden nach einem erlittenen Schlaganfall und auch die Mortalitätsrate konnte gesenkt werden.²⁷ So kam es von 1990 bis 2019 zu einer Reduktion der Mortalitätsrate um rund 36%.¹

Eine der wichtigsten Säulen der Schlaganfalltherapie stellt die Einrichtung sogenannter Stroke Units dar, aufgrund derer die Mortalität und der Behinderungsgrad um 20 bis 30%, unabhängig der Altersgruppe, des Schweregrads und des Schlaganfallssubtyps, gesenkt werden konnte.^{5,6} Stroke Units oder Schlaganfallüberwachungsstationen bezeichnen spezialisierte Einrichtungen mit einem multidisziplinären Team aus dem ärztlichen, pflegerischen und therapeutischen Bereich.⁷ Ziel ist die bestmögliche Behandlung von Schlaganfallpatient*innen durch ein Monitoring und die Behandlung auftretender Komplikationen, durch eine rasche ätiologische Abklärung und eine zielgerichtete Sekundärprophylaxe sowie durch eine frühzeitige Mobilisierung.⁷

2.1.3 Pathophysiologie

Das Gehirn ist auf eine permanente Durchblutung und damit auf eine kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff und Glukose zur Aufrechterhaltung der Membrangradienten angewiesen.^{28,29} Kommt es, typischerweise aufgrund eines arteriellen Verschlusses, zu einer Reduktion des zerebralen Blutflusses, wird innerhalb von Minuten eine komplexe ischämische Kaskade aktiviert.^{28,29} Nach fünf bis zehn Minuten folgen zellulärer Schaden und zellulärer Tod. Es kommt zur Ausbildung eines Infarktkerns im Ort der stärksten Blutungsreduktion sowie einer um die zentrale Nekrosezone liegende Penumbra.^{28,29} Unter Penumbra versteht man potenziell überlebensfähiges Gewebe, das über Kollateralgefäße noch mit genügend Blut versorgt wird, aber ein erhöhtes Risiko aufweist, ebenfalls zu infarzieren.^{28,29} Das Ausmaß der Schädigung ist dabei abhängig vom Schweregrad, der Dauer sowie der Lokalisation der Minderdurchblutung.^{28,29}

Die Substrate Sauerstoff und Glukose sind essenziell für die Synthese von Energie in Form von Adenosintriphosphat.^{28,29} Unterschreitet die zerebrale Durchblutung einen spezifischen Schwellenwert (18-20ml/100g/min), kommt es durch den Energiemangel in weiterer Folge

zu mitochondrialer Dysfunktion, zur Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter wie Glutamat und zu Elektrolytstörungen.^{28,29} Intrazellulär steigt die Konzentration von Natrium, Calcium und Chlorid an, was durch den osmotischen Effekt mit einem Flüssigkeitsshift einhergeht und letztendlich zur Entwicklung eines zytotoxischen Ödems führt.^{28,29}

Im weiteren Verlauf kommt es zur Akkumulation freier Radikale, die unter anderem eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke verursachen, was zur Entstehung eines vasogenen Ödems führen kann.^{28,29} Das Hirnödem verschlimmert das Outcome nach einem Schlaganfall, da es durch den volumetrischen Effekt zu einer lokalen Kompression, zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks und folglich zu einer Einklemmung (Herniation) von Teilen des Gehirns kommen kann.^{28,29} Der Grad der Hirnschwellung ist dabei direkt proportional zur Infarktgröße.^{28,29}

2.1.4 Risikofaktoren

Die INTERSTROKE Studie ist eine standardisierte internationale Fall-Kontroll-Studie, die die Assoziation unterschiedlicher Risikofaktoren mit dem Auftreten eines Schlaganfalls untersuchte.³⁰ Dabei wurden zehn potenziell modifizierbare Risikofaktoren identifiziert, die mit etwa 90% aller Schlaganfälle in 32 Ländern in Verbindung stehen.³⁰

Aus den Studienergebnissen geht hervor, dass die arterielle Hypertonie, definiert als eine vorbekannte Hypertonie oder als ein Blutdruckwert über 140/90mmHg, der stärkste Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall ist.³⁰ Im Rahmen einer adäquaten antihypertensiven Therapie kann durch eine Reduktion des systolischen Wertes um 10mmHg das Schlaganfallrisiko um circa ein Drittel gesenkt werden.^{31,32} Laut derzeitigen Leitlinien liegt der Zielblutdruckwert bei unter 130/80mmHg, wobei keine spezielle Empfehlung bezüglich der Wirkstoffgruppe angegeben wird.³³

Dyslipidämien und der Diabetes mellitus sind wesentlich am Pathomechanismus zerebro- und kardiovaskulärer Erkrankungen beteiligt und zählen daher zu denjenigen Risikofaktoren, die durch effektive Medikamente gut einstellbar und therapierbar sind.^{30,33,34}

Weitere schlaganfallassoziierte Risikofaktoren inkludieren kardiale Vorerkrankungen wie eine Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA), Klappenerkrankungen oder ein rezenter Myokardinfarkt.³⁰

Die INTERSTROKE Studie untermauert zudem die Wichtigkeit eines gesunden Lebensstils.³⁰ So gelten der Nikotinabusus, der Alkoholkonsum, der Bewegungsmangel, die ungesunde Ernährung sowie die abdominelle Adipositas, gemessen durch das Taille-Hüft-Verhältnis, allesamt als bedeutende Risikofaktoren, die durch eine Lebensstiländerung potenziell reversibel sind.³⁰ Eine nicht unwesentliche Rolle spielen zudem psychosoziale Faktoren wie Depressionen und Stress.³⁰

Demnach wird eine mediterrane Ernährung in Kombination mit regelmäßiger körperlicher Aktivität, moderatem Alkoholkonsum und Nikotinabstinenz sowohl zur Primär-, als auch Sekundärprophylaxe empfohlen, um das Risiko für Schlaganfälle und für kardiovaskuläre Erkrankungen im Allgemeinen zu senken.³⁵⁻³⁷

2.1.5 Symptomatik

Die klinische Manifestation eines Schlaganfalls ist abhängig vom betroffenen Gefäß und der Lokalisation, was eine hohe Variabilität der Symptomatik nach sich zieht.³⁸⁻⁴¹ Die typische Symptomatik des ischämischen Schlaganfalls ist gekennzeichnet durch einen abrupten Beginn, einseitige motorische oder sensible Ausfälle, Sprech- oder Sprachstörungen sowie einer zentralen Fazialisparese.³⁸⁻⁴¹ Häufig sind außerdem Sehstörungen oder Gleichgewichtsstörungen.³⁸⁻⁴¹ Jedoch präsentiert sich auch ein beträchtlicher Anteil der Schlaganfallpatient*innen nur mit unspezifischen Symptomen wie Schwindel, Nausea, Emesis, Kopfschmerzen oder Vigilanzstörungen.³⁸⁻⁴¹ Ein symptomorientierter klinisch-neurologischer Status und eine adäquate Bildgebung sind hier von großer Bedeutung, um Fehldiagnosen zu vermeiden.³⁸⁻⁴¹

Aktuelle Leitlinien empfehlen zur Beurteilung des Schweregrads der neurologischen Ausfallssymptomatik ein standardisiertes Vorgehen mittels der „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS, **Tabelle 1**).^{42,43} Die Skala eignet sich zur Quantifizierung der Symptomatik in der Akutphase und zur Dokumentation im weiteren Verlauf und ist somit von diagnostischer und prognostischer Bedeutung.^{42,43} Dabei ist eine maximale Punktzahl von 42 zu erreichen, wobei gilt, je höher der Wert, desto größer das neurologische Defizit.^{42,43}

Differentialdiagnostisch muss auch an „Stroke Mimics“ gedacht werden, die in ihrer klinischen Präsentation einen Schlaganfall imitieren können.³⁸⁻⁴⁰ Zu den häufigsten zählen

epileptische Anfälle, die Hypoglykämie, eine Migräneaura oder subakute intrazerebrale Erkrankungen wie Hirntumore oder Enzephalitiden.³⁸⁻⁴⁰ Die Differenzierung erfolgt mit Hilfe der Anamnese, der klinischen Präsentation und den diagnostischen Befunden aus dem Labor und der Magnetresonanztomographie (MRT).³⁸⁻⁴⁰

Item	Parameter	Punkte				
		0	1	2	3	4
1a	Vigilanz	wach	somnolent	soporös	komatös	
1b	Orientierung	beantwortet zwei Fragen richtig	nur eine	keine		
1c	Befolgung von Aufforderungen	befolgt zwei Aufforderungen	nur eine	keine		
2	Okulomotorik	normal	partielle Blickparese	komplette Blickparese		
3	Gesichtsfeld	unauffällig	partielle Hemianopsie	komplette Hemianopsie	blind	
4	Fazialisparese	keine	diskret	partiell	komplett	
5a	Motorik – linker Arm	kein Absinken	Absinken (im Verlauf von 10s)	kein Halten gegen die Schwerkraft	kein Heben gegen die Schwerkraft	keine Bewegung
5b	Motorik – rechter Arm	kein Absinken	Absinken (im Verlauf von 10s)	kein Halten gegen die Schwerkraft	kein Heben gegen die Schwerkraft	keine Bewegung
6a	Motorik – linkes Bein	kein Absinken	Absinken (im Verlauf von 10s)	kein Halten gegen die Schwerkraft	kein Heben gegen die Schwerkraft	keine Bewegung
6b	Motorik – rechtes Bein	kein Absinken	Absinken (im Verlauf von 10s)	kein Halten gegen die Schwerkraft	kein Heben gegen die Schwerkraft	keine Bewegung
7	Ataxie der Extremitäten	keine	in einer Extremität	in zwei Extremitäten		
8	Sensibilität	normal	leichter bis mittelschwerer Verlust	schwerer bis vollständiger Verlust		
9	Aphasie	keine	leicht bis mittelschwer	schwer	Stumme, globale Aphasie	
10	Dysarthrie	keine	leicht bis mittelschwer	schwer		
11	Neglect	keiner	partiell	komplett		

Tabelle 1: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)⁴³

2.1.6 Primärdiagnostik und Rekanalisationstherapie

Der ischämische Schlaganfall gilt als vaskulärer Notfall und ist daher nach dem Konzept „time is brain“ zeitkritisch zu behandeln.⁴⁴ In jeder Stunde, in der keine Behandlung erfolgt, gehen 120 Millionen Neurone irreversibel zu Grunde, was einem physiologischen Altersprozess von 3,6 Jahren innerhalb einer einzigen Stunde entspricht, wobei die durchschnittliche Dauer eines Schlaganfalls etwa zehn Stunden beträgt.⁴⁴

In der Präklinik hat sich die Anwendung des „Face-Arm-Speech-Tests“ (FAST-Test) etabliert, um bei akut aufgetretenen neurologischen Symptomen auf einen Schlaganfall zu screenen.⁴² Im Jahre 2017 wurde ein Artikel veröffentlicht, aus dem hervorging, dass 14% der Schlaganfälle durch das FAST-Schema nicht als solche identifiziert worden wären, mehrheitlich jene aus dem posterioren Stromgebiet.⁴⁵ Eine Erweiterung auf das BE-FAST-Schema (E=Eyes, B=Balance) führte zu einer Reduktion der initial nicht erkannten Schlaganfälle.⁴⁵

Mit Hilfe dieses auch von Laien anwendbaren Schemas können Schlaganfälle mit einer hohen Wahrscheinlichkeit identifiziert und die Rettungskette in Gang gesetzt werden.^{46,47} Alle Patient*innen mit Verdacht auf einen akuten Schlaganfall werden so zeitnah wie möglich auf eine Stroke Unit transferiert, wo innerhalb der ersten zehn Minuten nach Aufnahme die Akutdiagnostik erfolgt.^{42,46,48,49} Dies inkludiert ein Vorgehen nach dem ABCDE-Schema (A=Airway, B=Breathing, C=Circulation, D=Disability, E=Exposure, Environment) inklusive Erhebung der Vitalparameter und eine rasche symptomorientierte Anamneseerhebung, wobei hier vor allem nach dem Beginn der Symptomatik oder „last time seen well“, den Vormedikamenten und Vorerkrankungen gefragt wird.^{42,46,48,49} Danach erfolgt ein symptomorientierter klinisch-neurologischer Status mit Ermittlung des Schweregrads nach der NIHSS.^{42,46,48,49} Außerdem wird eine Laboruntersuchung mit Messung des Glukosewerts und der Gerinnungsparameter sowie eine elektrokardiographische Untersuchung durchgeführt.^{42,46,48,49} Unmittelbar darauf erfolgt je nach Verfügbarkeit eine zerebrale Bildgebung mittels Computertomographie (CT) oder MRT inklusive einer Gefäßdarstellung (Angiographie).^{42,46,48,49}

Anhand der diagnostischen Befunde, der Dauer sowie des Schweregrads der Symptomatik wird die optimale Therapie gewählt, die auf eine rasche Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes abzielt.^{42,46,48,49} Grundsätzlich stehen dafür zwei Optionen zur Verfügung. Liegt ein relevantes Defizit vor und befindet man sich innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden

nach Symptombeginn, ist nach Ausschluss von Kontraindikationen die intravenöse Thrombolyse mit dem gewebespezifischen Plasminogenaktivators Alteplase indiziert, das eine Auflösung der Blutgerinnsel bewirkt.^{42,46,48,49} Das neuere Fibrinolytikum Tenecteplase kann laut Studien als gleichwertige Alternative betrachtet werden.⁵⁰⁻⁵² Die zweite Option stellt die mechanische Thrombektomie dar, wobei hier das Zeitfenster mit sechs Stunden nach Symptombeginn weiter definiert ist.^{42,46,48,49} Von dieser Option profitieren jene Patient*innen, bei denen ein proximaler Großgefäßverschluss vorliegt.^{42,46,48,49} Bei beiden Optionen kann jedoch bei überschrittenem oder unklarem Zeitfenster mit Hilfe einer speziellen Bildgebung und Nachweis potentiell rettbarer Hirngewebes in Einzelfällen noch eine Therapie erfolgen.^{42,46,48,49}

2.1.7 Ätiologie und Sekundärprophylaxe

Nach der Akuttherapie folgt ein diagnostisches Work-Up, um die Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls zu identifizieren und um das Rezidivrisiko, das vor allem in den ersten Monaten nach einem ischämischen Schlaganfall deutlich erhöht ist, im Rahmen einer zielgerichteten Sekundärprophylaxe zu senken (nach drei Monaten 3,1% [95% Konfidenzintervall (KI), 2,5-3,7]).^{8,53} Rezidivschlaganfälle sind, verglichen mit einem Erstereignis, mit einer gesteigerten Morbidität und Mortalität sowie mit höheren Kosten für das Gesundheitswesen verbunden.⁵⁴

Das meistverbreitete System zur Klassifikation des ischämischen Schlaganfalls ist die im Jahre 1993 erstellte „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST) Klassifikation.⁸ Man unterscheidet fünf Kategorien: (1) Makroangiopathie, (2) kardiale Embolie, (3) Mikroangiopathie, (4) Schlaganfall anderer bestimmter Ursachen und (5) Schlaganfall unbekannter Ursache.⁸ Die Zuteilung zu einer Untergruppe erfolgt anhand der klinischen Präsentation und anhand von Untersuchungsbefunden, die im Rahmen einer zerebralen Bildgebung (CT oder MRT), einer kardialen Abklärung (Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiographie), einer neurovaskulären Untersuchung (Duplexsonographie, CT-/MR-Angiographie) und einer Laboruntersuchung erhoben werden.⁸

(1) Makroangiopathie:

Ursächlich für eine Makroangiopathie sind meistens atherosklerotisch bedingte Veränderungen größerer hirnversorgender Gefäße (Arteria carotis communis/interna, Arteria cerebri anterior/media/posterior, Arteria vertebralis, Arteria basilaris).⁸ Dabei führt

einerseits eine Lumeneinengung zu einer Reduktion der zerebralen Perfusion. Ein weiterer Pathomechanismus ist andererseits die Entstehung eines lokalen Thrombus durch eine atherosklerotische Plaqueruptur und ein damit einhergehender Verschluss lokaler oder weiter distal gelegener Gefäße durch eine arterio-arterielle Embolie.⁵⁵ Voraussetzung für die Klassifizierung als Makroangiopathie ist dabei ein Stenosegrad von mindestens 50%.⁸

Die klinische Symptomatik folgt meistens einer TIA und ist abhängig vom betroffenen Gefäß und der dadurch versorgten Strukturen (Großhirnhemisphären, Zerebellum, Hirnstamm).⁸ In der zerebralen Bildgebung sind kortikale, zerebelläre oder subkortikale Läsionen mit einem Durchmesser von mindestens 15mm typisch.⁸

Die Identifikation einer symptomatischen extrakraniellen Stenose, vor allem der Arteria carotis interna, ist essenziell für das weitere therapeutische Vorgehen und bestimmt damit die Prognose der Patient*innen.⁵⁶ Die interventionellen therapeutischen Möglichkeiten bestehen aus einer offenen chirurgischen Therapie (Karotisendarterektomie) oder einer minimal invasiven Intervention mittels Karotis-Stenting und erfolgt im besten Fall innerhalb von zwei Wochen nach einem ischämischen Schlaganfall oder einer TIA.⁵⁶

Alternativ erfolgt als konservative Therapie eine Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder Ticagrelor.³³ Bei leichtem Schlaganfall (NIHSS Score ≤ 4) oder nach einer Hochrisiko-TIA hat sich laut randomisiert-kontrollierten Studien die kurzzeitige Anwendung einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung als wirksam erwiesen und wird daher innerhalb der ersten drei bis vier Wochen empfohlen.^{34,57-59} Bei einer symptomatischen Makroangiopathie erfolgt die duale Thrombozytenaggregationshemmung hingegen für eine Zeitdauer von drei Monaten, gefolgt von einer anschließenden Monotherapie.^{33,34}

(2) Kardiale Embolie

Unterschiedliche kardiale Pathologien sind verantwortlich für die Entstehung intrakardialer Thromben, die über den Blutstrom weitertransportiert werden und intrakraniell einen Gefäßverschluss verursachen.^{9,60} Die häufigste Ursache mit etwa 90% ist dabei die VHFA, bei der es aufgrund von Arrhythmien zu einer Stase des Blutes kommt, was die Entstehung von lokalen Thromben begünstigt.^{9,60} Weitere Risikofaktoren für kardiogene Embolien sind Wandbewegungsstörungen, die bei einer Herzinsuffizienz oder nach Myokardinfarkten auftreten können.^{9,60} Eine weitere Ursache stellt das Persistierende Foramen ovale dar, das

bei etwa 25% der Bevölkerung auftritt und vor allem beim juvenilen Schlaganfall von Bedeutung ist.^{9,60} Durch den damit einhergehenden Rechts-Links-Shunt kann es zu einem Übertritt von Thromben vom venösen zum arteriellen System kommen (paradoxe Embolie), die in weiterer Folge einen zerebrovaskulären Verschluss bewirken.^{9,60} Weitere Ursachen inkludieren Herztumore, Klappenerkrankungen oder eine infektiöse Endokarditis.^{9,60}

Die zerebrale Bildgebung zeigt multiple Läsionen in mehreren vaskulären Versorgungsgebieten, oftmals auch bilateral.⁶¹

Die geeignete sekundärprophylaktische Therapie für kardioembolische Schlaganfälle aufgrund einer VHFA besteht aus einer oralen Antikoagulation mittels DOAK (Direkte orale Antikoagulantien) und wirken als Faktor-Xa-Inhibitoren oder direkte Thrombin-Inhibitoren).^{60,62}

(3) Mikroangiopathie

Eine weitere Ursache sind Mikroangiopathien oder lakunäre Schlaganfälle, die kleine subkortikale Infarkte (<20mm) im Versorgungsgebiet penetrierender Hirnarterien verursachen.^{8,9,63,64} Man unterscheidet fünf klassische lakunäre Syndrome, wobei das Auftreten von kortikalen Symptomen wie Aphasie oder Neglect hierbei einen Ausschlussgrund darstellt.^{8,9,63,64} Zu den assoziierten Risikofaktoren zählen der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertension. Unterstützende bildgebende Befunde sind chronische lakunäre Infarkte, Marklagerhyperintensitäten oder Mikroblutungen in typischen Lokalisationen wie Stammganglien, Thalamus oder Hirnstamm.^{8,9,63,64}

Die Therapie besteht, neben einer Optimierung vaskulärer Risikofaktoren, vorwiegend aus einer Thrombozytenfunktionshemmung.³⁴

(4) Schlaganfall anderer bestimmter Ursachen

Diese Untergruppe inkludiert seltene Ursachen wie Dissektionen, Vaskulitiden oder Erkrankungen, die mit einer Hyperkoagulabilität und daher mit einer erhöhten Thromboseneigung einhergehen wie Malignome oder hämatologische Erkrankungen.^{8,9}

(5) Schlaganfall unbekannter Ursache

Rund ein Drittel aller ischämischen Schlaganfälle kann trotz intensiver diagnostischer Abklärung keiner eindeutigen Ätiologie zugeteilt werden und wird daher als kryptogen

bezeichnet.⁹ Zu dieser Gruppe gehören auch Schlaganfälle, bei denen mehr als eine potenzielle Ursache in Frage kommt oder kein vollständiges Work-Up durchgeführt wurde.⁸

2.1.8 Der kryptogene Schlaganfall

Insbesondere das Schlaganfallrezidivrisiko ist bei Schlaganfällen unklarer Ursache gegenüber jenen mit einer eindeutigen Ätiologie signifikant erhöht, was darauf zurückgeführt werden kann, dass die Sekundärprophylaxe, die wesentlich die Prognose der Patient*innen bestimmt, auf der Ätiologie basiert (Frauen: 22,3% [95% KI, 17,8-26,6]; Männer: 21,4% [95% KI, 16,7-25,9]).^{8,53,65} Die Inzidenz kryptogener Schlaganfälle variiert je nach Patientenalter, der verwendeten Definition und dem Ausmaß der ätiologischen Abklärung.⁶⁶ Innerhalb der Altersgruppe von 15 bis 19 Jahren beträgt der Prozentsatz kryptogener Schlaganfälle mehr als 60%, verglichen mit 25% innerhalb der Altersgruppe von 45 bis 49 Jahren.⁶⁷

Neben der TOAST Klassifikation existieren neuere Klassifikationssysteme, wie die CSS (Causative Classification of Stroke System) und die A-S-C-O (A=atherosclerosis, S=small vessel disease, C=cardiac source, O=other cause) Kriterien, um Schlaganfallsubtypen zu differenzieren.^{68,69} Im Vergleich zur TOAST Klassifikation werden bei Verwendung der CSS oder der A-S-C-O Kriterien weniger Schlaganfälle als kryptogen eingestuft.^{70,71} Die Klassifikationssysteme weisen jedoch individuelle Limitationen auf und sind für den klinischen Alltag nur eingeschränkt nutzbar.⁷²

Im Jahre 2014 wurde erstmals der Begriff ESUS (Embolic strokes of undetermined source) beschrieben, mit der Hypothese, dass der überwiegende Anteil der kryptogenen Schlaganfälle durch eine thromboembolische Quelle verursacht wird.⁷³ ESUS ist definiert als ein nicht-lakunärer Hirninfarkt ohne eine proximal arterielle Stenosierung (>50%) oder großer kardioembolischer Quellen und Ausschluss seltener Schlaganfallursachen wie Dissektionen oder Vaskulitiden.⁷³

Wie bereits erwähnt, ist die VHFA ein potenzieller Risikofaktor für erstmalig auftretende und rezidivierende Schlaganfälle.^{74,75} Demnach ist die VHFA mit einem fünffach erhöhten Risiko assoziiert und wird für zumindest ein Sechstel aller Schlaganfälle als Ursache gesehen.^{74,75} Jedoch kann sich eine VHFA auch asymptomatisch präsentieren, paroxysmal auftreten und wird daher wiederkehrend im Rahmen einer Routinediagnostik nicht

nachgewiesen.⁷⁶ Im Rahmen der CRYSTAL-AF (Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation) Studie konnte mittels implantierten Loop-Rekordern bei initial als kryptogen klassifizierten Schlaganfällen okkulte VHFA nachgewiesen werden.⁷⁶ Nach sechs Monaten detektierte man bei 8,9% der Patient*innen eine VHFA ($p < 0,001$), nach 12 Monaten bei 12,4% ($p < 0,001$).⁷⁶ Dies unterstreicht die Bedeutung von Langzeitmonitoring zur Detektion initial nicht entdeckter Herzrhythmusstörungen.^{76,77} Alternativ zeigte eine Studie eine hohe Treffsicherheit von Biomarkern wie N-terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) hinsichtlich der Prädiktion einer VHFA (Cut-Off Wert von 265,5pg/ml: Sensitivität: 88,2%, Spezifität: 61,9%).⁷⁸ Am LKH-Universitätsklinikum Graz wurde deshalb ein Score entwickelt (Graz AF Risk Score), der das Risiko einer VHFA nach erlittenem kryptogenen Schlaganfall einschätzt, um jene Patient*innen herauszufiltern, die von einer Loop-Recorder-Implantation profitieren würden.⁷⁹ Der Risikoscore reicht von minimal null bis maximal 16 Punkten und berücksichtigt klinische und diagnostische Parameter, die nachweislich mit einer okkulten VHFA assoziiert sind.⁷⁹ Ab einem Cut-Off von mindestens vier erreichten Punkten ist die Indikation für eine Loop-Recorder-Implantation gegeben (Sensitivität 92%, Spezifität 67%, negativ prädiktiver Wert 98%).⁷⁹

Tumore begünstigen über eine Aktivierung des Gerinnungssystems und Zustände der Hyperkoagulabilität die Entstehung von Thromboembolien.⁸⁰ Bei bis zu 15% der Tumorpatient*innen kam es zusätzlich zum Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls.⁸¹ Die Identifikation von Malignomen als Schlaganfallätiologie ist insbesondere bedeutsam, da das gleichzeitige Auftreten dieser Pathologien mit einem erhöhten Rezidivrisiko und einer erhöhten Mortalität assoziiert ist und durch eine Antikoagulation mittels DOAK oder niedermolekularem Heparin behandelbar ist.^{34,82} Typische klinische und diagnostische Charakteristika, die im Zusammenhang mit Tumor-assoziierten Schlaganfällen stehen, sind erhöhte D-Dimer Plasmaspiegel und multiple Infarkte in mehreren vaskulären Versorgungsgebieten in der zerebralen Bildgebung.⁸⁰

Weiters werden atherosklerotische Plaqueformationen am Aortenbogen mit einem erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle assoziiert.⁸³ Amarengo et al. fanden eine starke Korrelation bei Plaques mit einer Dicke von mindestens 4mm (Odds Ratio (OR): 4,7 [95% KI, 2,2-10,2], $p < 0,001$).⁸³

Laut der TOAST und der A-S-C-O Klassifikation werden atherosklerotische Plaqueformationen erst ab einen Stenosegrad von mindestens 50% als eindeutige Ursache

eines ischämischen Schlaganfalls angesehen.^{8,84} Jedoch zeigten unter anderem Freilinger et al. einen Zusammenhang nicht-stenosierender komplizierter Plaqueformationen der Karotiden mit kryptogenen Schlaganfällen.¹¹ So betrug in dieser Studie die Prävalenz komplizierter Plaqueformationen mit einem Stenosegrad unter 50% auf der ipsilateralen Seite der Schlaganfälle 37,5%, auf der kontralateralen 0,0% ($p=0,001$).¹¹

Die Voraussetzung einer Lumeneinengung von mindestens 50% als einzigen bildgebenden Parameter für die Klassifikation als Makroangiopathie und für die Durchführung interventioneller Therapien beruht auf den Ergebnissen großer multizentrischer Studien aus den 1990er Jahren.⁸⁵ Im Rahmen der ECST (European Carotid Surgery Trial) und der NASCET-Studie (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) korrelierte ein zunehmender Stenosegrad mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko.^{86,87} Jedoch erfolgte bei beiden Studien die Bildgebung nur mittels konventioneller Angiographie, bei der eine Darstellung der Gefäßwände nicht möglich ist und somit auch keine Aussage über die Morphe der Plaques gemacht werden kann.^{11,86,87}

Die Sekundärprophylaxe besteht aus einer Optimierung vaskulärer Risikofaktoren, einer hochdosierten lipidsenkenden Therapie mittels Statinen und einer Thrombozytenaggregationshemmung.^{18,19} Es benötigt jedoch noch randomisiert kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit einer interventionellen Therapie (Thrombendariektomie oder Stenting) gegenüber einer konservativen Therapie evaluieren.^{18,19}

2.2 Nicht-stenosierende atherosklerotische Plaqueformationen

2.2.1 Definition

Schon aus Koronarstudien geht hervor, dass circa 60% der Myokardinfarkte in Koronargefäßen mit unter 50%iger Stenosierung lokalisiert sind.^{88,89} Weiters konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Lumeneinengung allein nicht ausreicht, um das Risiko, das von atherosklerotischen Plaqueformationen ausgeht, abzuschätzen.¹⁰ Daher konzentriert man sich nun auch zunehmend in der Ursachenabklärung des kryptogenen Schlaganfalls auf die Analyse der Plaquefeatures. Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte Plaquefeatures bei einem Stenosegrad über 50% mit einer erhöhten Prävalenz und einem erhöhten Risiko einhergehen.⁹⁰ Diese sogenannten komplizierten Plaqueformationen sind jedoch nicht auf den Grad der Lumeneinengung beschränkt und konnten auch bei einem Stenosegrad unter 50% mit Schlaganfällen assoziiert werden.^{11,18} Unter komplizierten atherosklerotischen Plaqueformationen versteht man Plaques, die aufgrund ihrer Zusammensetzung instabil sind, zu Rupturen neigen und im Rahmen einer arterio-arteriellen Embolie einen zerebralen Gefäßverschluss verursachen.^{11,18} Features wie Plaqueeinblutungen, eine dünne oder rupturierte fibröse Kappe, Ulzerationen, lipidhaltige und nekrotische Plaques und Neovaskularisierungen wurden in diesem Zusammenhang mit komplizierten Plaqueformationen assoziiert.^{11,18}

2.2.2 Epidemiologie

Der Anteil nicht-stenosierender komplizierter Plaqueformationen an kryptogenen Schlaganfällen wird auf mindestens 20 bis 30% geschätzt, wobei die Prävalenz unter Männern höher ist als unter Frauen.^{18,91} Aus epidemiologischen Daten geht außerdem hervor, dass die Prävalenz komplizierter Plaqueformationen mit zunehmendem Alter ansteigt.^{92,93}

2.2.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Atherosklerose ist eine sich über viele Jahrzehnte entwickelnde Erkrankung der arteriellen Gefäße, bei der es aufgrund einer endothelialen Dysfunktion zu Ablagerungen von Lipiden in die Gefäßwände und zu einer chronischen Entzündungsreaktion kommt.²⁹ Prädilektionsstellen für die Entstehung von atherosklerotischen Plaqueformationen sind Gefäßabgänge sowie -bifurkationen, da an diesen Stellen turbulente Strömungen herrschen,

die zu einer chronischen Belastung des Endothels führen.²⁹ Die Atherosklerose ist eine komplexe Erkrankung, deren Pathogenese in der „Response-to-injury-Theorie“ erklärt wird.²⁹

Faktoren wie eine chronische arterielle Hypertonie, Dyslipidämien und ein Nikotinabusus tragen zu einer initialen Schädigung des Gefäßendothels bei.^{29,94} Dadurch kommt es zu einer Akkumulation von Lipiden innerhalb der Intima, was zu einer Migration von Makrophagen in die Intima, zu einer Aktivierung von Leukozyten und einer Entzündungsreaktion führt.^{29,94} In weiterer Folge nehmen Makrophagen über ihre Rezeptoren oxidiertes Low Density Lipoprotein (LDL) auf und wandeln sich zu Schaumzellen um, was makroskopisch als „fatty streaks“ erkennbar ist.^{29,94} Daraus resultiert eine Nekrose der Makrophagen und die Entleerung ihres Inhalts in die Umgebung, was einen proinflammatorischen Effekt hat.^{29,94} Die nachfolgende Freisetzung von Interleukinen bewirkt eine Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen der Media in die Intima, die eine fibröse Kappe bilden, welche die Plaque vom Lumen abgrenzt.^{29,94} Als Folge der Hypoxie und der anhaltenden Entzündungsreaktion kommt es, ausgehend von den Vasa vasorum der Adventitia, zu einer Neubildung kleiner Blutgefäße.^{29,94} In weiterer Folge kann es zu einer Destabilisierung durch einen Einriss und Ruptur der fibrösen Kappe mit Einblutung in die Plaque und nachfolgender Thrombusbildung kommen.^{29,94} Weiters wird Kalzium freigesetzt, dem sowohl stabilisierende als auch destabilisierende Eigenschaften zugeschrieben werden.⁹⁵

2.2.4 Morphologische Einteilung atherosklerotischer Plaqueformationen

Anhand der Plaquemorphologie ist eine Abschätzung des Schlaganfallrisikos möglich.⁹⁶ Die im Jahre 1995 von Sary et al. eingeführte „American Heart Association Classification“ (AHA-Klassifikation, **Tabelle 2**) gliedert die unterschiedlichen Phasen der Atherosklerose nach den jeweiligen histologischen Befunden in acht Stadien ein.⁹⁶ In der jeweiligen diagnostischen Bildgebung erfolgt eine Beurteilung der Dichte, der Homogenität, des Stenosegrades, der Dicke, der Oberflächenbeschaffenheit sowie der Lage der Plaque.⁹⁷ Ab einer Intima-Media-Dicke von mindestens 1,5mm wird von einer Plaque gesprochen.⁹⁷ Prinzipiell kann mittels der zuvor gelisteten Parameter unabhängig des Stenosegrades zwischen stabilen und komplizierten Plaqueformationen differenziert werden, wobei letztere mit einem erhöhten vaskulären Risiko assoziiert sind.⁹⁷

AHA-Klassifikation	Bezeichnung	Histologisches Korrelat
I	Initiale Läsion	Einzelne Schaumzellen und Makrophagen
II	Fatty Streak	Überwiegend intrazelluläre Lipidakkumulation
III	Intermediäre Läsion	Typ II Veränderungen + kleine extrazelluläre Lipidansammlungen
IV	Atherom	Typ II Veränderungen + extrazellulärer Lipidkern
V	Fibroatherom	Lipidkern + fibröses Gewebe
VI	Komplizierte Plaque	Oberflächendefekt, Hämatom – Blutung, Thrombus
VII	Kalzifizierte Plaque	Verkalkungen
VIII	Fibröse Plaque	Fibröses Gewebe

Tabelle 2: American Heart Association (AHA-) Klassifikation⁹⁶

Stabile oder nicht komplizierte Plaques sind charakterisiert durch eine glatte Oberfläche, eine homogene und echoreiche Textur sowie durch eine konzentrische Lage.^{97,98} Echoreiche Strukturen korrelieren histologisch mit fibrösen Geweben und Verkalkungen und gelten als stabilisierend.^{97,98}

Im Gegensatz dazu sind Plaqueeinblutungen, Thromben sowie Oberflächendefekte grundlegende Bestandteile einer komplizierten Plaque.⁹⁷ Plaques, die einen erhöhten Gehalt an Lipiden aufweisen, und Blutungen sowie Nekrosen beinhalten, imponieren an- bis hypoechogen in der Sonographie und sind mit einem gesteigerten Risiko für Gefäßverschlüsse assoziiert.⁹⁸

Studien fanden zudem einen Zusammenhang zwischen ESUS und der Plaquegröße, unabhängig des Stenosegrades.^{12,18,99} Plaques mit einer größeren Dicke hatten eine höhere Prävalenz auf der ipsilateralen Seite des Schlaganfalls als auf der kontralateralen.^{12,18,99} So fanden Coutinho et al. Plaques mit einer Dicke von mindestens 3mm in 35% der Patient*innen auf der ipsilateralen Seite, verglichen mit 15% auf der kontralateralen (p=0,001).¹² Außerdem wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich des prozentuellen Stenosegrads ipsilateral zu kontralateral gefunden (p=0,98).¹² Obwohl ein größerer Durchmesser als Risikofaktor gilt, besteht jedoch noch kein allgemein definierter Schwellenwert.^{12,18,99}

Eine schnelle Progression der Plaques ist mit einem größeren Risiko für einen ischämischen Schlaganfall assoziiert und auf unterschiedliche Mechanismen zurückzuführen.¹⁸ So kann es durch unzureichend eingestellte vaskuläre Risikofaktoren zu fortschreitenden Lipidablagerungen an den Gefäßwänden kommen.¹⁸ Auch Blutungen innerhalb der Plaques führen zu einer schnellen Volumenzunahme.¹⁸

Ulzerationen sind aufgrund ihrer charakteristischen Stufenbildung in der Bildgebung gut erkennbar und sind definiert als ein Einbruch der Oberfläche um mindestens 2mm.^{18,100} Der Oberflächendefekt und die dadurch exponierten subendothelialen Proteine bewirken eine Thrombozytenaktivierung und -aggregation mit nachfolgender Thrombusbildung.¹⁸

Fokus vieler Studien ist die Identifikation von Blutungen innerhalb von Plaqueformationen, die mittels Magnetresonanztomographie (MRA) und dem Marker IHIS (Intraplaque high intensity sign) möglich ist.^{14,18,101,102} Einblutungen in die Plaque stehen in engem Zusammenhang mit einer Ruptur der Gefäßneubildungen, was eine Volumenzunahme bewirkt, und die Entzündungsreaktion vorantreibt.^{14,18,101,102}

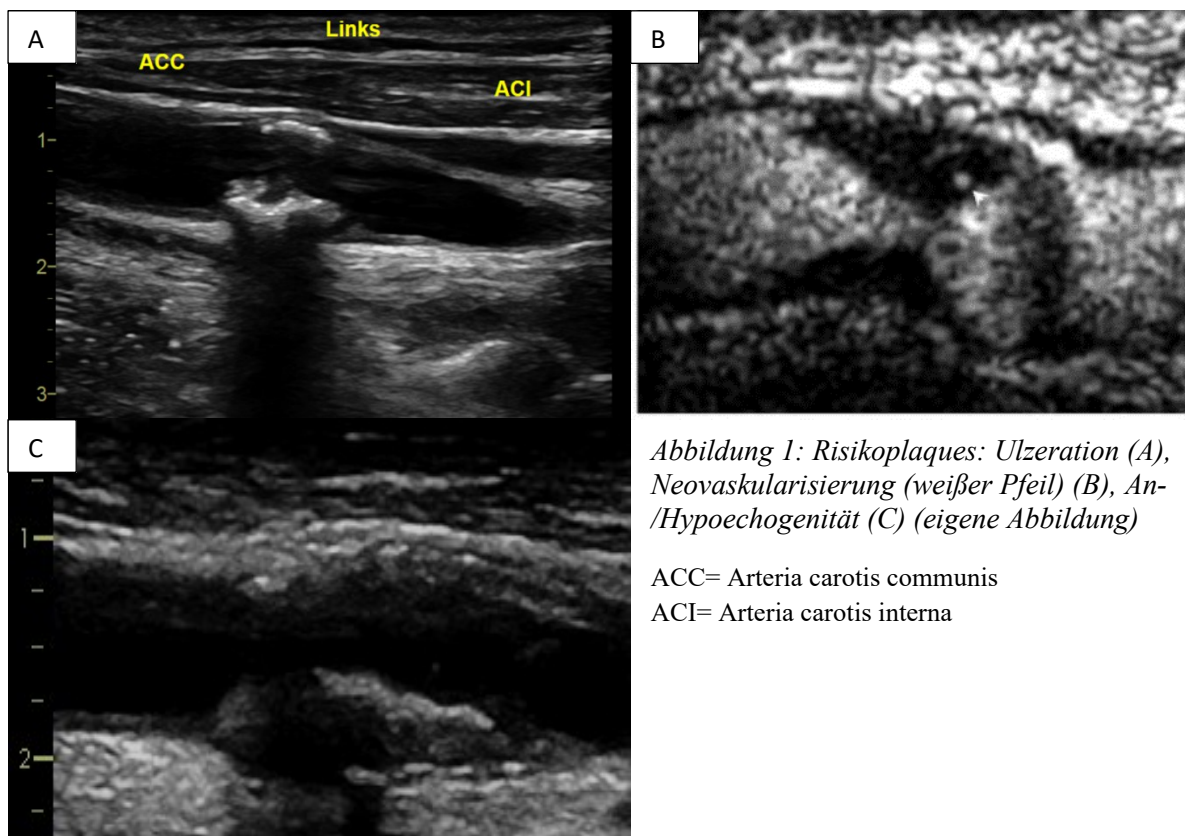
Mit einem erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall einhergehend sind zudem lipidreiche und nekrotische Plaques und eine dünne oder rupturierte fibröse Kappe.¹⁰³ Die Hazard Ratio für ersteres bezüglich des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall oder einer TIA beträgt laut einer Metaanalyse 3,0 [95% KI, 1,5-5,9], für letzteres 5,9 [95% KI: 2,7-13,2].¹⁰³

2.2.5 Verfahren der Plaquebildung

Das Ziel der Plaquebildung ist, neben der Berechnung des Stenosegrads, vor allem die Identifikation bildgebender Parameter, die mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle einhergehen und somit von einer intensiveren Therapie profitieren.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Dafür stehen verschiedene bildgebende Modalitäten zur Verfügung, wobei sich noch keine als Goldstandard etabliert hat und jede ihre Vor- und Nachteile mit sich bringt.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Weiters gibt es bislang keine Informationen über einen möglichen Vorteil einer Kombination diagnostischer Modalitäten.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Mit Hilfe des Ultraschalls gibt es eine nicht-invasive, vergleichsweise kostengünstige und beliebig oft wiederholbare Modalität zur Abklärung atherosklerotischer Plaqueformationen

der Karotiden.¹⁰⁷ Neuere Techniken wie die kontrastmittelverstärkte Sonographie erlauben zusätzlich eine Beurteilung einer möglichen Neovaskularisierung.⁹⁸ Mittels transkraniellen Ultraschalles ist außerdem die Detektion von embolischen Signalen (microembolic signals) möglich, die im Zusammenhang mit ipsilateralen atherosklerotischen Plaqueformationen ein Marker für vulnerable Plaques zu sein scheinen.¹⁰⁸ Brinjikji et al. fassten die relevantesten Merkmale komplizierter Plaqueformationen in der Sonographie zusammen: Neovaskularisierung (OR: 19,7 [95% KI, 3,1-123,2]), Ulzeration (OR: 3,6 [95% KI, 1,7-7,7]), An-/Hypoechogenität >50% (OR: 4,0 [95% KI: 3,1-5,2]) und mobile Plaqueformationen (OR: 1,6 [95% KI: 1,0-2,4]) (**Abbildung 1**).¹⁰⁰ Sonographische Untersuchungen sind jedoch stark untersucherabhängig.⁹⁸



Mit der CT-Angiographie (CTA) ist eine genaue Beurteilung des Stenosegrads und nach Applikation von Kontrastmittel auch eine Differenzierung der Gefäßwand vom Lumen möglich.^{109,110} Anhand der unterschiedlichen Densitäten kann zwischen weichen Fettplaques, verkalkten und gemischten Plaques unterschieden werden.^{109,110} Außerdem sind Informationen über das Volumen, den Lipidgehalt sowie über die Ulkuskonfiguration

möglich.⁹⁸ Jedoch kann sich die Analyse verschiedener Plauefeatures aufgrund ähnlicher Densitäten schwierig gestalten, so können zum Beispiel Plaueeinblutungen nicht identifiziert werden.⁹⁸ Eine eingeschränkte Beurteilung entsteht außerdem durch starke Verkalkungen und damit einhergehende Artefakte.⁹⁸ Weitere Nachteile sind außerdem die hohe Strahlenbelastung und Nebenwirkungen oder Kontraindikationen des Kontrastmittels, wie allergische Reaktionen oder Nierenschädigungen.⁹⁸

Die höchste Weichteilauflösung ist mittels MRA möglich und erfolgt im Bereich von 0,5-2mm.¹¹¹ Damit können atherosklerotische Plaueformationen und high-risk Features wie Plaueeinblutungen, lipidreiche und nekrotische Plaues oder Verkalkungen anhand verschiedener MRT-Sequenzen mit einer hohen Genauigkeit voneinander unterschieden werden.¹¹¹ Die MRA bietet bislang die beste Korrelation mit der Histologie, mit einer Spezifität von 92% und einer Sensitivität von 85%.¹¹² Studien fokussieren sich vor allem auf die Identifikation von Plaueeinblutungen, die signifikant häufiger auf der ipsilateralen Seite des Schlaganfalls detektiert werden (laut Gupta et al. ipsilateral 22%, kontralateral 0%, $p=0,01$) und mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert sind (Hazard Ratio: 4,4 [95% KI, 1,2-16,0], $p=0,026$).^{11,14,113} Die Durchführung einer MRA hat jedoch auch Limitationen, wie die lange Aufnahmedauer und damit mögliche Bewegungsartefakte.¹¹⁴ Zusätzlich ist die Verfügbarkeit der MRT-Geräte sowie die dafür benötigte spezialisierte Hardware begrenzt und mit hohen Kosten verbunden.¹¹⁴

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erlaubt mit Hilfe von Tracern wie ¹⁸Fluorodesoxyglukose (¹⁸FDG) eine Beurteilung der Stoffwechselaktivität im Gewebe.^{114,115} ¹⁸FDG wird vermehrt von aktiven Zellen aufgenommen und ermöglicht somit eine Darstellung von entzündlichen Vorgängen wie atherosklerotischen Läsionen.^{114,115} Die anatomische Auflösung ist jedoch limitiert, eine Kombination von PET mit MRT oder CT führt zu einer verbesserten morphologischen Darstellung.^{114,115} So konnte in einer Studie rund um Hyafil et al. gezeigt werden, dass komplizierte Plaueformationen der Karotiden mit einer erhöhten Traceraufnahme assoziiert waren ($p<0,001$), die zudem häufiger auf der ipsilateralen Seite des Schlaganfalls vorkamen ($p=0,001$).¹⁵

2.3 Zielsetzung

Die Identifikation der Ätiologie eines erlittenen ischämischen Schlaganfalls trägt maßgeblich zur Reduktion des Rezidivrisikos bei. Bei als kryptogen klassifizierten Schlaganfällen kann jedoch initial keine eindeutige Ursache festgestellt werden.^{8,65} Am LKH-Universitätsklinikum Graz wurde deshalb ein umfassender Abklärungspfad inklusive des Graz AF Risk Scores entwickelt, die zur Ätiologiebestimmung beitragen sollen.

Neben paroxysmalen Herzrhythmusstörungen werden nicht-stenosierende komplizierte Plaqueformationen zunehmend als initial unentdeckte Schlaganfallursache bei kryptogenen Schlaganfallpatient*innen anerkannt.^{13,17,116} Um den mutmaßlichen Zusammenhang zu untermauern, fehlt es jedoch an Evidenz. Weiters bedarf es an zusätzlicher Information bezüglich des davon ausgehenden Rezidivrisikos. Im Rahmen dieser Studie sollen daher Patient*innen hinsichtlich ihrer mutmaßlichen Schlaganfallätiologie und ihrem Rezidivrisiko evaluiert werden.

Bisherige Studien verwendeten insbesondere die MRA oder die CTA zur Abklärung atherosklerotischer Plaqueformationen bezüglich ihrer Assoziation und ihres Risikos hinsichtlich des Auftretens von ischämischen Schlaganfällen.^{11-14,113,117} Diese Studie fokussiert sich auf die sonographische Abklärung der hirnzuführenden Gefäße auf bestehende Plaqueformationen.

Das primäre Ziel der Diplomarbeit besteht darin, atherosklerotische Plaqueformationen aus einer bestehenden prospektiv aufgebauten Kohorte von kryptogenen ischämischen Schlaganfällen sonographisch zu analysieren. Die primäre Zielgröße dabei ist die Prävalenz nicht-stenosierender komplizierter Plaqueformationen der ipsilateralen Seite von ischämischen Schlaganfällen unklarer Genese. Dabei wird vor allem auf die nach Brinjikji et al. definierten high-risk Plaquefeatures geachtet (Ulzeration, An-/Hypoechogenität, Neovaskularisierung, mobile Plaques).¹⁰⁰

Als sekundäres Ziel soll die Bedeutung der unterschiedlichen Plaquefeatures auf die Prognose nach einem Schlaganfall und deren Einfluss auf zerebrovaskuläre Rezidivereignisse untersucht werden.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Datenerhebung

Die Grunddaten dieser Arbeit wurden zunächst im Rahmen der Studie „Diagnosepfad kryptogener Schlaganfall“ (Ethikkommission 29-285 ex 16/17) prospektiv gesammelt und später durch erhobene Daten ergänzt. Dazu wurden alle Patient*innen eingeschlossen, die an einer neurologischen Abteilung der KAGes (Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m. b. H.) im Zeitraum von Februar 2022 bis Juli 2023 aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls mit unklarer Genese behandelt wurden. Zu den neurologischen Abteilungen zählen das LKH-Universitätsklinikum Graz, das LKH Graz II, Standort Süd, das LKH Hochsteiermark, Standort Bruck an der Mur, das LKH Oststeiermark, Standort Feldbach und das LKH Murtal, Standort Knittelfeld.

Bei allen Patient*innen mit der Diagnose ischämischer Schlaganfall wurde standardmäßig ein diagnostisches Work-Up zur Identifikation der Ätiologie durchgeführt. Dieses besteht generell aus der Durchführung einer Laboruntersuchung, eines 12-Kanal EKGs, eines 24h-Holter EKGs, einer Echokardiographie, einer Bildgebung des Schädels (CT und/ oder MRT) sowie einer sonographischen Untersuchung der intra- und extrakraniellen hirnzuführenden Gefäße. Bei allen inkludierten Patient*innen ergab sich nach der durchgeführten Schlaganfalldiagnostik laut der TOAST Klassifikation keine eindeutige Schlaganfallätiologie im Sinne einer Makro- oder Mikroangiopathie, einer kardialen Genese oder einer sonstigen eindeutigen Schlaganfallursache. Die Ätiologie der ischämischen Schlaganfälle aller Patient*innen innerhalb der folgenden Studienkohorte wurde folglich als kryptogen eingestuft.

Die benötigten Daten wurden mit Hilfe von openMEDOCS (Medizinisches Dokumentations- und Kommunikationssystem), des Krankenhausinformationssystems der KAGes erhoben. Dieses System inkludiert Patienteninformationen sowie angeforderte Befunde, die sowohl von sämtlichen öffentlichen Gesundheitseinrichtungen innerhalb der Steiermark als auch von externen Krankenhäusern stammen. Zur Datengewinnung wurden Arztbriefe, Dekurse, Strokeprotokolle und radiologische Befunde herangezogen.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Jene Patient*innen, die ein Mindestalter von 18 Jahren aufwiesen und an einer neurologischen Abteilung der KAGes anhand der TOAST Klassifikation mit einem ischämischen Schlaganfall unklarer Genese diagnostiziert wurden, wurden prospektiv in die Studie eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Patient*innen, bei denen es nicht möglich war, über openMEDOCS ein Follow-Up zu erheben.

3.1.2 Erhobene Daten

Im Rahmen der Datenerhebung wurden die in **Tabelle 3** aufgelisteten Parameter untersucht. Im Genaueren handelt es sich um Angaben zu Demographie, klinische Daten zum initial erlittenen ischämischen Schlaganfall, der sonographischen Untersuchung der hirnzuführenden Halsgefäße, sowie des Graz AF Risk Scores. Die Sammlung der Daten erfolgte mittels Durchsicht der Arztbriefe, der Aufnahmedekurse, der Strokeprotokolle sowie radiologischen und neurosonographischen Befunden. Falls nicht dokumentiert, wurde der NIHSS Score anhand von Angaben zu Anamnese und Status retrospektiv erhoben beziehungsweise berechnet.

Anhand der Lokalisation des ischämischen Schlaganfalls kombiniert mit den neurosonographischen Aufzeichnungen wurde ermittelt, ob im vorgeschalteten Flussgebiet der hirnzuführenden Gefäße Ultraschall-basiert eine gering bis mittelgradige Stenose im Bereich von mindestens 20 bis maximal 50% vorlag. Der Stenosegrad wurde nach dem NASCET-Standard beurteilt, welcher den Stenosegrad im Verhältnis zum distalen Lumen der Arteria carotis interna beschreibt.⁸⁶ Ebenfalls wurde das Vorliegen einer Risikoplaque dokumentiert. Eine Risikoplaque wurde definiert, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrif: Ulzeration, An-/Hypoechoogenität von zumindest 50%, Plaqueeinblutung oder eine mobile Plaque.

Demographie	Klinische Daten zum initialen ischämischen Schlaganfall	Neurosonographische Parameter
Geschlecht	Aufnahmedatum	Stenosegrad nach NASCET
Alter	NIHSS Intravenöse Lyse Mechanische Thrombektomie	Kriterien einer Risikoplaque: <ul style="list-style-type: none"> - Ulzeration - >50% An-/Hypoechogenität - Plaqueeinblutung - Mobile Plaque

Tabelle 3: Erhobene Parameter bei Baseline
NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

3.1.3 Follow-Up

Für alle Patient*innen innerhalb der Studienkohorte wurde im August 2023 ein Follow-Up erhoben. Die Follow-Up Daten wurden mit Hilfe von openMEDOCS mittels Durchsicht von Arztbriefen, radiologischen Befunden und Dekursen erhoben. Einen Überblick über die erhobenen Daten gibt **Tabelle 4**.

Unter „zerebrovaskuläre Ereignisse“ wurden ein ischämischer Rezidivschlaganfall, eine TIA und eine intrazerebrale Blutung zusammengefasst.

Ein wichtiger Parameter war das Auftreten einer VHFA im Rahmen des Follow-Up Zeitraums. Die Diagnose einer VHFA wurde gestellt, wenn eine Episode mindestens 30s lang in einer EKG-, einer 24h-EKG oder einer Loop-Recorder-Aufnahme andauerte. Ebenfalls wurde das Diagnosedatum erhoben.

Alle ischämischen Rezidivschlaganfälle wurden abermals hinsichtlich ihrer Ätiologie untersucht. Unterschieden wurde hier wiederum anhand der TOAST Klassifikation zwischen einer Makro- oder einer Mikroangiopathie, einer kardialen Emboliequelle, einer anderen eindeutigen Schlaganfallursache sowie, falls nicht eindeutig, einer kryptogenen Ursache.

Eine aktive/neue Krebserkrankung wurde definiert als eine neu diagnostizierte bösartige Tumorerkrankung oder als eine bereits diagnostizierte Krebserkrankung mit einer aktiven Therapie im Rahmen einer Chemo-, Strahlen-, Hormon- oder Immuntherapie.

Zusätzlich wurden aufgetretene Todesfälle während des Follow-Up Zeitraums erhoben, wobei zwischen der Gesamtmortalität und der vaskulären Mortalität unterschieden wurde. Unter vaskulärer Todesursache versteht man Todesursachen aufgrund beispielsweise eines

stattgehabten Rezidivschlaganfalls, eines Myokardinfarkts oder einer Pulmonalarterienembolie.

Ereignis während des Follow-Ups	Weitere erhobene Parameter
Zerebrovaskuläre Ereignisse	Datum des detektierten Ereignisses
Vorhofflimmerarrhythmie de novo	Art der Diagnostik der Vorhofflimmerarrhythmie
Ischämischer Rezidivschlaganfall	Ätiologie des Rezidivschlaganfalls
Transiente ischämische Attacke	Vaskuläre Todesursache
Myokardinfarkt	Gesamtmortalität
Intrazerebrale Blutung	
Periphere arterielle Thrombose	
Tiefe Venenthrombose	
Pulmonalarterienembolie	
Aktive/ neue Krebserkrankung	
Tod	

Tabelle 4: Erhobene Follow-Up Parameter

3.1.4 Datendokumentation

Die Datendokumentation wurde mit Hilfe des Programmes Microsoft Excel durchgeführt. Die bereits prospektiv gesammelten Daten wurden dabei um weitere relevante Parameter ergänzt. Die Parameter wurden jeweils mit den Zahlen 0, 1 oder 9 codiert. Traf der Parameter zu, wurde dies entsprechend mit 1 notiert, ein Nicht-Zutreffen wurde hingegen mit 0 codiert, war ein Parameter nicht erhebbar, wurde dies entsprechend mit 9 gekennzeichnet. Nach Abschluss der Datenerhebung wurde die Excel File in das Programm IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences) exportiert. Es handelt sich dabei um eine Software zur Verwendung bei statistischen Analysen, Datenmanagement und Datenaufbereitung. Außerdem wurden damit weitere relevante Parameter berechnet. In dieser Arbeit wurde die Programmversion 29.0 verwendet.

3.2 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mittels IBM SPSS Statistics, Programmversion 29.0, durchgeführt.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik zur Beschreibung des Studienkollektivs wurden insbesondere nominal und ordinal skalierte Werte genutzt. Daraus wurden die absoluten sowie relativen Häufigkeiten in Prozentgraden beziehungsweise der Median ermittelt. Bei metrisch skalierten stetigen Variablen wurde im Falle einer vorliegenden Normalverteilung der jeweilige Mittelwert sowie die Standardabweichung berechnet. Lag keine Normalverteilung vor, wurden der Median sowie die Quartile ermittelt. Graphische Darstellungen der Daten wurden mittels Microsoft Excel erstellt.

Zuerst erfolgte eine Überprüfung auf Normalverteilung für die stetigen Variablen. Zur visuellen Beurteilung wurden Histogramme oder Q-Q-Diagramme verwendet, während der Kolmogorov-Smirnov-Test für die mathematische Überprüfung der Normalverteilung zur Anwendung kam. Bei Vorliegen einer Normalverteilung wurde der t-Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet, um signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen zu ermitteln. Der Levene-Test wurde in weiterer Folge zur Prüfung der Varianzgleichheit verwendet. Je nach Ergebnis wurden die Ergebnisse entsprechend interpretiert.

Bei den Variablen ohne vorliegende Normalverteilung wurden nichtparametrische statistische Testverfahren angewendet. Hierbei wurde zur Analyse von zwei unabhängigen Stichproben der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Bei nominal skalierten Variablen wurde zur Prüfung auf vorliegende Unterschiede zwischen den unabhängigen Subgruppen der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Falls die Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson nicht erfüllt waren, wurde der Exakt Test nach Fisher gewählt.

Ergebnisse mit einem p-Wert von $<0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Eigenschaften des Studienkollektivs

4.1.1 Demographie, Schlaganfallschwere und Behandlung

Nach Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien und manueller Durchsicht sowie Überprüfung der benötigten Dokumente mit Hilfe von openMEDOCS wurden in die finale Studienkohorte 297 Patient*innen mit einem ischämischen Schlaganfall unklarer Genese eingeschlossen (**Abbildung 2**). Davon waren 139 (46,8%) weiblich (**Tabelle 5**).

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt eines ischämischen Schlaganfalls betrug $71,4 \pm 11,6$ Jahre (**Tabelle 5**).

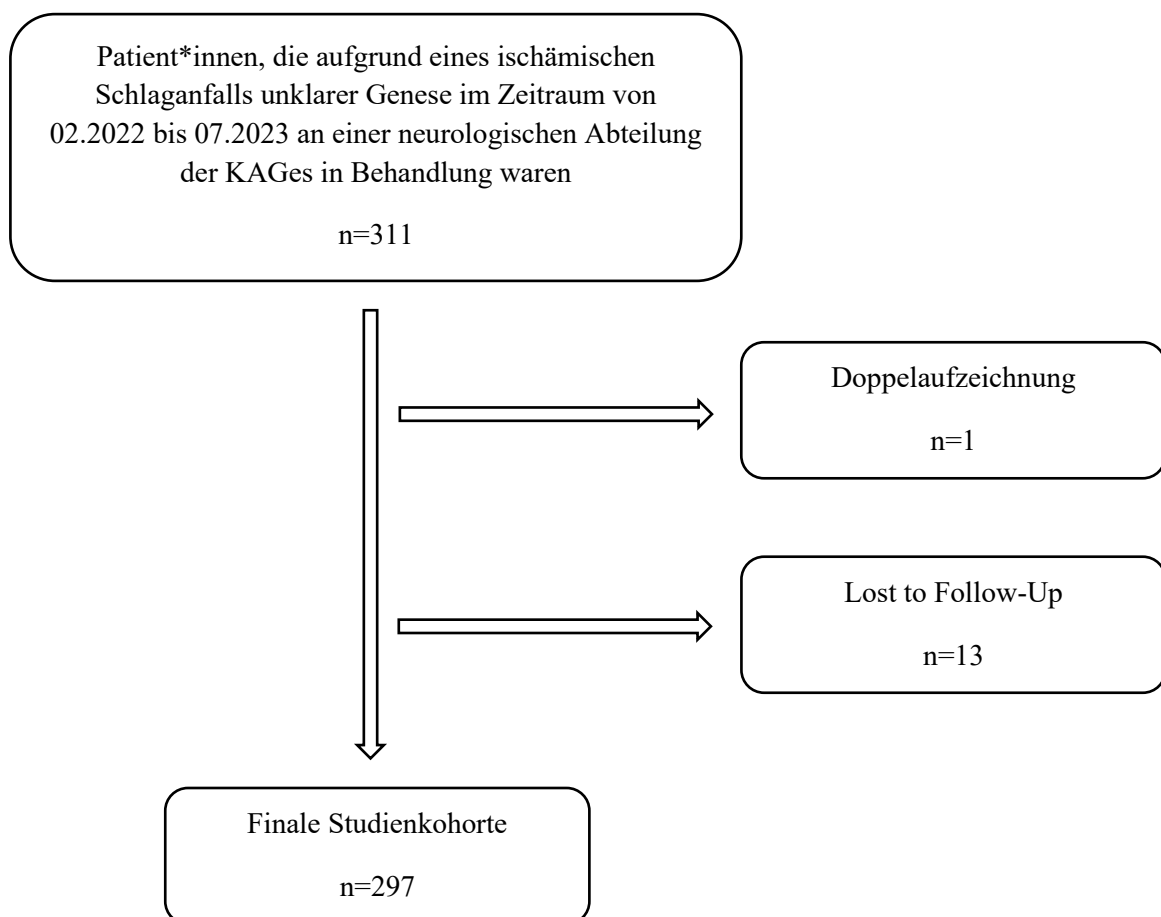


Abbildung 2: Flowchart der Studienkohorte

Der Median des NIHSS Scores liegt bei der vorliegenden Studienkohorte bei zwei Punkten (Spannweite 0 bis 25 Punkte). Weitere Details sind der **Abbildung 3** zu entnehmen.

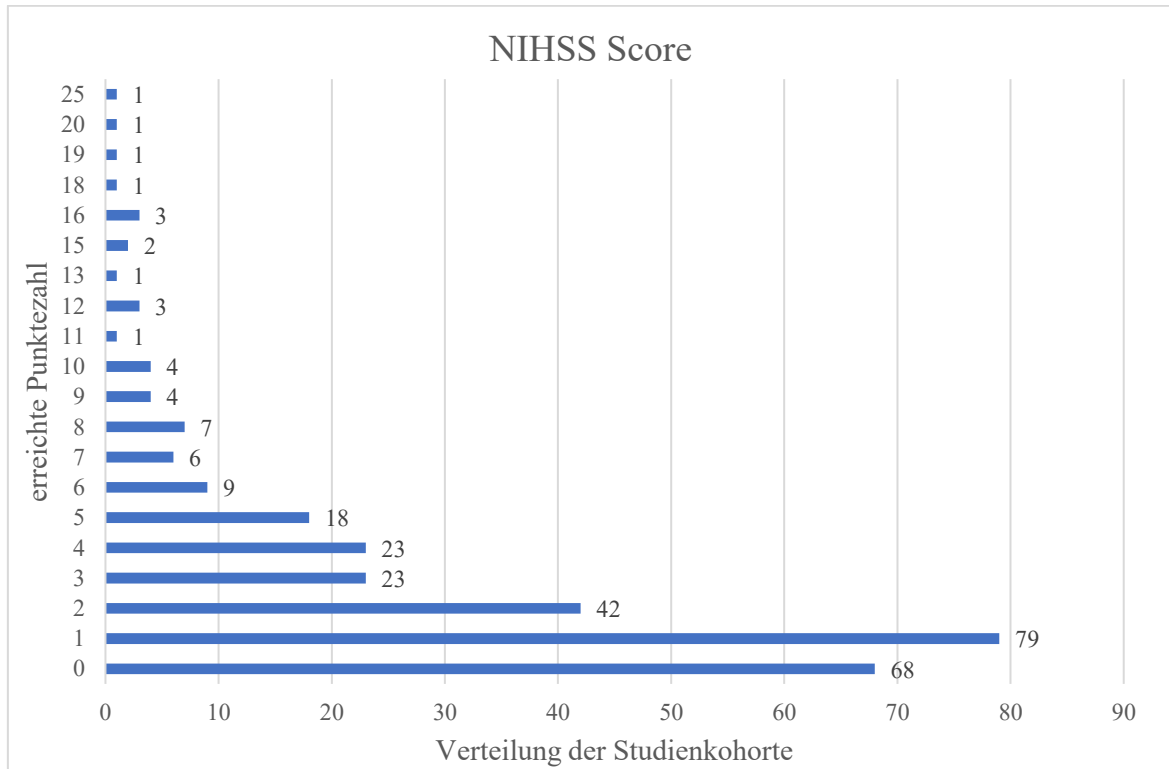


Abbildung 3: NIHSS zum Aufnahmezeitpunkt
 NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

Innerhalb der Studienkohorte wurde bei 53 (17,8%) Patient*innen eine intravenöse Thrombolyse durchgeführt. Eine mechanische Thrombektomie erfolgte hingegen nur in neun (3,0%) Fällen (**Tabelle 5**).

Im Rahmen der Studie wurden klinische Parameter erhoben, die mit einer erhöhten Prävalenz einer paroxysmalen VHFA assoziiert sind und anhand derer man mithilfe eines Scores (Graz AF Risk Score) die Indikation einer Loop-Recorder-Implantation stellen kann.⁷⁹ Der Median lag bei vier Punkten, das Minimum bei null und das Maximum bei elf Punkten. 152 (51,2%) Patient*innen erreichten einen Punktwert von mindestens vier bei der Graz AF Risk Score Skala (**Tabelle 5**).

Demographie, Schlaganfallschwere und Behandlung	n=297
Männlich, n (%)	158 (53,2)
Weiblich, n (%)	139 (46,8)
Alter in Jahren, Mittelwert ± Standardabweichung	71,4±11,6
NIHSS Score bei Aufnahme, Median (min; max)	2 (0; 25)
Intravenöse Lyse, n (%)	53 (17,8)
Mechanische Thrombektomie, n (%)	9 (3,0)
Graz AF Risk Score, Median (min; max)	4 (0-11)
Graz AF Risk Score ≥4 Punkte, n (%)	152 (51,2)

*Tabelle 5: Demographie, Schlaganfallschwere und Behandlung bei Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall unklarer Genese*
NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

4.1.2 Ergebnisse der sonographischen Untersuchung bei Baseline

Bei 151 (50,8%) Patient*innen wurde ipsilateral des Schlaganfalls eine nicht-stenosierende atherosklerotische Plaqueformation detektiert.

Komplizierte Plaqueformationen im Sinne von Risikoplaques, die im vorgeschalteten Stromgebiet des minderdurchbluteten Hirngebietes lokalisiert waren, wurden bei zehn (3,4%) Patient*innen beschrieben. In allen zehn (100,0%) dokumentierten Fällen charakterisierten sich die Risikoplaques einheitlich als vorwiegend an- bis hypoechogen, wie in **Tabelle 6** aufgelistet wird. Bei einem Fall (10,0%) wurde zusätzlich eine exulzerierte Oberfläche beschrieben. Alle weiteren Eigenschaften, die mit Risikoplaques assoziiert sind, wie mobile Plaqueformationen oder Plaqueeinblutungen, wurden nicht beschrieben.

Charakterisierung der Risikoplaques, n (%)	N=295
Anzahl der Risikoplaques	10 (3,4)
An-/Hypoechogenität	10 (3,4)
Ulzeration	1 (0,3)
Plaqueeinblutung	0 (0,0)
Mobile Plaque	0 (0,0)

Tabelle 6: Charakterisierung der Risikoplaques

4.2 Follow-Up

4.2.1 Ereignisse während des Follow-Ups

Im August 2023 wurde für alle Patient*innen der Studienkohorte ein Follow-Up erhoben, wobei die Dauer der Beobachtungsperiode zwischen den jeweiligen Studienteilnehmer*innen variiert. Die mittlere Follow-Up Dauer beträgt $8,0 \pm 4,4$ Monate. Die kürzeste Follow-Up Dauer beläuft sich auf 0,9 Monate, die längste auf 18,9 Monate.

Insgesamt wurden 63 Ereignisse dokumentiert, wobei diese sich nur auf 53 (17,8%) Studienteilnehmer*innen aufteilen, was dadurch begründet werden kann, dass bei zwei Fällen drei Ereignisse beobachtet wurden, bei sechs Fällen waren es zwei Ereignisse. Die nachfolgende **Tabelle 7** enthält eine Auflistung jeglicher Ereignisse mit der entsprechenden absoluten sowie relativen Häufigkeit.

Das am häufigsten aufgetretene Ereignis war das Auftreten einer VHFA mit einer Anzahl von 24 (38,1%) Fällen. In 18 (75,0%) Fällen erfolgte die Detektion einer VHFA mittels implantierten Loop-Recordern, in fünf (20,8%) Fällen mittels einmaliger EKG-Untersuchung, in einem (4,2%) Fall mittels 24h-EKG.

Das zweithäufigste Ereignis war mit einer Fallzahl von elf (17,5%) ein ischämischer Rezidivschlaganfall, wobei bei einer Person während des Follow-Up Zeitraums zwei Rezidivschlaganfälle dokumentiert wurden.

Eine aktive beziehungsweise neu diagnostizierte Krebserkrankung wurde in zehn (15,9%) Fällen dokumentiert.

Während des Follow-Up Zeitraums wurde bei drei (4,8%) Patient*innen ein Exitus letalis registriert, wobei zwei (66,7%) davon aus dem primär erlittenen Schlaganfall resultierten.

Bei einer (1,6%) Person mit erlittenem Rezidivschlaganfall wurde auf der ipsilateralen Seite dem Infarktgebiet vorgeschaltet eine komplizierte Plaqueformation im Sinne einer Risikoplaque beschrieben. Bei einer Person mit beschriebener Risikoplaque wurde eine VHFA diagnostiziert, bei einer weiteren Person wurde im Follow-Up Zeitraum eine Pulmonalarterienembolie diagnostiziert.

Ereignisse während des Follow-Ups, n (%)	N=63
Zerebrovaskuläre Ereignisse	20 (31,7)
Vorhofflimmerarrhythmie de novo	24 (38,1)
Ischämischer Rezidivschlaganfall	11 (17,5)
Transiente ischämische Attacke	7 (11,1)
Myokardinfarkt	1 (1,6)
Intrazerebrale Blutung	2 (3,2)
Periphere arterielle Thrombose	0 (0,0)
Tiefe Venenthrombose	1 (1,6)
Pulmonalarterienembolie	4 (6,3)
Aktive/ neue Krebserkrankung	10 (15,9)
Tod	3 (4,8)

Tabelle 7: Aufgetretene Ereignisse während des Follow-Up Zeitraumes

Die Zeitspanne zwischen dem Aufnahmedatum und dem Datum des aufgetretenen Ereignisses ist der **Abbildung 4** zu entnehmen. Aus dem Diagramm ist ersichtlich, dass die detektierten Ereignisse überwiegend in den ersten Monaten nach einem ischämischen Schlaganfall aufgetreten sind.

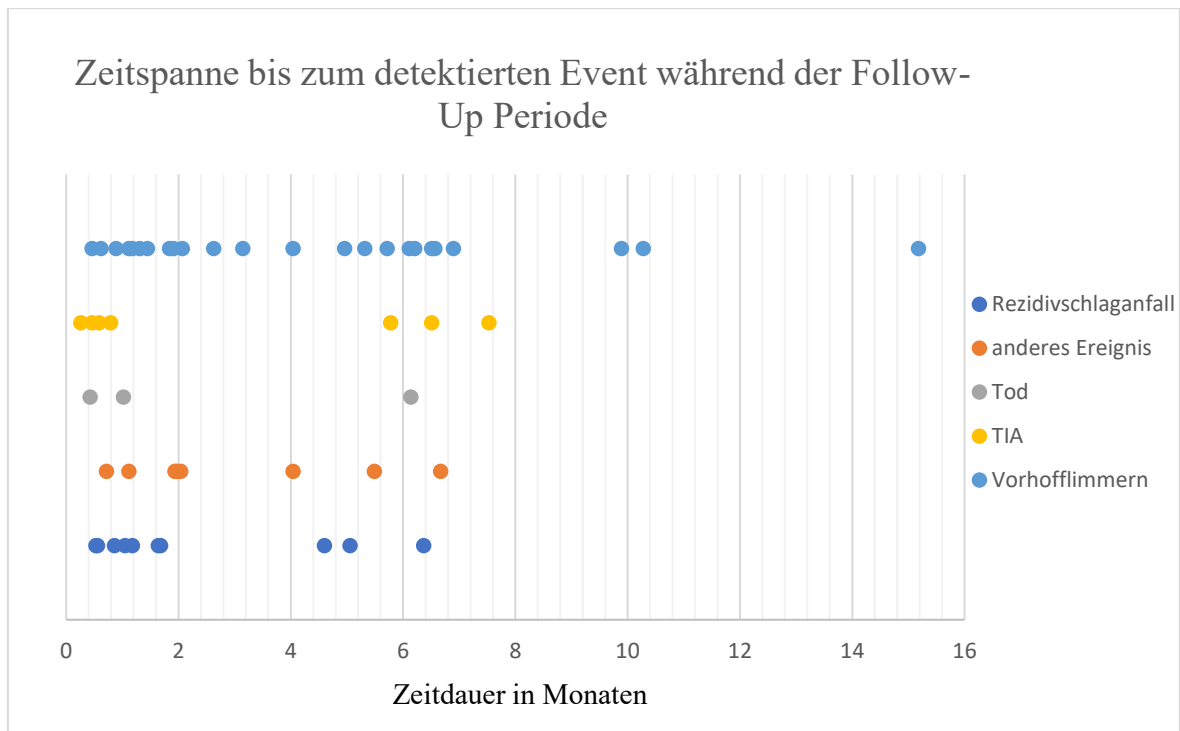


Abbildung 4: Zeitdauer zwischen dem Aufnahmedatum und dem detektierten Event in Monaten während des Follow-Ups

Anderes Ereignis: aktive/ neue Krebserkrankung, intrazerebrale Blutung, Myokardinfarkt, Pulmonalarterienembolie, tiefe Venenthrombose
TIA: transiente ischämische Attacke

4.2.2 Ätiologien der Rezidivschlaganfälle

Bei allen elf dokumentierten Rezidivschlaganfällen wurde zusätzlich die Ätiologie anhand der TOAST Klassifikation erhoben. Eine kryptogene Ursache wurde dabei mit einer Anzahl von fünf (45,5%) dokumentierten Fällen am häufigsten registriert. In vier (36,4%) Fällen wurde eine Makroangiopathie als Schlaganfallätiologie dokumentiert. In zwei (18,2%) Fällen wurde eine kardiale Emboliequelle aufgrund einer nachgewiesenen VHFA beschrieben.

Bei einem (9,1%) der elf dokumentierten Rezidivschlaganfälle wurde in der sonographischen Untersuchung im Rahmen der Ätiologieabklärung des initialen Schlaganfalls eine Risikoplaque der ipsilateralen Schlaganfallseite beschrieben.

4.3 Subgruppenanalyse

4.3.1 Vorhandene ipsilaterale Plaque vs. fehlende ipsilaterale Plaque

Die Studienkohorte wurde anhand der Ergebnisse der sonographischen Untersuchung der Baseline in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Gruppen summieren sich auf insgesamt 295 Studienteilnehmer*innen, da bei zwei (0,6%) Patient*innen keine sonographische Untersuchung durchgeführt worden war.

Jene Studienteilnehmer*innen, die ipsilateral des Infarktgebietes eine atherosklerotische Plaqueformation der hinzuführenden Gefäße aufwiesen, bildeten eine Gruppe bestehend aus 151 (50,8%) Personen. Der Rest der Studienteilnehmer*innen mit einer Anzahl von 144 (48,8%) Personen mit keiner beschriebenen Plaqueformation vorgeschaltet des Infarktgebietes bildete die Vergleichsgruppe.

Die Studienteilnehmer*innen mit einer ipsilateral zum Infarktgebiet liegenden Plaque waren häufiger männlich (54,3 versus 52,1%) und durchschnittlich älter ($73,8 \pm 10,9$ versus $69 \pm 11,8$ Jahre) als die Studienteilnehmer*innen der Vergleichsgruppe ohne ipsilaterale Plaque. Die Vergleichsgruppe wies zum Aufnahmezeitpunkt einen höheren NIHSS Score auf, jedoch mit einer geringeren Spannweite (2 (0-19) versus 1 (0-25)) (**Tabelle 8**).

Der Median des Graz AF Risk Scores war innerhalb der Subgruppe mit ipsilateraler Plaque statistisch signifikant höher im Vergleich zur Gruppe ohne ipsilaterale Plaque (4 (0-11) versus 3 (0-10)) ($p < 0,001$). Patient*innen mit ipsilateraler Plaque wiesen signifikant häufiger eine Mindestpunktzahl von vier beim Graz AF Risk Score auf als Patient*innen ohne ipsilaterale Plaque ($p = 0,002$) (**Tabelle 8**).

Die beiden Gruppen wurden zudem auf Unterschiede bezüglich des Auftretens von zerebrovaskulären Ereignissen während der Follow-Up Periode untersucht. Innerhalb der Gruppe mit ipsilateraler Plaque traten während der Follow-Up Periode insgesamt zwölf (7,9%) zerebrovaskuläre Ereignisse auf, innerhalb der Gruppe ohne ipsilaterale Plaque waren es sieben (4,9%). Diesbezüglich ergab sich zwischen den beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede mit einem p-Wert von 0,231. Innerhalb der Gruppe mit ipsilateraler Plaque kam es zu insgesamt acht (5,3%) ischämischen Rezidivschlaganfällen, innerhalb der Vergleichsgruppe zu drei (2,1%) mit einem p-Wert von 0,145. Lediglich bezüglich des Bestehens einer aktiven oder einer neudiagnostizierten Krebserkrankung ergab sich beinahe ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem p-

Wert von 0,056. Für alle weiteren beobachteten Ereignisse während des Follow-Up Zeitraums ergaben sich zwischen den beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede (**Tabelle 8**).

Variablen		Vorhandene ipsilaterale Plaque	Fehlende ipsilaterale Plaque	p-Wert
		N=151	N=144	
Demographie				
Geschlecht, n (%)	männlich	82 (54,3)	75 (52,1)	0,702
	weiblich	69 (45,7)	69 (47,9)	
Alter in Jahren, Mittelwert ± Standardabweichung		73,8±10,9	69±11,8	<0,001
NIHSS Score, Median (min; max)		1 (0-25)	2 (0-19)	0,210
Intravenöse Lyse, n (%)		26 (17,2)	25 (17,4)	0,096
Mechanische Thrombektomie, n (%)		2 (1,3)	6 (4,2)	0,313
Graz AF Risk Score, Median (min; max)		4 (0-11)	3 (0-10)	<0,001
Graz AF Risk Score ≥4 Punkte, n (%)		91 (60,3)	61 (42,4)	0,002
Aufgetretenes Ereignis während der Follow-Up Periode, n (%)				
Zerebrovaskuläre Ereignisse		12 (7,9)	7 (4,9)	0,231
Vorhofflimmerarrhythmie		15 (9,9)	9 (6,3)	0,247
Ischämischer Rezidivschlaganfall		8 (5,3)	3 (2,1)	0,145
Transiente ischämische Attacke		2 (1,3)	4 (2,8)	0,438
Ischämischer Rezidivschlaganfall + transiente ischämische Attacke		10 (6,6)	7 (4,9)	0,395

Myokardinfarkt	1 (0,7)	0 (0,0)	0,999
Intrazerebrale Blutung	2 (1,3)	0 (0,0)	0,499
Periphere arterielle Thrombose	0 (0,0)	0 (0,0)	---
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	1 (0,7)	0,488
Pulmonalarterienembolie	3 (2,0)	1 (0,7)	0,623
Aktive/neue Krebserkrankung	2 (1,3)	8 (5,6)	0,056
Tod	2 (1,3)	1 (0,7)	0,999

Tabelle 8: Baseline und Ereignisse während des Follow-Ups bei ischämischem Schlaganfall in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer ipsilateralen Plaque
NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

5 Diskussion

Der kryptogene Schlaganfall stellt behandelnde Ärzt*innen in der klinischen Praxis vor eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. Studien zeigten, dass ein wesentlicher Anteil initial kryptogener Schlaganfälle auf okkulte paroxysmale VHFA zurückzuführen ist.^{79,118} Zudem wurde kürzlich eine Assoziation nicht-stenosierender atherosklerotischer Plaqueformationen sowie komplizierter Plaqueformationen mit kryptogenen ischämischen Schlaganfällen beschrieben.^{11,13–15,119,120}

Wir identifizierten bei mehr als der Hälfte aller kryptogenen ischämischen Schlaganfallpatient*innen ipsilateral eine nicht-stenosierende Plaque (<50%). Die Anzahl an Risikoplaques fiel gering aus (3,4%). Diese Studie zeigte keinen eindeutigen Anhalt für eine Assoziation zwischen ipsilateralen Plaques und zerebrovaskulären Rezidivereignissen bei Patient*innen mit kryptogenem Schlaganfall.

Frühere Studien identifizierten bei 35-59% aller initial kryptogenen Schlaganfallpatient*innen nicht-stenosierende ipsilaterale atherosklerotische Plaqueformationen.^{12,99,119,120} Dies ist vergleichbar mit unserer Kohorte, die eine Prävalenz von 51% aufwies und könnte auf eine mögliche Assoziation zwischen ipsilateralen nicht-stenosierenden Plaqueformationen und kryptogenen ischämischen Schlaganfällen hindeuten. Die Unterschiede zwischen den früheren Studien und der aktuellen Arbeit liegen in den bisher deutlich kleineren Studienkohorten im Bereich von 44 bis 96 Studienteilnehmer*innen, der Definition einer atherosklerotischen Plaqueformation (Intima-Media-Dicke von mindestens 1,0mm; 1,1mm; 2,0mm oder 3mm), der Definition des Stenosegrads der Karotiden (NASCET oder ECST) sowie der verwendeten bildgebenden Darstellung der Plaques beziehungsweise der Stenose (CTA oder Ultraschall).^{12,99,119,120}

Lediglich innerhalb der Subgruppenanalyse der NAVIGATE (New Approach Rivaroxaban Inhibition of Factor Xa in a Global Trial Versus ASA to Prevent Embolism)-ESUS Studie bestehend aus 7212 Patient*innen mit kryptogenen ischämischen Schlaganfällen wiesen nur 26% der Studienteilnehmer*innen ipsilaterale, nicht-stenosierende Karotisplaques auf.¹²¹ Es wurden jedoch weder einheitliche vaskuläre Bildgebungsverfahren (entweder Ultraschall, CTA oder MRA) noch eine einheitliche Definition der Plaque gewählt, da über deren Präsenz der*die lokale Untersucher*in entschied.¹²¹

Unsere Studie zeigte eine sehr niedrige Prävalenz von 3,4% an ipsilateralen nicht-stenosierenden komplizierten Plaqueformationen innerhalb einer Studienkohorte aus kryptogenen ischämischen Schlaganfällen. Die Prävalenzen an komplizierten nicht-stenosierenden Karotisplaques innerhalb kryptogener ischämischer Schlaganfälle oder ESUS variierte in bisherigen Studien stark, wobei ebenfalls meist einstellige Prozentwerte beschrieben wurden.^{11-15,99,119,120} Die erwähnten Studien wiesen allesamt eine deutlich kleinere Studienkohorte auf (Kohortengröße 18-104 Patient*innen).^{11-15,99,119,120} Der Großteil dieser Studien verwendete die MRA zur Analyse der unterschiedlichen Plaquecharakteristika, neben der CTA oder der ¹⁸FDG-PET/MRA.^{11-15,99} Außerdem variierte die Definition von Risikoplaques von der Beurteilung der Echogenität, bis zur Verwendung der AHA-Klassifikation (AHA Typ VI Plaque: Ruptur der fibrösen Kappe, Plaqueeinblutung, Thrombus) mit Fokus auf Plaqueeinblutungen.^{11-15,99,119,120}

Die Interpretation der Plaquemorphologie mittels Ultraschall wurde in den Studien von Komatsu et al. und Buon et al. angewandt, mit Prävalenzen von 13% beziehungsweise 48%.^{119,120} Beide Studien wiesen jedoch eine sehr kleine Studienpopulation auf.^{119,120} Die Studie von Komatsu et al. wurde zudem in Japan durchgeführt, was populationsspezifische Unterschiede zu einer zentraleuropäischen Kohorte möglich macht.¹¹⁹ Die Studie von Buon et al. fokussierte sich außerdem primär auf junge Patient*innen mit kryptogenen ischämischen Schlaganfällen im Alter von 18 bis 52 Jahren.¹²⁰ Dies steht im Gegensatz zur Tatsache, dass die Prävalenz atherosklerotischer Plaqueformationen mit steigendem Alter zunimmt.^{92,93} Zudem erfolgte die Beschreibung der Plaques nur anhand der Echogenität beziehungsweise wurden diese allesamt als echoarm beschrieben.¹²⁰

Während des Follow-Ups kam es innerhalb unserer Studienkohorte bei 3,7% der Patient*innen zu einem ischämischen Rezidivschlaganfall. Bei 2,3% trat eine TIA auf. Dies ist vergleichbar mit dem Ergebnis der NAVIGATE-ESUS Studie, die über einen Prozentgrad von 4,4% an ischämischen Rezidivschlaganfällen berichtete, wovon 51% wieder als ESUS klassifiziert wurden.¹²¹ In weiteren Studien wurden bei 7,7% und 30% der Studienkohorte ein ischämischer Rezidivschlaganfall beobachtet, sowie bei 2,9% eine TIA.^{65,113} Die Teilnehmer*innenanzahl dieser Studien war jedoch deutlich geringer mit 104 und 37 kryptogenen Schlaganfallpatient*innen.^{65,113} Ein weiterer Unterschied liegt in der deutlich längeren Follow-Up Dauer von drei Jahren bei der Studie von Kopczak et al., wodurch eine höhere Anzahl an rezidivierenden Ereignissen zu erwarten war.¹¹³

Innerhalb der vorliegenden Studienkohorte wurden im Rahmen des Follow-Ups bei 8,1% der Patient*innen eine VHFA diagnostiziert. Vergleichsweise wurden in bestehenden Studien (CRYSTAL-AF und SPIDER-AF (Stroke Prevention by Increasing Detection Rates of Atrial Fibrillation)) dazu innerhalb Studienkohorten von kryptogenen Schlaganfallpatient*innen bei 11,6% und 25,3% eine VHFA nachgewiesen.^{77,118} Die höheren Prozentraten sind in erster Linie auf die längere durchgehende Überwachung des Herzrhythmus mittels implantierten Loop-Recorders zurückzuführen, anders als bei den von uns zur Diagnostizierung teilweise verwendeten EKG oder 24h-EKG, die nur eine temporäre Rhythmusanalyse zulassen.^{77,118} Nicht zu vernachlässigen ist außerdem die Tatsache, dass innerhalb unserer Studienkohorte bei 60,3% der Patient*innen mit ipsilateraler Plaqueformation ein Punktwert von mindestens vier beim Graz AF Risk Score erreicht wurde, die sich somit für eine invasive Überwachung des Herzrhythmus qualifizierten. Dies stimmt mit weiteren Studien überein, die über ein simultanes Auftreten von VHFA und nicht-stenosierenden Plaqueformationen bei kryptogenen ischämischen Schlaganfallpatient*innen berichteten.^{18,121} Zusätzlich bestätigt dies die Tatsache, dass sich diese beiden Krankheitsentitäten die Risikofaktoren teilen. Das verdeutlicht wiederum die Wichtigkeit einer kardiologischen Abklärung bei diesen Patient*innen, sowie die Schwierigkeit der Identifikation der tatsächlichen Ätiologie.

Unsere Studie zeigte beinahe einen statistisch signifikanten Zusammenhang bezüglich des Auftretens einer aktiven oder neu diagnostizierten Krebserkrankung zugunsten der Gruppe ohne ipsilaterale Plaque mit einem p-Wert von 0,056. Demnach ist eine aktive oder neu diagnostizierte Krebserkrankung bei Patient*innen mit ipsilateraler Plaque tendenziell weniger wahrscheinlich. Dies untermauert auch frühere Studien, die besagen, dass insbesondere bei fehlender konkurrierender Ätiologie an diese Genese zu denken ist.^{80,82}

Insgesamt existieren wenige Studien, die die Assoziation von nicht-stenosierenden ipsilateralen Plaques oder Risikoplaques mit zerebrovaskulären (Rezidiv-) Ereignissen bei Patient*innen mit kryptogenem ischämischen Schlaganfall untersuchen. Zerebrovaskuläre Ereignisse während des Follow-Ups wurden in unserer Arbeit häufiger (7,9% versus 4,9%) innerhalb der Gruppe mit ipsilateralen Plaqueformationen beobachtet. Dies bezieht sich jedoch nur auf absolute Zahlen, eine statistische Signifikanz trat nicht auf. In unserer Studie wurde generell eine geringe Anzahl an ipsilateralen Risikoplaques identifiziert. Innerhalb dieser Gruppe erlitten 10,0% der Patient*innen einen ischämischen Rezidivschlaganfall.

Eine TIA wurde nicht beobachtet. Eine bestehende multizentrische Studie CAPIAS (Carotid Plaque Imaging in Acute Stroke) mit Fokus auf diese Thematik detektierte innerhalb einer größeren Studienpopulation bestehend aus 32 kryptogenen ischämischen Schlaganfällen mit ipsilateralen Risikoplaques bei 15,6% einen ischämischen Rezidivschlaganfall, bei 9,4% eine TIA.¹¹³ Die höheren Prozentgrade der CAPIAS Studie sind wahrscheinlich dem prospektiven, multizentrischen Studiendesign, sowie insbesondere der längeren Follow-Up Dauer mit einem mittleren Wert von 30 Monaten geschuldet.¹¹³ Die NAVIGATE-ESUS Studie berichtete über einen Prozentgrad von 4,8% an Rezidivschlaganfällen bei einer deutlich größeren Studienkohorte, wovon wiederum 48% als ESUS klassifiziert wurden.¹²¹

Die Stärke der vorliegenden Arbeit liegt in der umfassenden und prospektiv durchgeführten sonographischen Befundung der hirnzuführenden Gefäße inklusive der Beurteilung atherosklerotischer Plaqueformationen hinsichtlich potenzieller Risikofeatures. Außerdem handelt es sich um eine multizentrische Studie mit Einschluss von Patient*innen aus mehreren Krankenhäusern der KAGes innerhalb der Steiermark.

Neben der Erhebung von ischämischen Rezidivschlaganfällen während des Follow-Up Zeitraums wurde zusätzlich auf die Evaluierung weiterer Ereignisse wie beispielhaft das Auftreten von Myokardinfarkten, Pulmonalarterienembolien sowie tiefe Venenthrombosen geachtet.

Für die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse ist die Berücksichtigung vorhandener Limitationen essenziell:

- 1) Die Erhebung der Follow-Up Verläufe zur vorliegenden Studie wurden retrospektiv erhoben. Zudem fehlen Informationen über mögliche Follow-Up Ereignisse von jenen Patient*innen, die außerhalb der Steiermark in einem anderen Bundesland behandelt wurden, da der Zugriff auf Befunde von öffentlichen steirischen Krankenhäusern beschränkt ist.

- 2) In unserer Studie wurde kein Ultraschallkontrastmittel verwendet, welches wahrscheinlich zur Verbesserung der Bildqualität insbesondere zur genaueren Darstellung der Plaquemorphologie einschließlich vorhandener Neovaskularisierungen sowie Plaqueeinblutungen beigetragen hätte. Jedoch ist dessen Anwendung nicht genügend validiert und stark von der Erfahrung der Anwenderin beziehungsweise des Anwenders

abhängig. Plaqueeinblutungen präsentieren sich sonographisch zudem vorwiegend an- bis hypoechogen, was wiederum als Kriterium einer Risikoplaque gilt, wodurch die Wichtigkeit einer Kontrastmittelapplikation in den Hintergrund rückt.

3) Zudem handelt es sich um eine Studie mit Beteiligung des LKH-Universitätsklinikum Graz und weiterer peripherer Krankenhäuser der KAGes innerhalb der Steiermark. Daher erfolgte die sonographische Befundung der hirnzuführenden Gefäße nicht von einer einzelnen Person, was die Interpretation der atherosklerotischen Plaqueformationen untersucherabhängig macht.

4) Insgesamt wurde trotz intensiver und umfassender sonographischer Abklärung eine geringe Anzahl an Risikoplaques registriert. Zudem ist die niedrige Rate an zerebrovaskulären Rezidivevents eine wesentliche Limitation der vorliegenden Studie. Aufgrund der geringen Fallzahlen besteht daher nur die Möglichkeit einer Generierung von Hypothesen. Eine ausreichende Evidenz, um Aussagen über kausale Zusammenhänge zu treffen, ist nicht möglich. Weitere größere Studien sind daher dringend erforderlich, um diese Assoziation zu evaluieren.

Zusammenfassend wurde eine hohe Prävalenz nicht-stenosierender, ipsilateraler Plaqueformationen der hirnzuführenden Gefäße bei Patient*innen mit kryptogenem ischämischem Schlaganfall beobachtet (50%). Diese Studie zeigte keinen eindeutigen Anhalt für eine Assoziation zwischen ipsilateralen Plaques und zerebrovaskulären Rezidivereignissen. Die Anzahl an Risikoplaques war jedoch gering. Künftige Studien mit längerer Follow-Up Dauer sollten daher insbesondere auf diesen Plaquesubtyp fokussieren.

Literaturverzeichnis

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):1–26.
2. Pendlebury ST, Rothwell PM. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol.* 2019 Mar 1;18(3):248–58.
3. Schwamm LH, Fonarow GC, Reeves MJ, Pan W, Frankel MR, Smith EE, et al. Get With the Guidelines-Stroke is associated with sustained improvement in care for patients hospitalized with acute stroke or transient ischemic attack. *Circulation.* 2009 Jan 13;119(1):107–15.
4. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 2;21(20):1–24.
5. Langhorne P. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *BMJ.* 1997;314(7088):1151–9.
6. Langhorne P, Ramachandra S. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020 May 11;2020(4).
7. Langhorne P, Pollock A, Asplund K, Berman P, Blomstrand C, Dennis M, et al. What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing.* 2002 Sep;31(5):365–71.
8. Adams H, Bendixen BH, Love BB, Kappelle LJ, Biller J, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke.* 1993;24(1):35–41.
9. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2009 Apr;27(5):493–501.
10. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003 Oct 7;108(14):1664–72.
11. Freilinger TM, Schindler A, Schmidt C, Grimm J, Cyran C, Schwarz F, et al. Prevalence of Nonstenosing, Complicated Atherosclerotic Plaques in Cryptogenic Stroke. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012 Apr 1;5(4):397–405.
12. Coutinho JM, Derkatch S, Potvin ARJ, Tomlinson G, Kiehl TR, Silver FL, et al. Nonstenotic carotid plaque on CT angiography in patients with cryptogenic stroke. *Neurology.* 2016 Aug 8;87(7):665.
13. Kopczak A, Schindler A, Bayer-Karpinska A, Koch ML, Sepp D, Zeller J, et al. Complicated Carotid Artery Plaques as a Cause of Cryptogenic Stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov 10;76(19):2212–22.
14. Gupta A, Gialdini G, Lerario MP, Baradaran H, Giambrone A, Navi BB, et al. Magnetic resonance angiography detection of abnormal carotid artery plaque in patients with cryptogenic stroke. *J Am Heart Assoc.* 2015 Jun 15;4(6):e002012.

15. Hyafil F, Schindler A, Sepp D, Obenhuber T, Bayer-Karpinska A, Boeckh-Behrens T, et al. High-risk plaque features can be detected in non-stenotic carotid plaques of patients with ischaemic stroke classified as cryptogenic using combined (18)F-FDG PET/MR imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Feb 1;43(2):270–9.
16. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2017 Apr 1;48(4):867–72.
17. Kramer CM, Treiman GS. Vulnerable Plaque in Carotid Arteries Without “Significant” Stenosis: Unmasking the Hidden Links to Stroke*. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 10;76(19):2223–5.
18. Siegler JE. The Attributable Risk of Nonstenotic Cervical Carotid Plaque in Cryptogenic Embolic Stroke. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*. 2023 Feb 11;
19. Kamtchum-Tatuene J, Wilman A, Saqur M, Shuaib A, Jickling GC. Carotid Plaque With High-Risk Features in Embolic Stroke of Undetermined Source: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2020 Jan 1;51(1):311–4.
20. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, 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;44(7):2064–89.
21. Musuka TD WSTMHM. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical | Enhanced Reader. *CMAJ*. 2015;187:887-893.
22. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke*. 2009 Jun 1;40(6):2276–93.
23. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ : British Medical Journal*. 2004 Feb 2;328(7435):326.
24. Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur Stroke J*. 2020 Mar 1;5(1):17–25.
25. ÖGSF | Zahlen und Fakten [Internet]. [cited 2023 Jun 14]. Available from: <https://www.ogsf.at/stroke-units/zahlen-und-fakten/>
26. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: A systematic review. *Stroke*. 2009 Apr 1;40(4):1082–90.
27. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):439–48.
28. Durukan A, Tatlisumak T. Acute ischemic stroke: Overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007 May 1;87(1):179–97.
29. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*. 2010 Jun 1;17(3):197–218.
30. O’Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in

- 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*. 2016 Aug 20;388(10046):761–75.
31. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood Pressure and Stroke: An Overview of Published Reviews. *Stroke*. 2004 Mar;35(3):776–85.
 32. MacMahon S, Neal B, Tzourio C, Rodgers A, Woodward M, Cutler J, et al. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet*. 2001 Sep 29;358(9287):1033–41.
 33. Hamann GF, Sander D, Röther J, Grau A, et al. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke: Teil 1, S2k-Leitlinie [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2022 [cited 2023 Jun 30]. Available from: <https://dgn.org/leitlinien>
 34. Olma M. C., Röther J., Grau A., Kurth T., et al. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 2, S2K-Leitlinie [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG). 2022 [cited 2023 Jun 30]. Available from: <https://dgn.org/leitlinien>
 35. Tektonidis TG, Åkesson A, Gigante B, Wolk A, Larsson SC. A Mediterranean diet and risk of myocardial infarction, heart failure and stroke: A population-based cohort study. *Atherosclerosis*. 2015 Nov 1;243(1):93–8.
 36. Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, Eng JJ, Franklin BA, Johnson CM, et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(8):2532–53.
 37. Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, Logroscino G, Manson JE, Rimm EB. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation*. 2008 Aug 26;118(9):947–54.
 38. Edlow JA, Newman-Toker DE, Savitz SI. Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. *Lancet Neurol*. 2008 Oct 1;7(10):951–64.
 39. Yew KS, Cheng E. Acute Stroke Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2009 Jul 7;80(1):33.
 40. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, et al. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol*. 2005 Nov 1;4(11):727–34.
 41. Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, Tyroler HA, Rosamond WD. Characterization of incident stroke signs and symptoms findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2002 Nov 1;33(11):2718–21.
 42. Ringleb P, Köhrmann M, Jansen O, et al. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2022 [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://dgn.org/leitlinie/akuttherapie-des-ischamischen-schlaganfalls>
 43. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. *Circulation*. 2007 May 22;115(20).

44. Saver JL. Time is brain - Quantified. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):263–6.
45. Aroor S, Singh R, Goldstein LB. BE-FAST (Balance, Eyes, Face, Arm, Speech, Time): Reducing the Proportion of Strokes Missed Using the FAST Mnemonic. *Stroke*. 2017 Feb 1;48(2):479–81.
46. Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, Meurer W, Brice J, Chan YYF, et al. Part 11: Adult stroke: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(SUPPL. 3).
47. Kleindorfer DO, Miller R, Moomaw CJ, Alwell K, Broderick JP, Khoury J, et al. Designing a message for public education regarding stroke: does FAST capture enough stroke? *Stroke*. 2007 Oct;38(10):2864–8.
48. 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 1;50(12):E344–418.
49. Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. 2020 Nov 1;48(11):1654–63.
50. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Rønning OM, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017 Oct 1;16(10):781–8.
51. Burgos AM, Saver JL. Evidence that Tenecteplase Is Noninferior to Alteplase for Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis of 5 Randomized Trials. *Stroke*. 2019 Aug 1;50(8):2156–62.
52. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2018 Apr 26;378(17):1573–82.
53. Rucker V, Heuschmann PU, O’Flaherty M, Weingärtner M, Hess M, Sedlak C, et al. Twenty-Year Time Trends in Long-Term Case-Fatality and Recurrence Rates After Ischemic Stroke Stratified by Etiology. *Stroke*. 2020 Sep 1;51(9):2778–85.
54. Samsa GP, Bian J, Lipscomb J, Matchar DB. Epidemiology of recurrent cerebral infarction: A medicare claims-based comparison of first and recurrent strokes on 2-year survival and cost. *Stroke*. 1999;30(2):338–49.
55. Derdeyn CP. Mechanisms of Ischemic Stroke Secondary to Large Artery Atherosclerotic Disease. *Neuroimaging Clin N Am*. 2007 Aug 1;17(3):303–11.
56. Bonati LH, Kakkos S, Berkefeld J, Borst GJ de, Bulbulia R, Halliday A, et al. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *Eur Stroke J*. 2021 Jun;6(2):I.
57. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):11–9.

58. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):215–25.
59. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 16;383(3):207–17.
60. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):514–26.
61. Depuydt S, Sarov M, Vandendries C, Guedj T, Cauquil C, Assayag P, et al. Significance of acute multiple infarcts in multiple cerebral circulations on initial diffusion weighted imaging in stroke patients. *J Neurol Sci*. 2014 Feb 15;337(1–2):151–5.
62. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955–62.
63. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: Insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013 May;12(5):483–97.
64. Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. *Radiol Clin North Am*. 2019 Nov 1;57(6):1093–108.
65. Bang OY, Lee PH, Joo SY, Lee JS, Joo IS, Huh K. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. *Ann Neurol*. 2003 Aug 1;54(2):227–34.
66. Fonseca AC, Ferro JM. Cryptogenic stroke. *Eur J Neurol*. 2015 Apr 1;22(4):618–23.
67. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009 Apr 1;40(4):1195–203.
68. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The causative classification of stroke system. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2979–84.
69. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: The A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2009 Apr;27(5):502–8.
70. Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Curtin D, et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: Direct comparison in the north Dublin population stroke study. *Stroke*. 2010;41(8):1579–86.
71. Chatzikonstantinou A, Wolf ME, Hennerici MG. Ischemic stroke in young adults: Classification and risk factors. *J Neurol*. 2012 Apr;259(4):653–9.
72. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther*. 2012 Jun;18(6):452–6.
73. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429–38.
74. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8.

75. Lip GYH, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2006 Jan 1;118(3):321–33.
76. Sinha AM, Diener HC, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, Di Lazzaro V, et al. Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): Design and rationale. *Am Heart J.* 2010 Jul 1;160(1):36-41.e1.
77. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2014 Jun 26;370(26):2478–86.
78. Fonseca AC, Brito D, Pinho e Melo T, Geraldés 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;9(4):419–25.
79. Kneihsl M, Bisping E, Scherr D, Mangge | Harald, Fandler-Höfler S, Colonna I, et al. Predicting atrial fibrillation after cryptogenic stroke via a clinical risk score—a prospective observational study Statistical analyses were performed by. *Eur J Neurol.* 2022;29:149–57.
80. Kim SJ, Park JH, Lee MJ, Park YG, Ahn MJ, Bang OY. Clues to Occult Cancer in Patients with Ischemic Stroke. *PLoS One.* 2012 Sep 12;7(9):e44959.
81. Graus FMD, Rogers LRDO, Posner JBMD. Cerebrovascular Complications in Patients with Cancer. *Medicine.* 1985 Jan;64(1):16–35.
82. Kneihsl M, Enzinger C, Wünsch G, Khalil M, Culea V, Urbanic-Purkart T, et al. Poor short-term outcome in patients with ischaemic stroke and active cancer. *J Neurol.* 2016 Jan 1;263(1):150–6.
83. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic Disease of the Aortic Arch and the Risk of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine.* 1994 Dec 1;331(22):1474–9.
84. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovascular Diseases.* 2013 Sep 1;36(1):1–5.
85. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2008 May 1;39(5):1647–52.
86. HJM B, DW T, RB H, DL S, SJ P, GG F, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991 Aug 15;325(7):445–53.
87. Warlow C, Farrell B, Fraser A, Sandercock P, Slattery J. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *The Lancet.* 1998 May 9;351(9113):1379–87.
88. Falk E, Fuster V. Angina pectoris and disease progression. *Circulation.* 1995;92(8):2033–5.
89. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsén CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1988 Jul 1;12(1):56–62.

90. Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Underbill H, Cai J, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: A prospective assessment with MRI - Initial results. *Stroke*. 2006 Mar;37(3):818–23.
91. Ota H, Reeves MJ, Zhu DC, Majid A, Collar A, Yuan C, et al. Sex Differences of High-Risk Carotid Atherosclerotic Plaque with Less Than 50% Stenosis in Asymptomatic Patients: An In Vivo 3T MRI Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 May;34(5):1049.
92. Van Den Bouwhuijsen QJA, Vernooij MW, Hofman A, Krestin GP, Van Der Lugt A, Witteman JCM. Determinants of magnetic resonance imaging detected carotid plaque components: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2012 Jan;33(2):221–9.
93. Zhao XQ, Hatsukami TS, Hippe DS, Sun J, Balu N, Isquith DA, et al. Clinical factors associated with high-risk carotid plaque features as assessed by magnetic resonance imaging in patients with established vascular disease (from the AIM-HIGH Study). *Am J Cardiol*. 2014 Nov 1;114(9):1412–9.
94. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn A V., Gold HK, Tulenko TN, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: Angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Oct;25(10):2054–61.
95. Bischetti S, Scimeca M, Bonanno E, Federici M, Anemona L, Menghini R, et al. Carotid plaque instability is not related to quantity but to elemental composition of calcification. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017 Sep 1;27(9):768–74.
96. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1355–74.
97. Del Sette M, Saia V. Atherosclerotic carotid disease. *Manual of Neurosonology*. 2016 May 5;57–86.
98. Liem MI, Kennedy F, Bonati LH, Van Der Lugt A, Coolen BF, Nederveen AJ, et al. Investigations of Carotid Stenosis to Identify Vulnerable Atherosclerotic Plaque and Determine Individual Stroke Risk. *Circulation Journal*. 2017 Aug 25;81(9):1246–53.
99. Siegler JE, Thon JM, Woo JH, Do D, Messé SR, Cucchiara B. Prevalence of Nonstenotic Carotid Plaque in Stroke Due to Atrial Fibrillation Compared to Embolic Stroke of Undetermined Source. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019 Oct 1;28(10):104289.
100. Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, Murad MH, Williamson EE, DeMarco JK, et al. Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovascular Diseases*. 2015 Sep 1;40(3–4):165–74.
101. Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Polissar NL, Jarvik GP, et al. Presence of Intraplaque Hemorrhage Stimulates Progression of Carotid Atherosclerotic Plaques. *Circulation*. 2005 May 31;111(21):2768–75.
102. Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, Kerwin WS, Yarnykh VL, O'Brien KD, et al. Hemorrhage in the Atherosclerotic Carotid Plaque: A High-Resolution MRI Study. *Stroke*. 2004 May 1;35(5):1079–84.

103. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, Kamel H, Pandya A, Delgado D, et al. Carotid plaque MRI and stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013 Nov;44(11):3071–7.
104. Millon A, Mathevet JL, Boussel L, Faries PL, Fayad ZA, Douek PC, et al. High-resolution magnetic resonance imaging of carotid atherosclerosis identifies vulnerable carotid plaques. *J Vasc Surg*. 2013 Apr 1;57(4):1046-1051.e2.
105. Yamada K, Kawasaki M, Yoshimura S, Shirakawa M, Uchida K, Shindo S, et al. High-Intensity Signal in Carotid Plaque on Routine 3D-TOF-MRA Is a Risk Factor of Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2016 Feb 1;41(1–2):13–8.
106. Huston J, Saba L, Benson JC, Larson AS, Brinjikji W, Lekah A, et al. Multimodality Review Stroke of Undetermined Source: A Nonstenotic Carotid Plaques and Embolic. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2023;44(2):118–24.
107. Seabra JCR, Pedro LM, E Fernandes JF, Sanches JM. A 3-D ultrasound-based framework to characterize the echo morphology of carotid plaques. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2009 May;56(5):1442–53.
108. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2010 Jul 1;9(7):663–71.
109. Landry A, Spence JD, Fenster A. Measurement of carotid plaque volume by 3-dimensional ultrasound. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):864–9.
110. De Weert TT, Ouhlous M, Meijering E, Zondervan PE, Hendriks JM, Van Sambeek MRHM, et al. In vivo characterization and quantification of atherosclerotic carotid plaque components with multidetector computed tomography and histopathological correlation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Oct;26(10):2366–72.
111. Yuan C, Mitsumori LM, Beach KW, Maravilla KR. Carotid atherosclerotic plaque: Noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology*. 2001;221(2):285–99.
112. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation*. 2001 Oct 23;104(17):2051–6.
113. Kopcak A, Schindler A, Sepp D, Bayer-Karpinska A, Malik R, Koch ML, et al. Complicated Carotid Artery Plaques and Risk of Recurrent Ischemic Stroke or TIA. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jun 7;79(22):2189–99.
114. Huibers A, De Borst GJ, Wan S, Kennedy F, Giannopoulos A, Moll FL, et al. Non-invasive Carotid Artery Imaging to Identify the Vulnerable Plaque: Current Status and Future Goals. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015 Nov 1;50(5):563–72.
115. Kerwin W, Alessio A, Ferguson M, Hatsukami T, Caldwell J, Miyaoka R, et al. High-resolution [18]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and coregistered magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque from a patient undergoing carotid endarterectomy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):683–4.

116. Bulwa Z, Gupta A. Embolic stroke of undetermined source: The role of the nonstenotic carotid plaque. *J Neurol Sci.* 2017 Nov 15;382:49–52.
117. Kamel H, Gialdini G, Baradaran H, Giambone AE, Navi BB, Lerario MP, et al. Cryptogenic Stroke and Nonstenosing Intracranial Calcified Atherosclerosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2017 Apr 1;26(4):863–70.
118. Rybak K, D'Ancona G, Glück S, Haerer W, Goss F. Detection of atrial fibrillation using an implantable loop recorder in patients with previous cryptogenic stroke: the SPIDER-AF registry (Stroke Prevention by Increasing DEtection Rates of Atrial Fibrillation). *Clin Res Cardiol.* 2023 Dec 1;112(12).
119. Komatsu T, Iguchi Y, Arai A, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, et al. Large but nonstenotic carotid artery plaque in patients with a history of embolic stroke of undetermined source. *Stroke.* 2018;49(12):3054–6.
120. Buon R, Guidolin B, Jaffre A, Lafuma M, Barbieux M, Nasr N, et al. Carotid Ultrasound for Assessment of Nonobstructive Carotid Atherosclerosis in Young Adults with Cryptogenic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2018 May 1;27(5):1212–6.
121. Ntaios G, Swaminathan B, Berkowitz SD, Gagliardi RJ, Lang W, Siegler JE, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Aspirin in Embolic Stroke of Undetermined Source and Carotid Atherosclerosis. *Stroke.* 2019 Sep 1;50(9):2477–85.