

Aus der
Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



Stumme Ischämien bei Patienten im Zustand nach einem embolischen Schlaganfall unbekannter Ursache - Prävalenz und prädiktive Faktoren

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-
Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elisa Eva-Maria Doll
aus
Grenoble, Frankreich

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Erstes Gutachten:	Prof. Dr. Lars Kellert
Zweites Gutachten:	Priv. Doz. Dr. Moritz Felix Sinner
Drittes Gutachten:	Priv. Doz. Dr. Steffen Tiedt

Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
--------	---------------------------------

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung:.....	6
Abstract (English):.....	8
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
1. Einleitung	13
1.1 ESUS.....	13
1.2 Stumme Ischämien.....	14
1.3 Stumme Ischämien und ESUS.....	15
2. Material und Methoden	16
2.1 Studiendesign.....	16
2.2 Studienpopulation.....	16
2.3 Zielsetzung	18
2.4 Studienprotokoll.....	19
2.5 Statistische Auswertung	21
2.6 Ethik	21
3. Ergebnisse	22
3.1 Charakteristika der Teilstudienpopulation	22

3.2	Prävalenz von stummen Ischämien und anderen zerebrovaskulären Ereignissen.....	24
3.3	Bildgebende Charakteristika	25
3.4	Analyse von prädiktiven Faktoren je nach Art des Reinfarktes	27
3.4.1	Untersuchungsgruppe 1:	27
	Patienten ohne Schlaganfall-Rezidiv im Vergleich zu denen mit stummer Ischämie, klinischem Reinfarkt und sowohl stummem als auch klinischem Reinfarkt	27
3.4.2	Untersuchungsgruppe 2:	32
	Patienten mit stummer Ischämie im Vergleich zu denen mit klinischem Reinfarkt	32
3.4.3	Untersuchungsgruppe 3:	36
	Patienten ohne Schlaganfall-Rezidiv im Vergleich zu denen mit Schlaganfall-Rezidiv jeglicher Art.....	36
4.	Diskussion	39
4.1	Prävalenz von stummen Ischämien und klinischen Reinfarkten nach ESUS.....	39
4.2	Potenzielle prädiktive Faktoren für das Auftreten von stummen Ischämien nach ESUS	40
4.2.1	mRS.....	40
4.2.2	NIHSS	41
4.2.3	Alter und Geschlecht	43
4.2.4	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	43
4.2.5	VHF und PFO	44

4.2.6	Infarktlokalisierung.....	45
4.3	Sekundärprophylaktische Antikoagulation	46
4.4	Stärken und Limitationen.....	47
5.	Schlussfolgerung und Ausblick.....	49
	Danksagung	51
	Übereinstimmungserklärung.....	52
	Affidavit	53
	Literaturverzeichnis	54

Zusammenfassung:

Einleitung:

Embolische Schlaganfälle unbekannter Ursache (embolic stroke of undetermined source, ESUS) stellen einen beträchtlichen Anteil aller ischämischen Schlaganfälle dar, wobei das Risiko eines Schlaganfallrezidivs relevant hoch ist.

Neben klinisch manifesten Ischämien ereignen sich typischerweise auch klinisch stumme Ischämien, deren Prävalenz und Bedeutung in der ESUS-Population noch unzureichend erforscht ist. Diese Arbeit zielt darauf ab, die Prävalenz stummer Ischämien nach ESUS zu bestimmen und potenzielle prädiktive Faktoren für ihr Auftreten zu identifizieren, um die Sekundärprophylaxe von ESUS zu verbessern.

Material und Methoden:

In dieser Teilstudie wurden 91 Teilnehmer der Catch-up-ESUS-Studie (n=567) zwischen 2018 und 2021 eingeschlossen, die einen ESUS erlitten und im Rahmen der klinischen Routine eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns im Verlauf durchgeführt hatten. Während des stationären Aufenthalts des Index-ESUS wurden demografische, klinische und bildgebende Parameter erhoben. Zusätzlich wurden während der Follow-up-Untersuchungen Daten wie die modifizierte Rankin-Skala (mRS), kardiovaskuläre Risikofaktoren, medikamentöse Sekundärprophylaxe, sowie das Vorhandensein von Vorhofflimmern (VHF) oder eines persistierenden Foramen ovale (PFO) erfasst. Die Hauptvariablen, die während des Follow-ups mittels MRT untersucht wurden, waren das Auftreten einer stummen Hirnischämie und/oder eines klinischen Schlaganfallrezidivs.

Ergebnisse:

In der vorliegenden Studienpopulation traten bei 16 der 91 eingeschlossenen Patienten (17,6 %) während des durchschnittlichen Follow-up-Zeitraums von 809 ± 352 Tagen neue Hirnischämien auf. Stumme Ischämien traten bei 9 Patienten (9,9 %) auf, während

klinische Reinfarkte bei 11 Patienten (12,1 %) diagnostiziert wurden. Die Analyse potenzieller prädiktiver Faktoren erfolgte anhand von drei Vergleichsgruppen: Patienten ohne Schlaganfall-Rezidiv im Vergleich zu denen mit stummen, klinischen und sowohl stummen als auch klinischen Reinfarkten; Patienten mit stummen Ischämien im Vergleich zu denen mit klinischen Reinfarkten; Patienten ohne Schlaganfall-Rezidiv im Vergleich zu denen mit jeglicher Art von Schlaganfall-Rezidiv. Weder das Geschlecht noch kardiovaskuläre Risikofaktoren, VHF oder PFO erwiesen sich als prädiktiv für stumme Ischämien. Ebenso hatte die Wahl der medikamentösen Sekundärprophylaxe keinen Einfluss auf die Manifestation von stummen Ischämien und es konnte keine Assoziation zwischen der Lokalisation des Index- und des Reinfarkts festgestellt werden. Allerdings zeigten Patienten mit stummen Ischämien eine höhere funktionelle Beeinträchtigung im Vergleich zu Patienten ohne Rezidiv. Insbesondere zum Zeitpunkt des Follow-up wiesen Patienten mit Reinfarkt einen signifikant höheren mRS-Wert auf ($1,0 - 2,3 \pm 1,5 - 2,1$ vs. $0,3 \pm 0,9$, $p = 0,001$). Bereits bei der Aufnahme neigten Patienten mit stummen Ischämien ebenfalls zu höheren mRS-Werten im Vergleich zu denen ohne Reinfarkt ($2,8 \pm 1,9$ vs. $1,9 \pm 1,3$, $p = 0,57$).

Schlussfolgerung:

Die Haupte Erkenntnis dieser Arbeit ist das häufige Auftreten sowohl klinisch stummer als auch manifest auftretender Re-Infarkte in der ESUS-Population. Jedoch konnten keine eindeutigen prädiktiven Faktoren für das Auftreten von stummen Ischämien nach einem ESUS identifiziert werden. Insbesondere Patienten mit einer schweren funktionellen Beeinträchtigung scheinen häufiger betroffen zu sein. Diese Patientengruppe könnte dahingehend von einer engmaschigeren klinischen Überwachung oder einer routinemäßigen MRT-Verlaufs bildgebung profitieren. Es bedarf weiterer prospektiver Studien zu diesem Thema, um sekundäre Präventionsstrategien zu entwickeln, welche die Prognose von ESUS-Patienten verbessern könnten.

Abstract (English):

Introduction:

Embolic strokes of unknown cause (ESUS) represent a significant proportion of all ischemic strokes, with the risk of stroke recurrence being notably high. In addition to clinically manifest ischemias, clinically silent ischemias also typically occur, whose prevalence and significance in the ESUS population are still insufficiently researched. This thesis aims to determine the prevalence of covert brain infarcts after ESUS and to identify potential predictive factors for their occurrence in order to improve the secondary prevention of ESUS.

Material and methods:

In this substudy, 91 participants of the Catch-up-ESUS study between 2018 and 2021 who suffered ESUS and had a follow-up magnetic resonance imaging (MRI) of the brain were included. During the inpatient stay of the index ESUS, demographic, clinical and imaging data were collected. In addition, parameters such as the modified Rankin Scale (mRS), cardiovascular risk factors, use of antithrombotic therapy and the presence of atrial fibrillation (AF) or a persistent foramen ovale (PFO) were recorded during the follow-up examinations. The main variables assessed by MRI during follow-up were the occurrence of covert brain infarcts and/or recurrent clinical stroke.

Results:

In the present study population, 16 out of 91 enrolled patients (17.6%) developed a new cerebral ischemia during the average follow-up period of 809 ± 352 days. Silent ischemias occurred in 9 patients (9.9%), while clinical reinfarctions were diagnosed in 11 patients (12.1%). Potential predictive factors were analyzed using three comparison groups: patients without stroke recurrence compared to those with covert, clinical, and

both covert and clinical reinfarction; patients with covert stroke compared to those with clinical reinfarction; patients without stroke recurrence compared to those with any type of stroke recurrence. Neither gender nor cardiovascular risk factors, AF or PFO were found to be predictive of covert brain infarcts. Similarly, the choice of secondary prophylaxis had no influence on the manifestation of covert infarction, and no association was found between the location of the index stroke and re-stroke. However, patients with covert brain infarction tended to have a higher functional impairment compared to patients without recurrence. Especially at the time of follow-up, patients with reinfarction had a significantly higher mRS value ($1.0 - 2.3 \pm 1.5 - 2.1$ vs. 0.3 ± 0.9 , $p = 0.001$). Already at admission, patients with covert infarcts also tended to have higher mRS values compared to those without reinfarction (2.8 ± 1.9 vs. 1.9 ± 1.3 , $p = 0.57$).

Conclusion:

The main finding of this research is the high prevalence of both clinically silent and manifest recurrent infarctions in the ESUS population. However, no clear predictive factors for the occurrence of silent ischemias after an ESUS could be identified. In particular, patients with severe functional impairment appear to be more frequently affected. This group of patients might benefit from closer clinical monitoring or routine MRI follow-up imaging. Further prospective studies are needed on this topic to develop secondary prevention strategies that could improve the prognosis of ESUS patients.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm des Teilstudienkollektivs	17
Abbildung 2: T2-hyperintense Läsion	20
Abbildung 3: lakunäre Läsion	20
Abbildung 4: akute positive DWI-Läsion	20
Abbildung 5: NIHSS bei Aufnahme je nach Art des Reinfarkts	29
Abbildung 6: mRS-Werte bei Aufnahme, Entlassung und Follow-up je nach Art des Reinfarktes	29
Abbildung 7: NIHSS bei Aufnahme bei Patienten ohne vs. mit Reinfarkt...	33
Abbildung 8: mRS-Werte bei Aufnahme, Entlassung und Follow-up bei Patienten ohne vs. mit Reinfarkt	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Untersuchungsgruppe 1	30
Tabelle 2: Charakteristika der Untersuchungsgruppe 2	35
Tabelle 3: Charakteristika der Untersuchungsgruppe 3	38

Abkürzungsverzeichnis

AF-Burden	Atrial-Fibrillation-Burden
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CT	Computertomographie
DOAK	direkte orale Antikoagulanzen
DWI	diffusionsgewichtete Bildgebung (diffusion weighted imaging)
EKG	Elektrokardiogramm
ESUS	embolischer Schlaganfall unbekannter Ursache (Embolic Stroke of Undetermined Source)
FLAIR	fluid-attenuated-inversion-recovery
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiogramm
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PFO	Persistierendes Foramen ovale
py	pack-years
SD	Standardabweichung
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	transitorische ischämische Attacke
TTE	transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 ESUS

Schlaganfälle sind eine der weltweit führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität mit einer in den letzten Jahrzehnten zunehmenden globalen Krankheitsbelastung. Laut der Weltgesundheitsorganisation lag im Jahr 2019 die Inzidenz bei über 12,2 Millionen. (Feigin et al., 2022) Als Schlaganfall wird ein akutes Ereignis mit fokaler Dysfunktion des Zentralen Nervensystems (ZNS) bezeichnet, das durch einen Infarkt (ischämisch) oder eine Blutung (hämorrhagisch) verursacht wird. (Hankey, 2017) Die Mehrheit der Schlaganfälle sind mit 87 % ischämischen Ursprungs und können gemäß der TOAST- Kriterien (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) in verschiedene ätiologische Untergruppen eingeteilt werden. Diese berücksichtigt kardioembolische, makroangiopathische und mikroangiopathische Schlaganfälle, sowie Schlaganfälle anderer oder unklarer Ätiologie. (Hankey, 2017; Kleindorfer et al., 2021; Radu, Terecoasă, Băjenaru, & Tiu, 2017) Eine besondere Untergruppe bilden hier die embolischen Schlaganfälle unbekannter Ursache, auch als ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source) bezeichnet.

Das klinische Konzept des ESUS wurde erstmals 2014 von Hart et al. eingeführt. ESUS wird definiert als ein nicht-lakunärer ischämischer Schlaganfall, der ein durch neurologische bildgebende Verfahren, beispielsweise die Magnetresonanztomographie (MRT) oder die Computertomographie (CT), sichtbares embolisches Schlaganfallmuster aufweist. Die Diagnose von ESUS erfordert eine umfassende Untersuchungsreihe, um proximale okklusive Gefäßstenosen, kardioembolische Hochrisikoquellen und alternative spezifische Schlaganfallursachen auszuschließen. (Hart et al., 2014)

ESUS macht mit bis zu 20 % einen bedeutenden Anteil aller ischämischen Schlaganfälle aus. (H. C. Diener et al., 2022) Mit einer jährlichen Schlaganfall-Rezidivrate von etwa 5 % stehen diese Patienten vor einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten eines

erneuten Schlaganfalls im Vergleich zu Patienten mit nicht-kardioembolischem Schlaganfall. (Ntaios, 2020; Ntaios et al., 2015)

Die Evidenz legt nahe, dass sich die Risikoprofile von ESUS-Patienten je nach möglicher zugrunde liegender Emboliequelle unterscheiden. (Ntaios et al., 2020) Ein besseres Erkennen und Verständnis von assoziierten Risikofaktoren könnte dazu beitragen, Untergruppen innerhalb der ESUS-Population zu identifizieren, die von gezielteren Screening-Verfahren und sekundären Schlaganfallpräventionsmaßnahmen potenziell profitieren könnten.

1.2 Stumme Ischämien

Zu den bereits bekannten Prädiktoren für rezidivierende symptomatische Schlaganfälle zählen unter anderem vorangegangene Schlaganfälle, Alter, Nikotinabusus und Diabetes mellitus. (Hart et al., 2019) Ein weiterer Risikofaktor für wiederkehrende Schlaganfälle ist die Manifestation von stummen Ischämien. Als stumme Ischämien bezeichnet man zerebrale Infarkte, die ohne klinische Symptomatik einhergehen. Aufgrund der spezifischeren und sensitiveren Eigenschaften der MRT im Vergleich zur CT, gilt sie als Mittel der Wahl zur Diagnostik dieser Läsionen. (Meinel et al., 2020) Die Prävalenz von stummen Ischämien variiert von 11 - 43 % in der über 50-jährigen Bevölkerung, und ist somit deutlich höher als die von symptomatischen Infarkten. Die Mehrzahl dieser Ereignisse wird durch kleine vaskuläre In-situ-Okklusionen verursacht. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass stumme Ischämien in hohem Maße mit zunehmendem Alter sowie beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert sind. Sie erhöhen nicht nur signifikant das Risiko für zukünftige klinische Ischämien, sondern auch für kognitive Defizite, Demenz und Tod. (Durrani, Hill, & Smith, 2020; Meinel et al., 2020; Schattner, 2022)

1.3 Stumme Ischämien und ESUS

Die genaue pathogene Bedeutung von stummen Ischämien in der ESUS-Population ist jedoch bis dato noch nicht ausreichend erforscht. Dies wirft die Frage nach einer gründlichen Risikostratifizierung von stummen Ischämien in spezifischen klinischen Szenarien auf, was einen vielversprechenden Ansatz zur Reduzierung von Schlaganfallrezidiven nach ESUS darstellen könnte. Eine solche Herangehensweise wäre nicht nur von wissenschaftlichem Interesse, sondern könnte darüber hinaus auch die Grundlage von personalisierten Behandlungsansätzen und präventiven Strategien bilden. Dadurch könnte ein essenzieller Beitrag zur Optimierung der Schlaganfallprävention geleistet werden.

Es ist daher von entscheidender Bedeutung zu erforschen, wie man klinische Reinfarkte, die in Verbindung mit stummen Ischämien nach ESUS stehen, vorhersagen und verhindern kann.

2. Material und Methoden

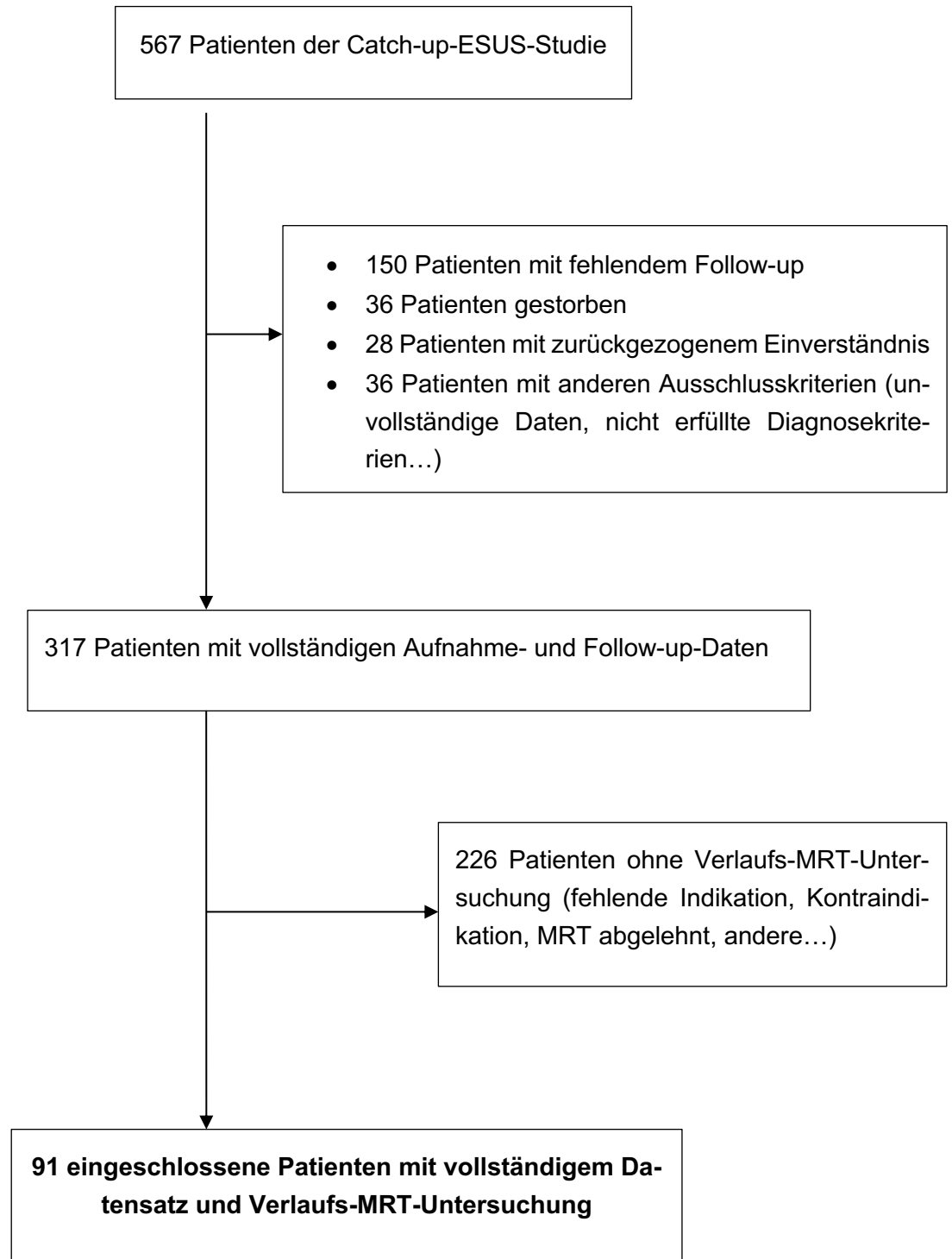
2.1 Studiendesign

Catch-up-ESUS ist eine offene, prospektive, monozentrische Beobachtungsregisterstudie, die im Januar 2018 begonnen hat. Das Studienprotokoll und erste Ausgangsdaten wurden bereits vorab veröffentlicht. (Feil et al., 2019)

2.2 Studienpopulation

Zwischen Januar 2018 und Dezember 2021 wurden insgesamt 567 Patienten im Alter von über 18 Jahren in die Catch-up-ESUS Studie eingeschlossen, die in diesem Zeitraum mit der Diagnose ESUS an der Abteilung für Neurologie des LMU Klinikums München, Campus Großhadern, stationär aufgenommen wurden. ESUS wurde als ein nicht-lakunärer, ischämischer Schlaganfall mit dem Vorliegen eines embolischen Schlaganfallmusters in der MRT oder CT definiert. Zugleich wurden andere mögliche Schlaganfallätiologien, darunter signifikante proximale zervikale arterielle Stenosen mittels Duplex-Sonographie oder kardioembolische Hauptrisikofaktoren, durch ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), ein Langzeit-EKG (LZ-EKG) und eine transthorakale Echokardiographie (TTE) ausgeschlossen. (Hart et al., 2014). 91 dieser Patienten stimmten der Teilnahme an der Teilstudie zu und verfügten über eine Follow-up-MRT des Gehirns. Patienten mit Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung und jene, die nicht am Follow-up teilnahmen, wurden von der Teilstudie ausgeschlossen. Ein Flussdiagramm des Teilstudienkollektivs wird in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Flussdiagramm des Teilstudienkollektivs



2.3 Zielsetzung

Primäres Ziel dieser Teilstudie war es, die Prävalenz von stummen Ischämien in der Nachbeobachtung von Patienten nach stattgehabtem ESUS zu bestimmen und damit verbundene Risikofaktoren zu identifizieren. Sekundäre Ziele waren die Häufigkeit von klinischen Schlaganfallrezidiven und mögliche prädiktive Faktoren zu ermitteln und diese mit denen stummer Ischämien zu vergleichen.

Die strukturierte Zielsetzung basiert auf den wichtigsten Erkenntnissen der Teilstudie:

- **Erfassung von Risikofaktoren für Schlaganfallrezidive:** Die vorliegende Arbeit zielt darauf ab, klinisch relevante prädiktive Faktoren zu erfassen, die mit dem Auftreten von stummen Ischämien, klinischen Reinfarkten oder einer Kombination beider Ereignisse nach einem ESUS assoziiert sind. Hierbei wird besonders auf demografische Merkmale, Begleiterkrankungen und funktionelle Parameter der Schlaganfälle eingegangen.
- **Funktionelle Auswirkungen:** Ein Schwerpunkt liegt auf der Bewertung funktioneller Beeinträchtigungen der Patienten, gemessen anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS), sowohl zum Zeitpunkt des Follow-ups als auch im Vergleich zu den Werten beim Index-ESUS.
- **Beziehung zwischen Schlaganfalllokalisationen:** Diese Teilstudie untersucht, ob die Lokalisation der Reinfarkte im gleichen Bereich wie der Index-ESUS liegt.
- **Bewertung von Therapieansätzen und Sekundärprävention:** Die Auswirkungen der medikamentösen Sekundärprophylaxe, insbesondere Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) im Vergleich zu direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK), werden hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfallrezidiven bewertet. Ebenso werden die Detektion und Behandlung von Vorhofflimmern (VHF) sowie mögliche interventionelle Maßnahmen, wie der Verschluss eines persistierenden Foramen ovale (PFO), in den Fokus gerückt.

2.4 Studienprotokoll

Während des stationären Aufenthalts des Index-Schlaganfalls (ESUS) wurden demografische (Alter, Geschlecht), klinische (kardiovaskuläre Risikofaktoren, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), mRS bei Aufnahme und Entlassung, CHA₂DS₂-VASc-Score, Atrial-Fibrillation-Burden (AF-Burden) sowie bildgebende Parameter (CT/MRT, Duplex-Sonografie) erhoben.

Die NIHSS wurde als klinische Skala zur Bewertung der Schwere des Schlaganfalls und die mRS zur Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall herangezogen. (Broderick, Adeoye, & Elm, 2017; Kwah & Diong, 2014) Der AF-Burden wurde als Belastung, die ein Patient durch VHF in einem erfassten Zeitraum erlebt, definiert und als Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalls miteinbezogen. (Tiver, Quah, Lahiri, Ganesan, & McGavigan, 2021) Berechnet wurde der AF-Burden als der durchschnittliche Wert der EKG-Unregelmäßigkeiten, gewichtet nach der Dauer jeder Überwachungsperiode im Rahmen einer ≥ 72 -stündigen EKG-Aufzeichnung. Die Analyse der EKG-Daten wurden mittels des SRAclinic-Algorithmus (Apoplex Medical Technologies, Pirmasens) ermittelt. (von Falkenhausen et al., 2023) Der CHA₂DS₂-VASc-Score (Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, Z.n. Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke (TIA), Gefäßerkrankung, Alter 65-75 Jahre und Geschlechtskategorie) wurde zur Stratifizierung des Schlaganfallrisikos der Studienteilnehmer genutzt. (Fauchier et al., 2015)

Jeder eingeschlossene Patient nahm an einer telefonischen oder persönlichen Follow-up-Untersuchung teil. Erfasste Daten beinhalteten unter anderem den CHA₂DS₂-VASc-Score, die mRS, kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie die Einnahme von antithrombotischen Medikamenten und stattgehabte Blutungsereignisse. Im Rahmen der Datenerhebung wurden ebenfalls das Vorhandensein eines kardialen Monitorings (Event-recorder/LZ-EKG), das Auftreten von VHF und ein gegebenenfalls erfolgter PFO-Verschluss erfasst. Schließlich waren die Hauptvariablen, die während des Follow-ups untersucht

wurden, das Auftreten einer stummen Hirnischämie und/oder eines klinisch rezidivierenden ischämischen Schlaganfalls. Eine stumme Ischämie wurde definiert als eine akute asymptomatische fokale Läsion (falls lakunär, größer als 3 mm) mit einer fluid-attenuated-inversion-recovery (FLAIR)/T2-Hyperintensität und entsprechender T2-Hypointensität oder als akute positive diffusionsgewichtete Läsion (DWI) in der MRT (siehe Abbildung 2-4). (Meinel et al., 2020) Ein rezidivierender ischämischer Schlaganfall wurde definiert als eine plötzlich auftretende neurologische Funktionsstörung, nach Auftreten des Index-ESUS, aufgrund einer fokalen Ischämie, die anhand einer bildgebenden Diagnostik des Gehirns nachgewiesen wurde. (Veltkamp et al., 2020)

Abbildungen 2 - 4: MRT-Aufnahmen stummer Ischämien



Abbildung 2: T2-hyperintense Läsion

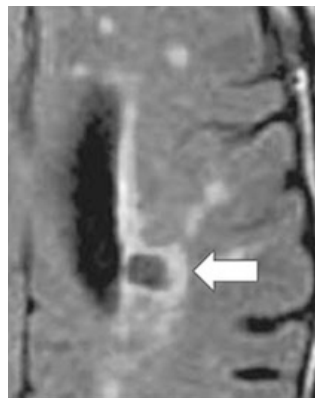


Abbildung 3: lakunäre Läsion

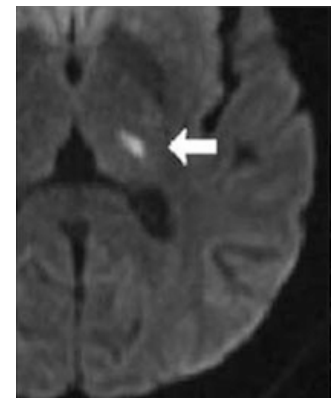


Abbildung 4: akute positive DWI-Läsion

(Meinel, Kaesmacher, Roten, & Fischer, 2020)

Alle Follow-up-MRT wurden frühestens ein Monat nach dem Index-Schlaganfall durchgeführt. Die durchschnittliche Zeit bis zur MRT betrug 733 ± 393 Tage. Die analysierten Sequenzen umfassten T1-, T2-, T2*- und FLAIR-gewichtete Gradientenecho- sowie DWI-Sequenzen zur Detektion einer zuvor definierten stummen Ischämie. Die Interpretation der Bilder erfolgte durch einen einzelnen, erfahrenen Neuroradiologen des LMU-

Klinikums, Campus Großhadern. In der Follow-up-MRT visualisierte neu aufgetretene ischämische Läsionen wurden nach Seite, Gefäßstromgebiet, Topografie (kortikal, subkortikal oder zerebellär) und Infarktmuster (einfach oder multipel) kategorisiert und mit den in der Aufnahme-MRT sichtbaren ischämischen Läsionen verglichen.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Studiendaten erfolgte durch das Programm „R Studio Version 1.3.1093“. Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) wurden zur Darstellung von Durchschnittswerten bei normalverteilten Daten und der Median und die Quartile bzw. der Interquartilsabstand für nicht-normalverteilte Daten verwendet. Um Verteilungsunterschiede zwischen verschiedenen Gruppen darzustellen, wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen. Für den Mittelwert-Vergleich wurden je nach Gruppenanzahl unterschiedliche statistische Mittel verwendet: bei dem Vergleich von ≤ 2 Gruppen wurde der t-Test angewandt, bei > 2 Gruppen wurde die Varianzanalyse ANOVA (analysis of variance) und der Bonferroni Post-Hoc-Test durchgeführt. Als statistisches Signifikanzniveau wurde $p = 0,05$ festgelegt. Um eine anschaulichere grafische Darstellung zu ermöglichen, wurden Box-Plot Diagramme der Vergleichsgruppen und -zeitpunkte erstellt. Gegebenenfalls notwendige Zensierungen erfolgten automatisch durch die Statistik-Software.

2.6 Ethik

Die zugrunde liegende Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt (Projektnummer 17-685). Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Patienten haben eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Teilstudienpopulation

Insgesamt wurden in dieser vorliegenden Teilstudie 91 Patienten eingeschlossen. Das Teilstudienkollektiv war mit 61 (67,0 %) männlichen und 30 (33,0 %) weiblichen Patienten überwiegend männlich. Das durchschnittliche Alter bei Aufnahme betrug 67 ± 12 Jahre, mit einer Spanne von 30 bis 89 Jahren. Die Follow-up-Untersuchungen wurden im Durchschnitt 809 ± 352 Tage nach dem Indexschlaganfall durchgeführt.

Hinsichtlich assoziierter Komorbiditäten hatten 61 Patienten (67,0 %) eine arterielle Hypertonie, von denen 53 (86,9 %) über eine adäquate Blutdruckeinstellung berichteten. 14 Patienten (15,4 %) waren Diabetiker und 21 (23,1 %) litten unter Gefäßerkrankungen wie einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, einem vorangegangenen Herzinfarkt oder einer schweren Aortenverkalkung. Der durchschnittliche CHA₂DS₂-VASc-Score in der Teilstudienpopulation betrug $4,4 \pm 1,4$. Bei 65 Patienten (71,4 %) wurden makroangiopathische Veränderungen in der Duplexsonographie der Karotiden festgestellt. Hierbei wurde zwischen einer geringgradigen Stenose (<50 % Verengung des Karotisdurchmessers), einer moderaten (50 – 69 %) und einer schweren Karotisstenose (≥ 70 %) unterschieden. (Mozzini, Roscia, Casadei, & Cominacini, 2016)

Der mittlere BMI (Body-Mass-Index) lag bei $26,3 \pm 4,0$, wobei die Mehrheit ($n = 55$, 60,4 %) übergewichtig bis adipös war. 5 Patienten (5,5 %) berichteten über einen aktiven Nikotinkonsum, während 40 Patienten (44,0 %) ehemalige Raucher waren.

Der durchschnittliche NIHSS-Wert, der bei der stationären Aufnahme für den Index-E-SUS berechnet wurde, lag bei $3,3 \pm 4,6$.

Während des stationären Aufenthalts wurde für jeden Patienten sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Entlassung mRS-Werte erhoben. Diese betrugen im Durchschnitt respektiv $2,0 \pm 1,4$ und $1,3 \pm 1,3$. Zum Zeitpunkt des Follow-ups lag der mittlere mRS-Wert bei $0,5 \pm 1,1$.

Allen Patienten wurde leitliniengerecht eine antithrombotische Medikation zur Sekundärprävention empfohlen. 66 Patienten (72,5 %) wurden mit TAH (Acetylsalicylsäure (ASS) und/oder Clopidogrel) behandelt, 20 (22 %) mit DOAK (Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran, Edoxaban) und 5 Patienten (5,5 %) nahmen bei der Nachuntersuchung keinerlei Antikoagulanzen ein. Die primäre Indikation für eine Rezidivprophylaxe mit DOAK war die Manifestation von VHF bei 16 dieser Patienten (80 %). Andere Indikationen für diese Präparate umfassten unter anderem eine vorausgegangene Lungenarterienembolie oder eine tiefe Venenthrombose, was bei 4 Patienten (20 %) der Fall war.

VHF gilt als etablierter Risikofaktor für rezidivierende Schlaganfälle. (Fischer et al., 2023) Zudem kann ein neu aufgetretenes VHF als bedeutender pathophysiologischer Mechanismus im Kontext von ESUS betrachtet werden. (Maier et al., 2017) In diesem Zusammenhang untersuchten wir anhand von kardialen Monitoring das Neuauftreten von VHF nach stattgehabtem Index-ESUS. (Sagris, Harrison, Buckley, Ntaios, & Lip, 2022) 60 Patienten (65,9 %) stimmten der Implantation eines Event-recorders, ein subkutaner Überwachungsdetektor zur kontinuierlichen Aufzeichnung der elektrischen Herzaktivität über mehrere Jahre, zu. (Vilcant, Kousa, & Hai, 2023) 2 dieser Patienten (2,2 %) wurde der Event-recorder zum Zeitpunkt des Follow-ups explantiert. Bei 20 Probanden (22 %) wurde ein LZ-EKG über 24-72 Stunden durchgeführt. Bei insgesamt 21 Patienten (23,1%) konnten eine oder mehrere Episoden von VHF identifiziert werden. Hiervon wurden 15 Ereignisse (71,4 %) mithilfe des Event-recorders, 3 (14,3 %) im LZ-EKG und 2 (9,5 %) sowohl im Event-recorder als auch im LZ-EKG detektiert. Bei 2 Patienten (9,5 %), die keine Form der kardialen Langzeit-Überwachung erhielten, konnte VHF anhand der klinischen Symptomatik und darauffolgenden diagnostischen Untersuchungen nachgewiesen werden.

Der durchschnittliche AF-Burden der gesamten Teilstudienpopulation war mit $1,2 \pm 0,6$ niedrig.

In dieser Teilstudie untersuchten wir ebenfalls den Zusammenhang von PFO und ESUS. Als PFO versteht man einen fehlenden Verschluss einer pränatal physiologischen Verbindung zwischen rechtem und linkem Vorhof. Über den Mechanismus einer paradoxen Embolie kann dieser Herzdefekt als Ursache für ESUS betrachtet werden, und gilt in dieser Hinsicht als eine kardioembolische Quelle mit niedrigem Risikopotenzial. (Hart et al., 2014; Ntaios et al., 2020; Toh et al., 2023) Eine Schließung des PFO kann als effektive Präventivmaßnahme für rezidivierende Schlaganfälle erwogen werden. (H. C. Diener et al., 2023) In der betroffenen ESUS-Kohorte konnte bei 13 Patienten (14,3 %) per TTE ein PFO diagnostiziert werden, eine deutlich niedrigere Prävalenz als in anderen Studien vorbeschrieben wurde. (Mojadidi et al., 2018) Bei 9 dieser Patienten (69,2 %) erfolgte ein interventioneller PFO-Verschluss. Die mediane Zeit bis zu diesem Eingriff betrug 185 Tage.

3.2 Prävalenz von stummen Ischämien und anderen zerebrovaskulären Ereignissen

Insgesamt traten während des Follow-ups (durchschnittlich 809 ± 352 Tage) bei 16 der 91 eingeschlossenen Patienten (17,6 %) neue Hirnischämien auf. Dabei wurden bei 5 Patienten (5,5 %) ausschließlich stumme Ischämien, und bei 7 Patienten (7,7 %) nur klinische Hirnischämien (davon 2 Patienten (2,2 %) mit einer TIA) diagnostiziert. Bei 4 Patienten (4,4 %) wurde sowohl eine stumme als auch eine klinische Hirnischämie nachgewiesen. Die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Nachweis einer stummen Ischämie betrug 814 ± 430 Tage, während es bei klinischen Hirnischämien 415 ± 398 Tage waren. Somit lag die Prävalenz von stummen Ischämien in der untersuchten Kohorte mit 9 von 91 Patienten bei 9,9 %.

Darüber hinaus traten bei 2 Patienten (2,2 %) zerebrale Hämorrhagien auf, wobei die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten der Hämorrhagie 196 ± 0 Tage betrug.

3.3 Bildgebende Charakteristika

Im Rahmen der standardmäßigen diagnostischen Abklärung des Index-Schlaganfalls wurde bei allen Patienten bei der Aufnahme ein bildgebendes Verfahren des Gehirns durchgeführt. 77 Patienten (84,6 %) erhielten sowohl eine MRT als auch eine CT, 8 Patienten (8,8 %) nur eine CT und 6 Patienten (6,6 %) ausschließlich eine MRT.

Insgesamt war die Mehrheit der Index-ESUS mit 61,5 % im anterioren Stromgebiet lokalisiert. 29,7 % befanden sich im posterioren Stromgebiet und 8,8 % umfassten sowohl das vordere als auch das hintere Stromgebiet. 52,7 % der Infarkte waren multilokulär, während 47,3% eine singuläre Läsion aufwiesen. Es zeigte sich eine Tendenz, dass die Index-ESUS eher in der rechten als in der linken Hemisphäre auftraten (51,7 % vs. 35,2 %). 13,2 % betrafen beide Hemisphären.

Als Voraussetzung für den Einschluss in die Teilstudie galt das Vorhandensein einer Follow-up-MRT-Untersuchung. Die durchschnittliche Zeit zwischen der Aufnahme- und Follow-up-Bildgebung lag bei 733 ± 393 Tage. Insgesamt hatten 79 Patienten (86,8 %) sichtbare Hirninfarkte auf der Follow-up-MRT. Bei 12 Patienten (13,1 %) war zwar keine Läsion in der Verlaufs-MRT zu sehen, alle zeigten jedoch in der initialen Aufnahme-Bildgebung einen dem Index-ESUS entsprechenden Infarkt. Wie bereits vorbeschrieben, traten bei 16 der 91 eingeschlossenen Teilnehmer (17,6 %) rezidivierende Hirninfarkte auf (5 Patienten mit stummen, 7 mit klinischen und 4 mit konkomitant klinisch und stummen Infarkten). Bei 14 dieser Patienten (15,4 %) konnte in der Follow-up-MRT eine frische Ischämie detektiert werden. Die 2 Patienten (2,2 %) mit rezidivierendem Hirninfarkt ohne Korrelat in der Verlaufs-Bildgebung erhielten die Diagnose einer TIA.

Von all den in der Bildgebung nachgewiesenen rezidivierenden Schlaganfällen (bei insgesamt 14 Patienten) waren 71,4 % im anterioren Stromgebiet lokalisiert, 21,4 % im posterioren Stromgebiet und 7,2 % in beiden Stromgebieten. 50 % lagen linkshemisphärisch, 42,9 % rechtshemisphärisch und 7,1 % waren bilateral. Es ließ sich keine Assoziation zwischen dem betroffenen Territorium des Index- und des rezidivierenden Schlaganfalls feststellen, da 64,3 % der rezidivierenden Hirninfarkte eine unterschiedliche Lokalisation als die der Index-ESUS aufwiesen.

Bei 5 Patienten (5,5 %) konnten ausschließlich stumme Ischämien im Follow-up nachgewiesen werden. Die Mehrheit dieser betrafen mit 80 % das anteriore Stromgebiet und 20 % das posteriore Stromgebiet. 60 % der stummen Ischämien lagen linkshemisphärisch, 40 % rechtshemisphärisch. Es zeigte sich, dass 60 % dieser rezidivierenden Infarkte im selben Gebiet wie der Index-ESUS auftraten.

5 Patienten (5,5 %) erlitten einen klinisch rezidivierenden Schlaganfall, der in der Follow-up-MRT sichtbar war. 60 % davon lagen im anterioren Stromgebiet und jeweils 20 % waren im posterioren und in beiden Stromgebieten zugleich lokalisiert. Die linke Hemisphäre war bei 60 % der Infarkte betroffen und jeweils 20 % betrafen die rechte und beide Hemisphären zugleich. Nur 40 % der klinischen Reinfarkte waren im selben Territorium wie das des Index-Schlaganfalls lokalisiert, somit ließ sich auch hier keine Korrelation feststellen.

Bei den 4 Patienten (4,4 %) mit sowohl stummen als auch klinischen Ischämien im Follow-up war das anteriore in 75 % und das posteriore Stromgebiet in 25 % der Fälle betroffen. 75 % der Reinfarkte waren rechtsseitig lokalisiert und 25 % links. 100 % der Reinfarkte lagen in einem anderen Gebiet als das des Index-ESUS.

3.4 Analyse von prädiktiven Faktoren je nach Art des Reinfarktes

Zur Bestimmung von klinisch relevanten prädiktiven Faktoren für das Auftreten von stummen Ischämien nach stattgehabtem ESUS erfolgte die Analyse verschiedener Charakteristika der eingeschlossenen Patienten anhand von drei Vergleichsgruppen.

3.4.1 Untersuchungsgruppe 1:

Patienten ohne Schlaganfall-Rezidiv im Vergleich zu denen mit stummer Ischämie, klinischem Reinfarkt und sowohl stummem als auch klinischem Reinfarkt

Die erste untersuchte Vergleichskohorte stellte die Patienten ohne rezidivierenden Schlaganfall im Follow-up (n= 75) gegenüber denen, mit jeweils stummem (n= 5), klinischem (n= 7) und sowohl stummem als auch klinischem Reinfarkt (n= 4). Eine Übersicht der Analyse findet sich in Tabelle 1 wieder.

In Bezug auf die Geschlechterverteilung konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,85$), wobei die Teilnehmer in allen Gruppen überwiegend männlich waren (57 - 80 %). Auch der durchschnittliche BMI unterschied sich nicht signifikant zwischen den vier Patientengruppen ($p = 0,9$). Patienten ohne Reinfarkt waren tendenziell jünger ($66,4 \pm 12,6$ Jahre) als die mit stummen und/oder klinischen Reinfarkten ($68,9 - 74 \pm 4,7 - 13,4$ Jahre).

Der CHA₂DS₂-VASc-Score war weder im Gesamt-Score ($p = 0,85$) noch in den einzelnen berechneten Risikofaktoren wie Herzinsuffizienz ($p = 0,71$), arterielle Hypertonie ($p = 0,4$), Diabetes mellitus ($p = 0,12$), vaskuläre Erkrankung ($p = 0,57$), vorangegangener Schlaganfall/TIA zwischen den untersuchten Gruppen signifikant unterschiedlich.

Weder das Vorhandensein einer makroangiopathischen Veränderung der Karotiden noch die Einteilung der Stenose in verschiedenen Schweregrade zeigten eine Assoziation mit dem Auftreten von rezidivierenden ischämischen Ereignissen ($p = 0,47$).

Aktiver Nikotinkonsum war bei Patienten mit klinischem Reinfarkt signifikant häufiger als in den anderen Gruppen (28,6 % vs. 0 - 4 %, $p = 0,05$). Es zeigte sich jedoch keine Assoziation hinsichtlich der Anzahl an pack-years (py) oder des Prozentsatzes an ehemaligen Rauchern.

Ein Trend zeigte sich dahingehend, dass Patienten mit einer stummen Ischämie im Follow-up einen höheren NIHSS-Wert bei der Aufnahme aufwiesen ($7,8 \pm 6,5$ vs. $1,7 - 3,2 \pm 1,0 - 4,7$, $p = 0,12$), und somit einen tendenziell schwereren Index-Schlaganfall erlitten als die Patienten der Vergleichsgruppen (siehe **Error! Reference source not found.**). Demzufolge zeigten sich auch die erfassten mRS-Werte von entscheidender Bedeutung. Insbesondere die zum Zeitpunkt des Follow-ups erhobenen Werte deuteten stark darauf hin, dass sowohl die Patienten mit stummen, klinischen als auch mit beiden Schlaganfall-Rezidiven funktionell stärker beeinträchtigt waren mit einem signifikant höheren mRS-Wert als die ohne jeglichen Reinfarkt ($1,0 - 2,3 \pm 1,5 - 2,1$ vs. $0,3 \pm 0,9$, $p = 0,001$). Im direkten Vergleich zwischen Patienten ohne Rezidiv und denen mit sowohl klinischem als auch stummem Reinfarkt zeigte sich der mRS-Wert am divergentesten ($0,3 \pm 0,9$ vs. $2,3 \pm 2,1$, $p = 0,003$). Aber auch bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme und der Entlassung stellt sich die Analyse der mRS-Werte als besonders aufschlussreich heraus. Hier zeigte sich, dass die Patienten die bis zum Zeitpunkt des Follow-ups stumme Ischämien entwickelten, bereits bei Auftreten des Index-Schlaganfalls und kurz darauf, nach stationärer Behandlung, tendenziell höhere mRS-Werte aufwiesen als die ohne Schlaganfall-Rezidiv ($2,8 \pm 1,9$ vs. $1,9 \pm 1,3$, $p = 0,57$ und $1,8 \pm 1,9$ vs. $1,2 \pm 1,2$, $p = 0,47$). Dies ist in Abbildung 6 ersichtlich.

Abbildung 5: NIHSS bei Aufnahme des Index-Schlaganfalls und Art des Reinfarkts

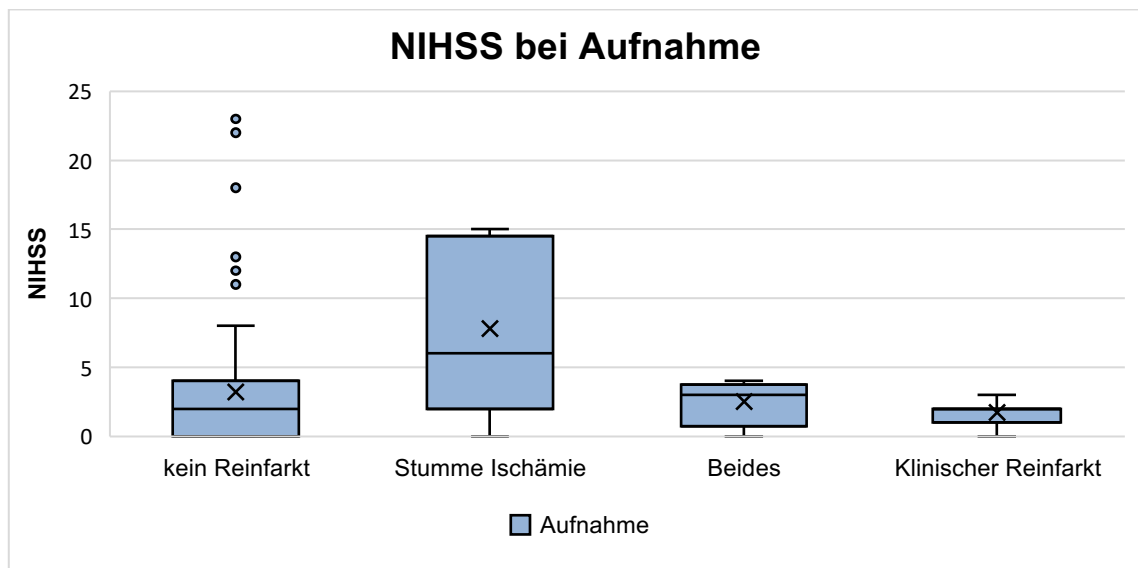
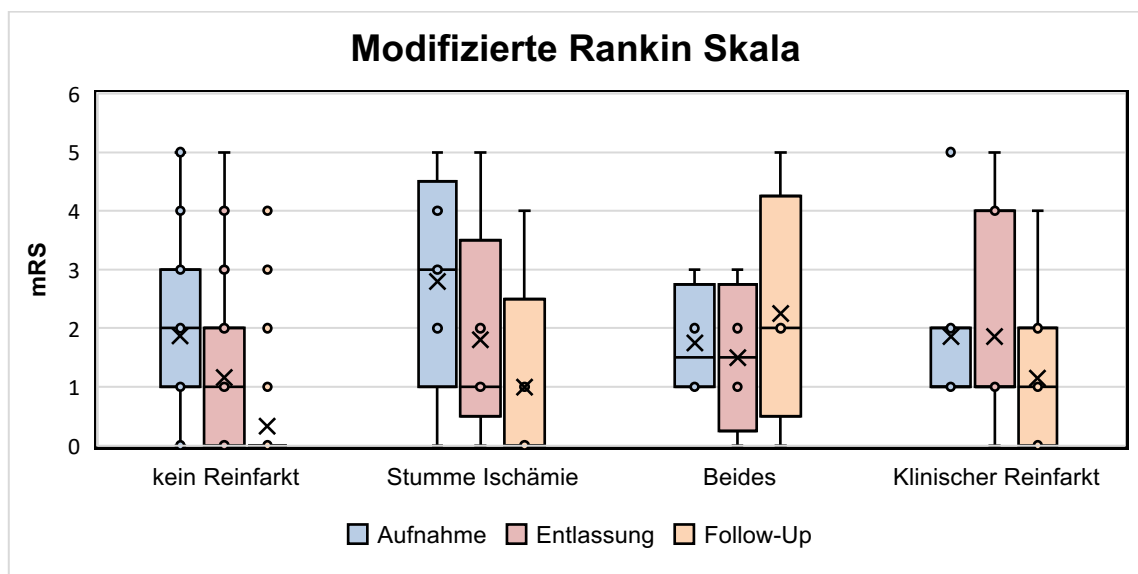


Abbildung 6: mRS-Werte bei Aufnahme, Entlassung und Follow-up des Index-Schlaganfalls und Art des Reinfarktes



Außerdem wurde das Auftreten von VHF nach dem Index-Schlaganfall und der daraus errechnete AF-Burden untersucht. Beide zeigten keinerlei signifikante Abweichungen zwischen den vier Gruppen ($p = 0,43$ bzw. $p = 0,83$). Bei Patienten mit klinischem Schlaganfall-Rezidiv wurde häufiger ein LZ-EKG statt eines Event-recorders als Form des kardialen Monitorings durchgeführt (71,4 %, $p = 0,005$), es zeigte sich hierdurch jedoch weder Vor- noch Nachteil hinsichtlich der Detektionsrate von VHF.

Zur Detektion eines PFO wurde eine TTE durchgeführt, bei Vorhandensein dieses kardialen Defektes wurde der Verschluss in Erwägung gezogen. In dieser Teilstudie konnte keine Assoziation zwischen PFO und rezidivierendem Schlaganfall jeglicher Art festgestellt werden ($p = 0,43$). Auch der Verschluss eines diagnostizierten PFO hatte hierauf keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,75$).

Des Weiteren wurde der Einfluss der medikamentösen Sekundärprophylaxe (TAH vs. DOAK) auf die vier Vergleichsgruppen untersucht, es konnte allerdings kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,26$). Auch das Auftreten von zerebralen Hämorrhagien im Verlauf war in keiner der untersuchten Gruppen signifikant häufiger ($p = 0,93$).

In Bezug auf die Lokalisation der Index- und Rezidiv-Schlaganfälle konnte keine Korrelation festgestellt werden: weder bei den Patienten mit stummen, klinischen oder beiden Reinfarkten traten die Schlaganfälle häufiger im selben Gebiet wie der Index-ESUS auf ($p = 0,17$).

Tabelle 1: Charakteristika der Untersuchungsgruppe 1

	<i>Kein Reinfarkt</i>	<i>stumme Ischämie</i>	<i>klinischer Reinfarkt</i>	<i>beides</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Patientenanzahl</i>	75	5	7	4	
<i>männlich (n)</i>	50	4	4	3	0,85
<i>weiblich (n)</i>	25	1	3	1	
<i>Alter (Durchschnitt \pm SD)</i>	66,4 \pm 12,6	72,8 \pm 4,7	68,9 \pm 13,4	74 \pm 6,4	0,47
<i>BMI (Durchschnitt \pm SD)</i>	26,2 \pm 3,5	26,7 \pm 8,1	26,8 \pm 5,5	27,7 \pm 3,5	0,9
<i>CHA2DS2VASC (Durchschnitt \pm SD)</i>	4,3 \pm 1,5	4,4 \pm 0,5	4,4 \pm 1,5	5 \pm 1,4	0,85
Herzinsuffizienz (n)	6	0	0	0	0,71
Hypertonus (n)	48	5	5	3	0,4
Alter (65 - 74 Jahre) (n)	18	4	2	3	0,06
Alter (> 75 Jahre) (n)	25	1	2	1	
Diabetes (n)	10	0	2	2	0,12
Z.n. Schlaganfall (n)	75	5	7	4	NA
Vaskuläre Vorerkrankung (n)	19	0	1	1	0,57

<i>Makroangiopathie (n)</i>		53	4	4	4	0,47
<i>Nikotin (n)</i>	ja (n)	3	0	2	0	0,05
	Ex-Raucher (n)	32	3	3	2	0,9
	pack-years (Durchschnitt \pm SD)	12,1 \pm 21,7	10 \pm 14,1	3 \pm 0,9	17,5 \pm 20,6	0,75
<i>NIHSS (Durchschnitt \pm SD)</i>		3,2 \pm 4,7	7,8 \pm 6,5	1,7 \pm 1,0	2,5 \pm 1,7	0,12
<i>mRS (Durchschnitt \pm SD)</i>	Aufnahme	1,9 \pm 1,3	2,8 \pm 1,9	1,9 \pm 1,5	1,8 \pm 1	0,57
	Entlassung	1,2 \pm 1,2	1,8 \pm 1,9	1,9 \pm 1,9	1,5 \pm 1,3	0,47
	Follow-up	0,3 \pm 0,9	1,0 \pm 1,7	1,1 \pm 1,5	2,25 \pm 2,1	0,001
<i>VHF (n)</i>		15	2	3	1	0,43
<i>AF Burden (Durchschnitt \pm SD)</i>		1,19 \pm 0,61	1,09 \pm 0,76	1,02 \pm 0,06	1,32 \pm 0,41	0,83
<i>Event-recorder (n)</i>		52	3	2	3	0,51
<i>LZ-EKG (n)</i>		13	2	5	0	0,005
<i>PFO (n)</i>		10	0	2	1	0,43
<i>PFO-Verschluss (n)</i>		8	0	1	0	0,75
<i>Antikoagulation</i>	keine (n)	3	1	0	1	
	TAH (n)	57	3	4	2	0,26
	DOAK (n)	15	1	3	1	
<i>Hämorrhagie (n)</i>		2	0	0	0	0,93
<i>Index-ESUS Seite</i>	links (n)	27	1	1	3	
	rechts (n)	38	4	4	1	0,34
	beidseitig (n)	10	0	2	0	
<i>Index-ESUS Stromgebiet</i>	anterior (n)	45	4	4	3	
	posterior (n)	23	1	2	1	0,94
	beides (n)	7	0	1	0	
<i>Reinfarkt Seite</i>	links (n)	21	3	3	1	
	rechts (n)	23	2	1	3	0,31
	beidseitig (n)	21	0	1	0	
<i>Reinfarkt Stromgebiet</i>	anterior (n)	37	4	3	3	
	posterior (n)	18	1	1	1	0,89
	beides (n)	10	0	1	0	
<i>Areal Index- vs. Reinfarkt (n)</i>	gleich	NA	3	2	0	0,17
	unterschiedlich	NA	2	3	4	

3.4.2 Untersuchungsgruppe 2:

Patienten mit stummer Ischämie im Vergleich zu denen mit klinischem Reinfarkt

In einer weiteren statistischen Analyse wurden die klinischen ($n = 7$) den stummen Reinfarkten ($n = 5$) gegenübergestellt. Ziel war es, unabhängige prädiktive Faktoren für das Auftreten einer stummen Ischämie zu identifizieren. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse dieser Auswertung.

Wie bereits in der ersten Untersuchungsgruppe beschrieben, zeigten sich auch in diesem Fall keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung ($p = 0,84$) oder des durchschnittlichen BMI ($p = 0,94$). Patienten mit einer stummen Ischämie waren tendenziell älter ($72,8 \pm 4,7$ Jahre) als die, mit einer klinischen Ischämie ($68,9 \pm 13,4$ Jahre).

Interessanterweise zeigte sich auch in dieser Analyse der CHA₂DS₂-VASc-Score weder in der Gesamtsumme noch in den bereits vorbeschriebenen daraus bestehenden Risikofaktoren ($p = 0,15 - 1$) bedeutsam verschieden. Obwohl Makroangiopathien der Karotiden bei Patienten mit stummen Ischämien etwas häufiger auftraten (80,0 % vs. 57,1 %), erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz ($p = 0,69$). Auch die Angabe von Nikotinkonsum konnte nicht als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von stummen Ischämien identifiziert werden ($p = 0,6$). Dennoch zeigte sich ein leichter Trend, dass Patienten mit stummen Ischämien einen höheren Tabakkonsum erlebten als die, mit einem klinischen Reinfarkt (10 vs. 3 py, $p = 0,41$).

Wie bereits in der Analyse der Untersuchungsgruppe 1 festgestellt werden konnte, zeigte sich auch im direkten Vergleich von stummen mit klinischen Ischämien der NIHSS in Bezug auf den Index-ESUS tendenziell höher bei den Patienten, die im Verlauf stumme

Ischämien entwickelten ($7,8 \pm 6,5$ vs. $1,7 \pm 1,0$, $p = 0,1$) (siehe Abbildung 7). Bemerkenswert waren auch die zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfassten mRS-Werte der verschiedenen Kohorten. Die Auswertung ergab, dass bereits bei der Aufnahme zum Index-Schlaganfall das Patientenkollektiv mit stummen Ischämien tendenziell höhere mRS-Werte, und somit eine stärkere funktionelle Beeinträchtigung hatten als das Kollektiv, das im Verlauf klinische Ischämien entwickelte ($2,8 \pm 1,9$ vs. $1,9 \pm 1,5$, $p = 0,4$). Dieser Trend spiegelte sich jedoch nicht bei der Erhebung der mRS während der Entlassung und des Follow-ups wider ($1,8 \pm 1,9$ vs. $1,9 \pm 1,9$, $p = 0,96$ und $1,0 \pm 1,7$ vs. $1,1 \pm 1,5$, $p = 0,88$).

Abbildung 7: NIHSS bei Aufnahme des Index-Schlaganfall bei Patienten ohne vs. mit Reinfarkt

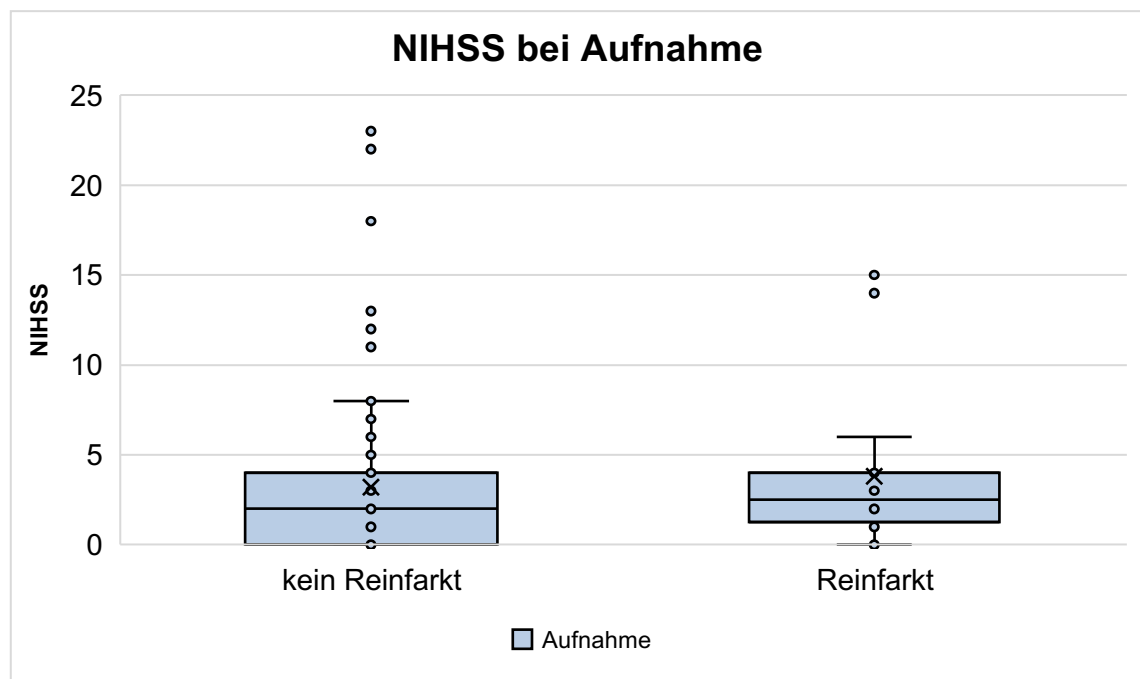
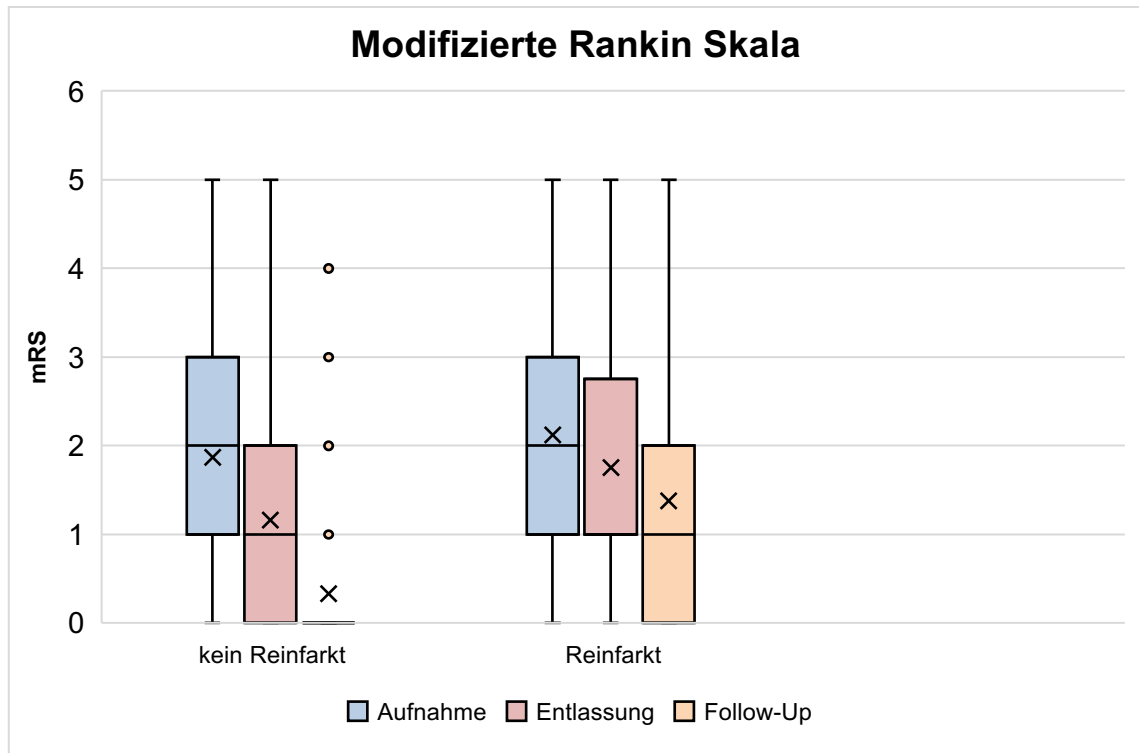


Abbildung 8: mRS-Werte bei Aufnahme, Entlassung und Follow-up des Index-Schlaganfall bei Patienten ohne vs. mit Reinfarkt



Bezüglich des Neuauftretens von VHF sowie des berechneten durchschnittlichen AF-Burden zeigten sich in dieser Untersuchungsgruppe keine signifikanten Unterschiede ($p = 1,0$; $p = 0,87$). Auch die Form des kardialen Monitorings (LZ-EKG oder Event-recorder) hatte keinen Einfluss auf die Detektion von Vorhofflimmern in jeglicher Gruppe ($p = 0,62$; $p = 0,62$).

Gleichermaßen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenkohorten hinsichtlich des Vorhandenseins eines PFO und falls zutreffend, dessen Verschluss deutlich gemacht werden (respektiv $p = 0,53$; $p = 1,0$). Die Art der medikamentösen Sekundärprophylaxe zeigte sich auch hier nicht ausschlaggebend ($p = 0,39$).

Wie die Ergebnisse der Analyse der Untersuchungsgruppe 1 zeigten, konnte auch im direkten Vergleich der Lokalisationen der Index- und Reinfarkte der Patienten mit rein stummen und denen mit rein klinischen Ischämien keine Assoziation konstatiert werden ($p = 0,52$).

Tabelle 2: Charakteristika der Untersuchungsgruppe 2

	<i>stumme Ischämie</i>	<i>klinischer Reinfarkt</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Patientenanzahl (n)</i>	5	7	
<i>männlich (n)</i>	4	4	0,84
<i>weiblich (n)</i>	1	3	
<i>Alter (Durchschnitt ± SD)</i>	72,8 ± 4,7	68,9 ± 13,4	0,32
<i>BMI (Durchschnitt ± SD)</i>	27,2 ± 6,1	26,9 ± 5,5	0,94
<i>CHA2DS2VASC (Durchschnitt ± SD)</i>	4,4	4,3	0,96
<i>Herzinsuffizienz (n)</i>	0	0	NA
<i>Hypertonus (n)</i>	5	5	0,6
<i>Alter (65 - 74 Jahre) (n)</i>	4	2	0,15
<i>Alter (> 75 Jahre) (n)</i>	1	2	
<i>Diabetes (n)</i>	0	2	0,6
<i>Z.n. Schlaganfall (n)</i>	5	7	NA
<i>Vaskuläre Vorerkrankung (n)</i>	1	2	1
<i>Makroangiopathie (n)</i>	4	4	0,69
<i>Nikotin (n)</i>	ja (n)	0	2
	Ex-Raucher (n)	3	3
	pack-years (Durchschnitt ± SD)	10	3
			0,41
<i>NIHSS (Durchschnitt ± SD)</i>	7,8 ± 6,5	1,7 ± 1,0	0,1
<i>mRS (Durchschnitt ± SD)</i>	Aufnahme	2,8 ± 1,9	1,9 ± 1,5
	Entlassung	1,8 ± 1,9	1,9 ± 1,9
	Follow-up	1,0 ± 1,7	1,1 ± 1,5
			0,88
<i>VHF (n)</i>	2	3	1
<i>AF Burden (Durchschnitt ± SD)</i>	1,09 ± 0,76	1,02 ± 0,06	0,87
<i>Event-recorder (n)</i>	3	2	0,62
<i>LZ-EKG (n)</i>	2	5	0,62
<i>PFO (n)</i>	0	2	0,53
<i>PFO-Verschluss (n)</i>	0	1	1
<i>Antikoagulation</i>	keine (n)	1	0
	TAH (n)	3	4
	DOAK (n)	1	3
<i>Hämorrhagie (n)</i>	0	0	
<i>Index-ESUS Seite</i>	links (n)	1	1
	rechts (n)	4	4
	beidseitig (n)	0	2
<i>Index-ESUS Stromgebiet</i>	anterior (n)	4	4
	posterior (n)	1	2
	beides (n)	2	1

<i>Reinfarkt Seite</i>	links (n)	3	3	0,51
	rechts (n)	2	1	
	beidseitig (n)	0	1	
<i>Reinfarkt Stromgebiet</i>	anterior (n)	4	3	0,56
	posterior (n)	1	1	
	beides (n)	0	1	
<i>Areal Index- vs. Reinfarkt (n)</i>	gleich	3	2	0,52
	unterschiedlich	2	3	

3.4.3 Untersuchungsgruppe 3:

Patienten ohne Schlaganfall-Rezidiv im Vergleich zu denen mit Schlaganfall-Rezidiv jeglicher Art

Zuletzt wurde in einer weiteren statistischen Analyse das Patientenkollektiv ohne Schlaganfallrezidiv im Follow-up (n= 75) mit all den Patienten, bei denen nach dem Index-ESUS eine weitere Hirnischämie auftrat (n= 16), verglichen. Ziel war die Identifizierung von allgemein gültigen Risikofaktoren für Schlaganfall-Rezidive. Eine Übersicht dieser Ergebnisse wird in Tabelle 3 dargestellt.

Es zeigte sich eine Mehrheit an männlichen Patienten in beiden Vergleichskohorten, jedoch, wie auch in den Untersuchungsgruppen 1 und 2 gezeigt werden konnte, ohne signifikanten Unterschied (66,7 % und 68,8 %, $p = 1,0$). Im Durchschnitt waren die Patienten mit Schlaganfall-Rezidiv tendenziell älter als die Patienten ohne Reinfarkt ($70,1 \pm 11,3$ Jahre vs. $66,4 \pm 12,6$ Jahre), insbesondere der Anteil an über 65-jährigen Patienten war signifikant höher in dieser Kohorte ($p = 0,03$). Der mittlere BMI zeigte keine Divergenz, wenn auch in beiden Gruppen erhöht ($26,2 \pm 3,5$ vs. $26,8 \pm 6,1$, $p = 0,7$).

Erstaunlicherweise war die Gesamtsumme des CHA₂DS₂-VASc-Score nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,54$). Dennoch zeigte sich ein Trend, dass etablierte Risikofaktoren für das Auftreten eines Schlaganfallrezidivs wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus (aktiv oder ehemals) häufiger bei den

Patienten waren, die im Follow-up eine neue Hirnischämie aufwiesen. Andere Risikofaktoren wie Herzinsuffizienz oder das Vorhandensein einer vaskulären Erkrankung waren jedoch eher häufiger bei Patienten ohne Schlaganfallrezidiv.

Die bisherigen Analysen der NIHHS-Werte, die bei dem Index-ESUS erfasst wurden, deuteten darauf hin, dass diese Werte bei Patienten mit stummen Ischämien tendenziell am höchsten waren. Im Hinblick auf Patienten mit jeglichem Reinfarkt konnte jedoch keine signifikante Assoziation zwischen der Schwere des Index-Schlaganfalls und einem rezidivierenden Infarkt festgestellt werden ($3,2 \pm 4,7$ vs. $3,8 \pm 4,5$, $p = 0,64$). Von besonderer Bedeutung waren in dieser statistischen Auswertung auch die erhobenen mRS-Werte. Zum Zeitpunkt des Follow-ups zeigten sich bei den Patienten mit Schlaganfall-Rezidiv signifikant höhere mRS-Werte als bei Patienten ohne Rezidiv ($1,4 \pm 1,7$ vs. $0,3 \pm 0,9$, $p = 0,027$). Zum Zeitpunkt des Index-ESUS konnte kein wesentlicher Unterschied bei der mRS festgestellt werden ($1,9 \pm 1,3$ vs. $2,1 \pm 1,5$, $p = 0,66$), jedoch zeigte sich bereits bei der Entlassung eine Tendenz, dass die Patientengruppe mit Schlaganfall-Rezidiv höhere mRS-Werte aufwies ($1,8 \pm 1,7$ vs. $1,2 \pm 1,2$, $p = 0,23$). Dies deutet insgesamt darauf hin, dass Patienten, die im Verlauf Rezidive erleiden, schwerer funktionell beeinträchtigt sind als die Patienten ohne Schlaganfall-Rezidiv.

Außerdem konnte in der Patientengruppe mit Reinfarkten ein höherer Prozentsatz an neudiagnostiziertem VHF bemerkt werden, jedoch ohne statistische Signifikanz (37,5 % vs. 20 %, $p = 0,24$). Der AF-Burden unterschied sich nicht zwischen den Gruppen ($1,2 \pm 0,6$ vs. $1,1 \pm 0,5$). Der Prozentsatz an durchgeführten LZ-EKG war höher in der Gruppe mit Reinfarkten (43,8 % vs. 17,3 %, $p = 0,05$), bei den Patienten mit Event-recorder konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,29$).

Wie bereits in den Analysen der Untersuchungsgruppen 1 und 2 vorbeschrieben wurde, konnte auch in dieser Untersuchungsgruppe keine Assoziation zwischen der Diagnose eines PFO, dessen Verschluss falls zutreffend, und rezidivierendem Schlaganfall deutlich gemacht werden ($p = 0,06$; $p = 1,0$).

Die Mehrheit der Patienten in beiden Kohorten erhielten eine Sekundärprophylaxe mit TAH (76 % und 56,3 %), jedoch hatte die Art der medikamentösen Sekundärprophylaxe keinen Einfluss auf einen Reinfarkt jeglicher Art ($p = 0,2$). Eine zerebrale Hämorrhagie trat bei 2 der Patienten ohne Schlaganfall-Rezidiv auf, jedoch waren diese Ergebnisse ebenso nicht statistisch signifikant ($p = 1,0$).

Tabelle 3: Charakteristika der Untersuchungsgruppe 3

	<i>kein Rein- farkt</i>	<i>Reinfarkt</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Patientenanzahl (n)</i>	75	16	
<i>männlich (n)</i>	50	11	1
<i>weiblich (n)</i>	25	5	
<i>Alter (Durchschnitt \pm SD)</i>	66,4 \pm 12,6	70,1 \pm 11,3	0,25
<i>BMI (Durchschnitt \pm SD)</i>	26,2 \pm 3,5	26,8 \pm 6,1	0,7
<i>CHA2DS2VASC (Durchschnitt \pm SD)</i>	4,3 \pm 1,5	4,6 \pm 1,2	0,54
<i>Herzinsuffizienz (n)</i>	6	0	0,54
<i>Hypertonus (n)</i>	48	13	0,3
<i>Alter (65 - 74 Jahre) (n)</i>	18	9	0,03
<i>Alter (> 75 Jahre) (n)</i>	25	4	
<i>Diabetes (n)</i>	10	4	0,43
<i>Z.n. Schlaganfall (n)</i>	75	16	NA
<i>Vaskuläre Vorerkrankung (n)</i>	19	2	0,44
<i>Makroangiopathie (n)</i>	53	12	0,84
<i>Nikotin (n)</i>	ja (n)	3	2
	Ex-Raucher (n)	32	8
	pack-years (Durchschnitt \pm SD)	12,1 \pm 21,7	9,6 \pm 14,5
<i>NIHSS (Durchschnitt \pm SD)</i>	3,2 \pm 4,7	3,8 \pm 4,5	0,61
<i>mRS (Durchschnitt \pm SD)</i>	Aufnahme	1,9 \pm 1,3	2,1 \pm 1,5
	Entlassung	1,2 \pm 1,2	1,8 \pm 1,7
	Follow-up	0,3 \pm 0,9	1,4 \pm 1,7
<i>VHF (n)</i>	15	6	0,24
<i>AF Burden (Durchschnitt \pm SD)</i>	1,19 \pm 0,61	1,12 \pm 0,46	0,58
<i>Event-recorder (n)</i>	52	8	0,29
<i>LZ-EKG (n)</i>	13	7	0,05
<i>PFO (n)</i>	10	3	0,06
<i>PFO-Verschluss (n)</i>	8	1	1
<i>Antikoagulation</i>	keine (n)	3	2
	TAH (n)	57	9
	DOAK (n)	15	5
<i>Hämorrhagie (n)</i>	2	0	1

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Prävalenz von stummen Ischämien sowie von klinischen Reinfarkten nach stattgehabtem ESUS zu bestimmen. Der Schwerpunkt lag darauf, potenzielle prädiktive Faktoren für das Auftreten von stummen Ischämien zu identifizieren, die eine genauere Risikostratifizierung innerhalb der ESUS-Population ermöglichen könnten, um die Schlaganfall-Rezidivprophylaxe zu verbessern.

4.1 Prävalenz von stummen Ischämien und klinischen Reinfarkten nach ESUS

Die Prävalenz von stummen Ischämien nach stattgehabtem ESUS während des durchschnittlichen Follow-up-Zeitraums von 809 ± 352 Tagen wurde mit 9,9 % in dieser Arbeit festgestellt. Obwohl stumme Ischämien zunehmend in den Fokus aktueller Studien geraten und an Bedeutung gewinnen, ist die Forschungslage bezüglich dieser Ereignisse und ihrem Vorkommen nach einem erstmalig aufgetretenen ESUS bisher noch begrenzt. Eine Subgruppenanalyse der NAVIGATE-ESUS-Studie hat sich mit diesem Thema befasst und konnte ähnliche Ergebnisse erzielen: in der Teilstudienpopulation von 718 Teilnehmern mit vergleichbaren demographischen Merkmalen betrug die Prävalenz von stummen Ischämien nach ESUS 9 %. (M. Sharma, E. E. Smith, L. A. Pearce, K. S. Perera, et al., 2022) Jedoch ist zu beachten, dass sich die Nachbeobachtungszeiten zwischen den verschiedenen Studien deutlich unterscheiden. Somit ergibt sich bei unserer Analyse, mit einer durchschnittlichen Follow-up Zeit von 2,2 Jahren, eine jährliche Inzidenzrate von stummen Ischämien nach ESUS von 4,5 %. Diese ist deutlich geringer als die von Sharma et al. beschriebene Inzidenzrate von 9,9 % / Jahr. Die in unserer Studie beobachtete Inzidenzrate könnte potenziell unterschätzt worden sein, da stumme Ischämien im längeren Verlauf bildgebend anders erscheinen können oder möglicherweise sogar nicht mehr nachweisbar sind. (M. Sharma et al., 2020) Zudem hätte eine

frühere Durchführung der Follow-up-MRT die Inzidenzrate steigern können, indem sie die Frühphase nach einem Schlaganfall abdeckt, in der eine besonders hohe Rezidivrate für Hirnischämien zu erwarten ist. (Ay et al., 2010)

Zusätzlich zu den Patienten, die eine stumme Ischämie im Follow-up entwickelten, erlitten 12 % der eingeschlossenen Teilnehmer einen klinischen Reinfarkt, entsprechend einer jährlichen Inzidenzrate von 5,5 %. Unsere Befunde stimmen mit den Erkenntnissen aus anderen Studien überein. Tatsächlich ist die Schlaganfall-Rezidivrate nach ESUS erheblich und variiert je nach Studie zwischen 4,1 – 5,6 % / Jahr. (H.-C. Diener et al., 2019; Hart, Catanese, Perera, Ntaios, & Connolly, 2017; Ntaios et al., 2016)

4.2 Potenzielle prädiktive Faktoren für das Auftreten von stummen Ischämien nach ESUS

4.2.1 mRS

Die Ergebnisse unserer Analyse deuten darauf hin, dass Patienten mit rezidivierenden Ischämien nach ESUS, insbesondere stumme Ischämien, eine höhere funktionelle Beeinträchtigung gemäß der mRS aufweisen, als Patienten ohne Rezidiv. In Konkordanz mit anderen Studien waren in dieser Arbeit in erster Linie zum Zeitpunkt des Follow-ups die mRS-Werte der Patienten mit Reinfarkten jeglicher Art signifikant höher als bei denen ohne Rezidiv. (Tan et al., 2023) Zudem zeigten sich bemerkenswerterweise bereits bei der Aufnahme tendenziell höhere mRS-Werte bei Patienten mit stummen Ischämien als bei Patienten mit klinischen Reinfarkten oder gänzlich ohne Reinfarkt.

Die mRS gilt als etabliertestes Ergebnismaß zur Bewertung der funktionellen Beeinträchtigung und Behinderung von Schlaganfallpatienten. Es ist erwiesen, dass ein höherer mRS-Wert bei Schlaganfall-Patienten mit einem schlechteren funktionellen Outcome nach dem maßgebenden Infarkt assoziiert ist. (Broderick et al., 2017) Zudem weisen die

Ergebnisse bisheriger Studien darauf hin, dass bereits vor einem Schlaganfall bzw. ESUS gemessene höhere mRS-Werte mit einem schlechteren post-Infarkt Outcome einhergehen. (Al Khathaami et al., 2019; Quinn et al., 2017) Dies legt nahe, dass Patienten mit höheren mRS-Scores eine schlechtere Prognose aufweisen könnten. Somit könnte die mRS nicht nur als Ergebnismaß für die funktionelle Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall dienen, sondern auch als möglicher prädiktiver Faktor für das Auftreten von stummen Ischämien und demzufolge auch von Schlaganfallrezidiven nach stattgehabtem ESUS. Insgesamt sprechen die vorliegenden Ergebnisse dafür, dass die mRS ein nützliches Instrument zur Identifizierung von ESUS-Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von stummen Ischämien sein könnte, die von einem engmaschigen Monitoring und einer strengeren Risikofaktor-Kontrolle profitieren würden.

Jedoch ist zu beachten, dass die Interpretation der mRS einer hohen subjektiven Variabilität unterliegt und dringend einer Standardisierung zur Verbesserung der Reliabilität bedarf. Ansätze hierfür bieten bereits kürzlich durchgeführte Studien. (Broderick et al., 2017; Yi, Nakajima, Ikeda, Yoshigai, & Ueda, 2022) Außerdem könnten häufigere, wiederholte mRS-Messungen in Kombination mit der Verwendung von zusätzlichen klinischen Bewertungsskalen wie der NIHSS oder dem Barthel Index zu einer höheren Präzision und Zuverlässigkeit der Ergebnisse führen. (Chye et al., 2022; Harrison, McArthur, & Quinn, 2013)

Zusammenfassend könnte die standardisierte, regelmäßige Erfassung von mRS-Werten einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der ESUS-Nachsorge und Reduzierung von weiteren vaskulären Ereignissen beitragen.

4.2.2 NIHSS

In der vorliegenden Patientenkohorte konnte für den Index-ESUS mit 3,3 ein niedriger durchschnittlicher NIHSS-Wert berechnet werden. Dies deutet auf eine milde Form des

Schlaganfalls hin, die den charakteristischen Merkmalen von ESUS im Vergleich zu Nicht-ESUS-Schlaganfällen entspricht. (Kanjana S. Perera et al., 2016; Tsivgoulis et al., 2019)

Zudem konnte festgestellt werden, dass Patienten mit stummen Ischämien tendenziell höhere NIHSS-Werte aufwiesen und somit schwerere Index-Schlaganfälle erlitten als die ohne stumme Ischämien. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen aus anderen Studien. (D. W. Chen et al., 2017)

Die Nutzung der NIHSS als potenziellen Marker für das Auftreten von stummen Ischämien könnte ein interessanter Ansatz zur Verbesserung der Nachsorge von ESUS-Patienten sein und eine differenzierte Einschätzung der Patientenprognose ermöglichen, zumal herausgefunden wurde, dass ein hoher NIHSS-Wert bei ESUS-Patienten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. (Leventis et al., 2020; Sarbazi et al., 2018) Ein weiterer Vorteil der NIHSS ist die einfache, umfassende und standardisierte Erfassung der Schlaganfallsschwere, welche sich in eine hohe Objektivität und Reliabilität widerspiegelt. (Cummock, Wong, Volpi, & Wong, 2023; Olivato et al., 2016) Dennoch ist es wichtig zu beachten, dass die NIHSS primär zur Bewertung der akuten Schlaganfallsymptomatik entwickelt wurde und weniger geeignet ist, als Messparameter in der Verlaufskontrolle zu dienen. (L. Chen et al., 2021; Harrison et al., 2013) Außerdem erfasst die NIHSS unzureichend kognitive Defizite, die beim Auftreten von stummen Ischämien eine erhebliche Rolle spielen können. (Durrani et al., 2020) Unter Miteinbeziehung weiterer klinischer Messparameter, wie beispielsweise dem Montreal Cognitive Assessment (MoCA) oder dem Mini-Mental-Status-Examination (MMSE) könnte der prädiktive Vorhersagewert verbessert werden.

4.2.3 Alter und Geschlecht

Die vorherrschende Studienlage belegt, dass das Alter als der bedeutendste Risikofaktor für das Auftreten von stummen Ischämien in der Gesamtpopulation anzusehen ist. (Fanning, Wong, & Fraser, 2014) In all den hier untersuchten Vergleichskohorten zeigte sich ein deutlicher Trend hin zu einem höheren Durchschnittsalter bei Patienten mit stummen Ischämien. Obwohl diese Ergebnisse nicht im selben Maße wie in der Arbeit von Fanning et al. vorliegen, zeigen sie dennoch eine ähnliche Tendenz bei ESUS-Patienten.

Darüber hinaus konnte in der vorliegenden Arbeit das Geschlecht nicht als prädiktiver Faktor für stumme Ischämien identifiziert werden. Verschiedene Studien haben diesen Zusammenhang analysiert, konnten jedoch ebenso keine signifikante geschlechterspezifische Assoziation mit stummen Ischämien belegen. (Fanning et al., 2014)

4.2.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Zahlreiche Studien haben demonstriert, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren, darunter Adipositas, Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz oder auch vaskuläre Erkrankungen, das Risiko für Schlaganfallrezidive nach einem stattgehabten ESUS erheblich steigern. (Ntaios et al., 2016; K. S. Perera et al., 2022) Von besonderem Interesse war es also zu prüfen, ob diese modifizierbaren Risikofaktoren als prädiktive Faktoren für das isolierte Auftreten von stummen Reinfarkten nach ESUS gelten.

Überraschenderweise zeigte sich in der vorliegenden Arbeit bei keinem der oben genannten Risikofaktoren eine signifikante Korrelation mit stummen Ischämien. Besonders auffällig war die fehlende Assoziation mit der arteriellen Hypertonie, die in der Literatur neben dem Alter als wichtigster Risikofaktor für stumme Ischämien beschrieben wird.

Auch weitere Erkrankungen wie die Herzinsuffizienz und arteriosklerotische Veränderungen, insbesondere makroangiopathische Veränderungen der Karotiden zeigten starke Zusammenhänge mit stummen Ischämien, was sich in unseren Analysen nicht reproduzieren ließ. (Adachi, Kobayashi, & Yamaguchi, 2002; Meinel et al., 2020; Paraskevas et al., 2023) Hinsichtlich der Adipositas, Nikotinkonsums und Diabetes mellitus ist die Datenlage uneinheitlich und zeigt in verschiedenen Studien unterschiedlich starke Zusammenhänge. (Fanning et al., 2014; Meinel et al., 2020)

Nicht unerwähnt sollte jedoch bleiben, dass sich dennoch ein deutlicher Trend dahingehend zeigte, dass Patienten mit Reinfarkten eine höhere Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren aufwiesen als die Patienten ohne Schlaganfallrezidiv.

Obwohl in dieser Studie keine direkte Assoziation zwischen diesen beeinflussbaren Faktoren und stummen Ischämien festgestellt wurde, haben sie einen erheblichen Einfluss auf das Auftreten von Schlaganfallrezidiven. (Guzik & Bushnell, 2017) Insofern bleibt die Reduzierung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei ESUS-Patienten ein essenzieller Behandlungsansatz in der Schlaganfallsekundärprävention.

4.2.5 VHF und PFO

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse ergaben keine signifikante Assoziation zwischen VHF und dem Vorkommen von stummen Ischämien nach ESUS. Dies steht nicht im Einklang mit Erkenntnissen aus zahlreichen Studien, die VHF als bedeutenden Risikofaktor für stumme Ischämien beschreiben. (Ben Halima et al., 2021; Das et al., 2008; Meinel et al., 2020) Diese Diskrepanz könnte sich durch die geringe Patientenzahl erklären lassen, welche eine wesentliche Einschränkung dieser Arbeit darstellt. Außerdem hätte die standardmäßige Implantation eines Event-recorders für alle eingeschlossenen Patienten die Detektionsrate von VHF erhöhen und somit mögliche Zusammenhänge aufdecken können. (A. N. Sharma, McIntyre, Nguyen, & Baranchuk, 2022) Im

selben Sinne wäre zukünftig die Integration des AF-Burdens in Kombination mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score im Follow-up sicherlich ein sinnvolles Tool zur Anpassung und Langzeit-Monitoring von sekundärpräventiven Maßnahmen. Jedoch fehlt es hier an ausreichender Evidenz, um diese Methoden und Instrumente auf Effektivität zu prüfen.

Ähnlich den vorbeschriebenen Erkenntnissen zu VHF zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines PFO und stummen Ischämien. Es mangelt allerdings an umfassenden wissenschaftlichen Arbeiten, die diesen Zusammenhang untersuchen, um unsere Ergebnisse vergleichen zu können. Der Verschluss eines PFO hingegen, zeigte sich in zahlreichen Studien, als effektive Maßnahme zur Prävention von Schlaganfallrezidiven. (Mir et al., 2018) Interessanterweise konnte in unserer Analyse keine geringere Rezidivrate bei Patienten mit PFO-Verschluss festgestellt werden. Die kleinen Fallzahlen könnten auch hier die statistischen Ergebnisse beeinträchtigt haben.

An dieser Stelle muss ergänzt werden, dass gemäß neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen, ein PFO, wenn gewisse Kriterien erfüllt sind, eine eigenständige Ursache für ein Schlaganfall darstellen kann und demnach nicht mehr als ESUS eingestuft werden soll. (H. C. Diener et al., 2022; Elgendy et al., 2020) Es ist nicht auszuschließen, dass entsprechende Patienten in unserer Analyse miteinbezogen wurden, was die Interpretation der Ergebnisse verzerrt haben könnte.

4.2.6 Infarktlokalisierung

Die bildgebende Analyse ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Lokalisation der Index-ESUS und der Rezidivinfarkte. Dies steht im Kontrast zu anderen Studien, die belegen, dass Rezidivinfarkte mehrheitlich im selben vaskulären Stromgebiet auftreten wie der Index-ESUS, was eine gemeinsame vaskuläre Ätiologie suggerieren kann. (M. Sharma, E. E. Smith, L. A. Pearce, A. Shoamanesh, et al., 2022; Veltkamp et al., 2020)

Insbesondere konnte kein bestimmtes vaskuläres Infarktgebiet als prädiktiver Faktor für das Auftreten von stummen Ischämien identifiziert werden. Hier fehlt es jedoch an Vergleichsliteratur, die den Zusammenhang zwischen den Infarktlokalisationen von ESUS und stumme Ischämien untersuchen, um daraus entsprechende Schlüsse zu ziehen.

4.3 Sekundärprophylaktische Antikoagulation

Die Auswahl der medikamentösen Antikoagulation zur Sekundärprävention von Schlaganfällen spielt eine zentrale Rolle in der ESUS-Forschung. Drei große internationale Studien, ATTICUS, NAVIGATE-ESUS und RE-SPECT-ESUS, konnten keinen Vorteil von Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran im Vergleich zu ASS hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfallrezidiven nach ESUS erkennen. (H.-C. Diener et al., 2019; Geisler et al., 2024; Hart et al., 2018) Diese Ergebnisse decken sich mit denen unserer Analyse. Eine weitere kürzlich publizierte Studie, ARCADIA, untersuchte die Wirksamkeit von Apixaban im Vergleich zu ASS bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und Vorhandensein einer atrialen Kardiopathie. Auch hier konnte keine Reduktion der Schlaganfallrezidivrate festgestellt werden. (Kamel et al., 2024)

In Hinblick auf das Auftreten von stummen Ischämien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Nutzung von TAH und DOAK. Von besonderem Interesse zeigte sich eine ähnliche NAVIGATE-ESUS-Unterstudie, die die Auswirkungen von Rivaroxaban im Vergleich zu ASS auf das Auftreten von stummen Ischämien bei ESUS-Patienten untersuchte. Vergleichbar mit den hier vorliegenden Ergebnissen, konnte keine Reduktion der Inzidenz von stummen Ischämien durch die Nutzung von oralen Antikoagulanzen erzielt werden. (M. Sharma, E. E. Smith, L. A. Pearce, K. S. Perera, et al., 2022)

Weitere Arbeiten, die sich mit der Prävention von stummen Ischämien befassen, wie die COMPASS Studie, bekräftigen diese Erkenntnisse. Allerdings konnte hier ein positiver

Effekt einer kombinierten Therapie mit Rivaroxaban und Aspirin auf eine niedrigere Inzidenzrate von stummen Ischämien festgestellt werden. (M. Sharma et al., 2020) Zusätzliche Studien sind hier jedoch erforderlich, um diesen Trend auf Signifikanz und nicht zuletzt auf Sicherheit hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, wie das Auftreten von Blutungen, zu prüfen.

4.4 Stärken und Limitationen

In diesem Kapitel sollen die Stärken und Limitationen der vorliegenden Dissertation beleuchtet werden.

Zunächst wurden die teilnehmenden Patienten anhand vordefinierter, standardisierter Kriterien eingeschlossen, gemäß dem zum Studienbeginn aktuellsten wissenschaftlichen Stand. (Feil et al., 2019) Dies stellt sicher, dass diese Studienpopulation hochrepräsentativ für die ESUS-Kohorte ist. Außerdem stimmen die Patientencharakteristika und errechnete Prävalenzen der jeweiligen Endpunkte mit der aktuellen Studienlage überein, was für eine gute Reliabilität der vorliegenden Ergebnisse spricht. Eine weitere Stärke dieser Arbeit ist der interdisziplinäre Ansatz, der durch die enge Zusammenarbeit von Neurologen, Kardiologen und Neuroradiologen bei der diagnostischen Abklärung und Bestimmung von Therapieansätzen, eine umfassende Expertise miteinbezieht. Insbesondere die Befundung der MRT-Untersuchungen erfolgte durch einen erfahrenen Neuroradiologen, was eine hohe Objektivität dieser Auswertung gewährleistet und zugleich das Risiko interindividueller Interpretationsunterschiede minimiert.

Andererseits weist diese Arbeit einige Beschränkungen auf, die die Ergebnisse beeinflussen haben könnten. Die wohl bedeutendste Limitation stellt die geringe Patientenzahl ($n = 91$) dar. Dies lässt sich dadurch erklären, dass nicht alle Patienten über eine Verlaufs-MRT-Untersuchung verfügten, wodurch ein erheblicher Teil der Catch-up-ESUS-

Studienpopulation aus dieser Teilstudie ausgeschlossen wurde. Hieraus entsteht ein potenzieller Selektionsbias, da die vorhandenen MRT-Untersuchungen aufgrund bestimmter Indikationen durchgeführt wurden, die auf eine möglicherweise höhere Anzahl an Rezidiven bzw. Begleiterkrankungen zurückzuführen sein könnte. Durch die standardmäßige Implementierung einer Verlaufs-MRT als Bestandteil der Follow-up-Untersuchung könnten solche Verzerrungen vermieden und die statistische Power verbessert werden. Ferner ist hier eine monozentrische Studie durchgeführt worden, was sowohl die Stichprobengröße geringer ausfallen lässt als auch die externe Validität dieser Studie einschränken kann. Ein weiterer limitierender Faktor dieser Arbeit ist die hohe Variabilität bei den Zeitpunkten der Follow-up-Untersuchungen, was zu einer schlechteren Vergleichbarkeit der Ergebnisse führen kann. Festgelegte, regelmäßige Nachuntersuchungen hätten zu einer konsistenteren und valideren Datenerhebung beitragen können. Außerdem wurden die Follow-ups ausschließlich telefonisch erfasst, was ein hohes Risiko des Informationsverlustes mit sich bringt und nicht zuletzt die Bewertung von klinischen Scores wie die NIHSS oder die mRS erheblich erschwert. Andererseits könnte das telefonische Follow-up durch den geringen Aufwand, insbesondere für Patienten mit eingeschränkter Mobilität, zu einer verbesserten Patientencompliance beitragen.

5. Schlussfolgerung und Ausblick

ESUS bildet eine wichtige Untergruppe der ischämischen Schlaganfälle, die nicht zuletzt durch deren hohe Schlaganfall-Rezidivrate in der neuesten Forschung zunehmend an Bedeutung gewinnt. (H. C. Diener et al., 2022) Allerdings ist eine optimale Sekundärprävention von ESUS bisher nicht etabliert worden.

In diesem Kontext haben sich stumme Ischämien als bedeutender Risikofaktor für das Auftreten von Schlaganfallrezidiven erwiesen. Trotz ihres vermehrten Auftretens bei ESUS-Patienten, spielen sie in der Nachsorge dieser Patientengruppe noch eine untergeordnete Rolle. (M. Sharma, E. E. Smith, L. A. Pearce, K. S. Perera, et al., 2022)

In der vorliegenden Arbeit lag der Fokus auf dem Auftreten von stummen Ischämien nach stattgehabtem ESUS und deren potenziellen prädiktiven Faktoren. Das primäre Ziel bestand darin, ein fundiertes Verständnis für diese Ereignisse zu erlangen, um mögliche Ansätze für eine Verbesserung der ESUS-Nachsorge darzulegen, die letztendlich mit einer Reduzierung der Schlaganfall-Rezidivrate einhergehen sollen.

Die aus dieser Studie resultierende Schlüsselerkenntnis ist die signifikante Assoziation zwischen einer schweren funktionellen Beeinträchtigung und der Manifestation von stummen Ischämien. Dies ließ sich insbesondere anhand der mRS feststellen. Die standardisierte und kombinierte Nutzung von Schlaganfall-Bewertungsskalen in den Follow-up Untersuchungen, unter anderem die mRS, NIHHS und der Barthel-Index, würde zu einer verlässlicheren und umfassenderen Beurteilung des funktionellen Status der Patienten beitragen. Somit könnte innerhalb der ESUS-Population eine Hochrisikogruppe für stumme Ischämien identifiziert werden, bei denen eine intensivierte Nachsorge von Vorteil wäre.

Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der ESUS-Sekundärprävention wäre die standardmäßige Implementierung einer MRT-Verlaufsuntersuchung für alle Patienten im Rahmen der Postvention zur Identifizierung von stummen Ischämien. Jedoch ist hier zu beachten, dass die MRT eine äußerst kostspielige und aufwändige Untersuchung ist, die

durch ihre schwere Zugänglichkeit auch lange Wartezeiten mit sich bringen kann. Ein mögliches Lösungsmodell hierfür wäre die Stratifizierung der ESUS-Patienten in Hochrisikogruppen, beispielsweise Patienten mit einem hohen mRS-Score, die von einer Verlaufs-MRT profitieren könnten.

Allerdings konnten in unserer Studie, trotz sämtlicher Tendenzen, keine weiteren statistisch signifikanten prädiktiven Faktoren für das Auftreten von stummen Ischämien nach ESUS erkannt werden. Dies ist mitunter auf die geringe Größe der Studienpopulation zurückzuführen.

Es bedarf weiterer prospektiver Studien, um die Zusammenhänge von stummen Ischämien und ESUS genauer zu erforschen und sekundärpräventive Strategien zu erarbeiten, die zu einer erheblichen Prognoseverbesserung von ESUS-Patienten führen könnten. Insbesondere könnten die bisher unveröffentlichten Ergebnisse der FIND-AF2-Studie, die den Einfluss eines intensivierten kardialen Monitorings zur VHF-Detektion und Therapie auf die Schlaganfallrezidivrate untersucht, aufschlussreiche Einblicke liefern. (Uhe et al., 2023)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Lars Kellert bedanken, der es mir ermöglicht hat, dieses spannende Projekt zu realisieren und mich während des gesamten Prozesses hervorragend beraten, unterstützt und betreut hat.

Außerdem bedanke ich mich bei Dr. Sonja Schönecker, die mich in dieses komplexe und innovative Thema eingeführt hat und mir beim Projektaufbau und Datenerhebung eine große Hilfe war.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Paul Reidler, für seine herausragende Arbeit bei der Auswertung der MRT-Sequenzen. Seine fachliche Expertise war für das Zustandekommen dieser Arbeit von maßgeblicher Bedeutung.

Mein weiterer Dank geht an Oksana Kovalenko, Flora Perrone-Strauß und Yvonne Naumann für die gute Zusammenarbeit.

Des Weiteren möchte ich das Engagement aller Studienteilnehmer wertschätzen, die sich die Zeit genommen haben, an den Nachuntersuchungen teilzunehmen und ihre MRT-Bilder zur Verfügung gestellt haben.

Mein allergrößter Dank gilt schließlich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für ihre immerwährende Unterstützung, Ermutigung und Fürsorglichkeit. Maman, Papa, merci infiniment. An meine Geschwister Sophia, Florian und Anaïs, die mir ein großes Vorbild und Stütze sind, danke, dass ihr stets an meiner Seite seid.

Meinem Freund Max kann ich nicht genug danken für seine unabdingbare Hilfe bei der statistischen Auswertung, zahlreichen Anregungen und Ratschläge sowie für seinen liebevollen, uneingeschränkten Rückhalt.

Zu guter Letzt danke ich noch meinem Patenkind Milou, für die benötigten zwischenzeitlichen Ablenkungen.

Übereinstimmungserklärung



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Doll, Elisa Eva-Maria

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Stumme Ischämien bei Patienten im Zustand nach einem embolischen Schlaganfall unbekannter
Ursache - Prävalenz und prädiktive Faktoren**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Elisa Eva-Maria Doll

München, 13.04.2025

Ort, Datum

Unterschrift Elisa Eva-Maria Doll

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Doll, Elisa Eva-Maria

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Stumme Ischämien bei Patienten im Zustand nach einem embolischen Schlaganfall unbekannter Ursache - Prävalenz und prädiktive Faktoren

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 01.05.2024

Doll, Elisa Eva-Maria

Unterschrift

Elisa Eva-Maria Doll

Literaturverzeichnis

- Adachi, T., Kobayashi, S., & Yamaguchi, S. (2002). Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke. *Intern Med*, 41(2), 103-108. doi:10.2169/internalmedicine.41.103
- Al Khathaami, A. M., Al Bdah, B., Alnosair, A., Alturki, A., Alrebdi, R., Alwayili, S., . . . Alotaibi, N. D. (2019). Predictors of poor outcome in embolic stroke of undetermined source. *Neurosciences (Riyadh)*, 24(3), 164-167. doi:10.17712/nsj.2019.3.20190005
- Ay, H., Gungor, L., Arsava, E. M., Rosand, J., Vangel, M., Benner, T., . . . Sorensen, A. G. (2010). A score to predict early risk of recurrence after ischemic stroke. *Neurology*, 74(2), 128-135. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ca9cff
- Ben Halima, M., Ezzaouia, K., Boudiche, S., Rekik, B., Mghaieth, F., Ouali, S., . . . Mourali, M. S. (2021). Silent stroke in patients with atrial fibrillation: Prevalence and predictive factors. *Tunis Med*, 99(4), 416-422.
- Broderick, J. P., Adeoye, O., & Elm, J. (2017). Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*, 48(7), 2007-2012. doi:10.1161/strokeaha.117.017866
- Chen, D. W., Wang, Y. X., Shi, J., Zhang, W. Q., Yang, F., Yin, Y. W., & Ma, L. N. (2017). Multiple Silent Brain Infarcts Are Associated with Severer Stroke in Patients with First-Ever Ischemic Stroke without Advanced Leukoaraiosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 26(9), 1988-1995. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.011
- Chen, L., Wang, W., Zhang, S., Liu, H., Yuan, X., Yang, X., & Gu, P. (2021). Value of Barthel, PLAN and NIHSS scores for predicting the death of patients with acute ischemic stroke during their 5-year follow-up. *J Clin Neurosci*, 90, 94-98. doi:10.1016/j.jocn.2021.05.049
- Chye, A., Hackett, M. L., Hankey, G. J., Lundström, E., Almeida, O. P., Gommans, J., . . . Lung, T. (2022). Repeated Measures of Modified Rankin Scale Scores to Assess Functional Recovery From Stroke: AFFINITY Study Findings. *J Am Heart Assoc*, 11(16), e025425. doi:10.1161/jaha.121.025425
- Cummock, J. S., Wong, K. K., Volpi, J. J., & Wong, S. T. (2023). Reliability of the National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale Between Emergency Room and Neurology Physicians for Initial Stroke Severity Scoring. *Cureus*, 15(4), e37595. doi:10.7759/cureus.37595
- Das, R. R., Seshadri, S., Beiser, A. S., Kelly-Hayes, M., Au, R., Himali, J. J., . . . Wolf, P. A. (2008). Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke*, 39(11), 2929-2935. doi:10.1161/strokeaha.108.516575
- Diener, H.-C., Sacco, R. L., Easton, J. D., Granger, C. B., Bernstein, R. A., Uchiyama, S., . . . Toyoda, K. (2019). Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *New England Journal of Medicine*, 380(20), 1906-1917. doi:10.1056/nejmoa1813959
- Diener, H. C., Easton, J. D., Hart, R. G., Kasner, S., Kamel, H., & Ntaios, G. (2022). Review and update of the concept of embolic stroke of undetermined source. *Nat Rev Neurol*, 18(8), 455-465. doi:10.1038/s41582-022-00663-4
- Diener, H. C., Wachter, R., Wong, A., Thijs, V., Schnabel, R. B., Ntaios, G., . . . Bernstein, R. A. (2023). Monitoring for atrial fibrillation prior to patent foramen ovale closure after cryptogenic stroke. *Int J Stroke*, 18(4), 400-407. doi:10.1177/17474930221124412
- Durrani, R., Hill, M. D., & Smith, E. E. (2020). Preventing Covert Brain Infarct-Related Cognitive Impairment and Dementia. *Can J Neurol Sci*, 47(4), 456-463. doi:10.1017/cjn.2020.45
- Elgendy, A. Y., Saver, J. L., Amin, Z., Boudoulas, K. D., Carroll, J. D., Elgendy, I. Y., . . . Tobis, J. M. (2020). Proposal for Updated Nomenclature and Classification of Potential Causative Mechanism in Patent Foramen Ovale-Associated Stroke. *JAMA Neurol*, 77(7), 878-886. doi:10.1001/jamaneurol.2020.0458

-
- Fanning, J. P., Wong, A. A., & Fraser, J. F. (2014). The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med*, 12, 119. doi:10.1186/s12916-014-0119-0
- Fauchier, L., Clementy, N., Pelade, C., Collignon, C., Nicolle, E., & Lip, G. Y. (2015). Patients With Ischemic Stroke and Incident Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Stroke*, 46(9), 2432-2437. doi:10.1161/strokeaha.115.010270
- Feigin, V. L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S., Sacco, R. L., Hacke, W., . . . Lindsay, P. (2022). World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*, 17(1), 18-29. doi:10.1177/17474930211065917
- Feil, K., Heinrich, J., K pper, C., M ller, K., Laub, C., von Falkenhausen, A. S., . . . Kellert, L. (2019). Catch-up-ESUS - follow-up in embolic stroke of undetermined source (ESUS) in a prospective, open-label, observational study: study protocol and initial baseline data. *BMJ Open*, 9(12), e031716. doi:10.1136/bmjopen-2019-031716
- Fischer, U., Koga, M., Strbian, D., Branca, M., Abend, S., Trelle, S., . . . Dawson, J. (2023). Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 388(26), 2411-2421. doi:10.1056/NEJMoa2303048
- Geisler, T., Keller, T., Martus, P., Poli, K., Serna-Higuera, L. M., Schreieck, J., . . . Poli, S. (2024). Apixaban versus Aspirin for Embolic Stroke of Undetermined Source. *NEJM Evid*, 3(1), EVIDoa2300235. doi:10.1056/EVIDoa2300235
- Guzik, A., & Bushnell, C. (2017). Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 23(1, Cerebrovascular Disease), 15-39. doi:10.1212/con.0000000000000416
- Hankey, G. J. (2017). Stroke. *Lancet*, 389(10069), 641-654. doi:10.1016/s0140-6736(16)30962-x
- Harrison, J. K., McArthur, K. S., & Quinn, T. J. (2013). Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. *Clin Interv Aging*, 8, 201-211. doi:10.2147/cia.S32405
- Hart, R. G., Catanese, L., Perera, K. S., Ntaios, G., & Connolly, S. J. (2017). Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*, 48(4), 867-872. doi:10.1161/strokeaha.116.016414
- Hart, R. G., Diener, H. C., Coutts, S. B., Easton, J. D., Granger, C. B., O'Donnell, M. J., . . . Connolly, S. J. (2014). Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*, 13(4), 429-438. doi:10.1016/s1474-4422(13)70310-7
- Hart, R. G., Sharma, M., Mundl, H., Kasner, S. E., Bangdiwala, S. I., Berkowitz, S. D., . . . Connolly, S. J. (2018). Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*, 378(23), 2191-2201. doi:10.1056/NEJMoa1802686
- Hart, R. G., Velthkamp, R. C., Sheridan, P., Sharma, M., Kasner, S. E., Bangdiwala, S. I., . . . Connolly, S. J. (2019). Predictors of Recurrent Ischemic Stroke in Patients with Embolic Strokes of Undetermined Source and Effects of Rivaroxaban Versus Aspirin According to Risk Status: The NAVIGATE ESUS Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 28(8), 2273-2279. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.014
- Kamel, H., Longstreth, W. T., Jr., Tirschwell, D. L., Kronmal, R. A., Marshall, R. S., Broderick, J. P., . . . Elkind, M. S. V. (2024). Apixaban to Prevent Recurrence After Cryptogenic Stroke in Patients With Atrial Cardiopathy: The ARCADIA Randomized Clinical Trial. *Jama*, 331(7), 573-581. doi:10.1001/jama.2023.27188
- Kleindorfer, D. O., Towfighi, A., Chaturvedi, S., Cockcroft, K. M., Gutierrez, J., Lombardi-Hill, D., . . . Williams, L. S. (2021). 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 52(7). doi:10.1161/str.0000000000000375
- Kwah, L. K., & Diong, J. (2014). National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother*, 60(1), 61. doi:10.1016/j.jphys.2013.12.012
- Leventis, I., Perlepe, K., Sagris, D., Sirimarco, G., Strambo, D., Georgiopoulos, G., . . . Ntaios, G. (2020). Characteristics and outcomes of Embolic Stroke of Undetermined Source

- according to stroke severity. *Int J Stroke*, 15(8), 866-871. doi:10.1177/1747493020909546
- Maier, I. L., Schregel, K., Karch, A., Weber-Krueger, M., Mikolajczyk, R. T., Stahrenberg, R., . . . Liman, J. (2017). Association between Embolic Stroke Patterns, ESUS Etiology, and New Diagnosis of Atrial Fibrillation: A Secondary Data Analysis of the Find-AF Trial. *Stroke Research and Treatment*, 2017, 1-6. doi:10.1155/2017/1391843
- Meinel, T. R., Kaesmacher, J., Roten, L., & Fischer, U. (2020). Covert Brain Infarction: Towards Precision Medicine in Research, Diagnosis, and Therapy for a Silent Pandemic. *Stroke*, 51(8), 2597-2606. doi:10.1161/strokeaha.120.030686
- Mir, H., Siemieniuk, R. A. C., Ge, L., Foroutan, F., Fralick, M., Syed, T., . . . Guyatt, G. H. (2018). Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence. *BMJ Open*, 8(7), e023761. doi:10.1136/bmjopen-2018-023761
- Mojadidi, M. K., Zaman, M. O., Elgendy, I. Y., Mahmoud, A. N., Patel, N. K., Agarwal, N., . . . Meier, B. (2018). Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol*, 71(9), 1035-1043. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.059
- Mozzini, C., Roscia, G., Casadei, A., & Cominacini, L. (2016). Searching the perfect ultrasonic classification in assessing carotid artery stenosis: comparison and remarks upon the existing ultrasound criteria. *J Ultrasound*, 19(2), 83-90. doi:10.1007/s40477-016-0193-6
- Ntaios, G. (2020). Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 75(3), 333-340. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.024
- Ntaios, G., Papavasileiou, V., Milionis, H., Makaritsis, K., Vemmou, A., Koroboki, E., . . . Vemmos, K. (2015). Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry. *Stroke*, 46(8), 2087-2093. doi:10.1161/strokeaha.115.009334
- Ntaios, G., Pearce, L. A., Veltkamp, R., Sharma, M., Kasner, S. E., Korompoki, E., . . . Hart, R. G. (2020). Potential Embolic Sources and Outcomes in Embolic Stroke of Undetermined Source in the NAVIGATE-ESUS Trial. *Stroke*, 51(6), 1797-1804. doi:10.1161/strokeaha.119.028669
- Ntaios, G., Vemmos, K., Lip, G. Y. H., Koroboki, E., Manios, E., Vemmou, A., . . . Papavasileiou, V. (2016). Risk Stratification for Recurrence and Mortality in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*, 47(9), 2278-2285. doi:10.1161/strokeaha.116.013713
- Olivato, S., Nizzoli, S., Cavazzuti, M., Casoni, F., Nichelli, P. F., & Zini, A. (2016). e-NIHSS: an Expanded National Institutes of Health Stroke Scale Weighted for Anterior and Posterior Circulation Strokes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 25(12), 2953-2957. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.011
- Paraskevas, K. I., Mikhailidis, D. P., Spinelli, F., Faggioli, G., Saba, L., Silvestrini, M., . . . Lanza, G. (2023). Asymptomatic carotid stenosis and cognitive impairment. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 64(2), 167-173. doi:10.23736/s0021-9509.23.12620-6
- Perera, K. S., de Sa Boasquevisque, D., Rao-Melacini, P., Taylor, A., Cheng, A., Hankey, G. J., . . . Hart, R. G. (2022). Evaluating Rates of Recurrent Ischemic Stroke Among Young Adults With Embolic Stroke of Undetermined Source: The Young ESUS Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol*, 79(5), 450-458. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0048
- Perera, K. S., Vanassche, T., Bosch, J., Giruparajah, M., Swaminathan, B., Mattina, K. R., . . . Hart, R. G. (2016). Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *International Journal of Stroke*, 11(5), 526-533. doi:10.1177/1747493016641967
- Quinn, T. J., Taylor-Rowan, M., Coyte, A., Clark, A. B., Musgrave, S. D., Metcalf, A. K., . . . Myint, P. K. (2017). Pre-Stroke Modified Rankin Scale: Evaluation of Validity, Prognostic Accuracy, and Association with Treatment. *Front Neurol*, 8, 275. doi:10.3389/fneur.2017.00275
- Radu, R. A., Terecoasă, E. O., Băjenaru, O. A., & Tiu, C. (2017). Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg*, 159, 93-106. doi:10.1016/j.clineuro.2017.05.019

-
- Sagris, D., Harrison, S. L., Buckley, B. J. R., Ntaios, G., & Lip, G. Y. H. (2022). Long-Term Cardiac Monitoring After Embolic Stroke of Undetermined Source: Search Longer, Look Harder. *Am J Med*, 135(9), e311-e317. doi:10.1016/j.amjmed.2022.04.030
- Sarbazi, E., Sarbakhsh, P., Savadi Oskoei, D., Yazdchi, M., Ghaffari-Fam, S., & Shamshirgaran, S. M. (2018). Factors related to 6-month mortality after the first-ever stroke. *J Educ Health Promot*, 7, 113. doi:10.4103/jehp.jehp_190_17
- Schattner, A. (2022). Silent Brain Infarction - Time for Changing the Paradigm? *Am J Med*, 135(1), 12-14. doi:10.1016/j.amjmed.2021.07.044
- Sharma, A. N., McIntyre, W. F., Nguyen, S. T., & Baranchuk, A. (2022). Implantable loop recorders in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 20(12), 919-928. doi:10.1080/14779072.2022.2153673
- Sharma, M., Hart, R. G., Smith, E. E., Bosch, J., Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., . . . Yusuf, S. (2020). Rivaroxaban for Prevention of Covert Brain Infarcts and Cognitive Decline: The COMPASS MRI Substudy. *Stroke*, 51(10), 2901-2909. doi:10.1161/strokeaha.120.029762
- Sharma, M., Smith, E. E., Pearce, L. A., Perera, K. S., Kasner, S. E., Yoon, B. W., . . . Hart, R. G. (2022). Rivaroxaban versus aspirin for prevention of covert brain infarcts in patients with embolic stroke of undetermined source: NAVIGATE ESUS MRI substudy. *Int J Stroke*, 17(7), 799-805. doi:10.1177/17474930211058012
- Sharma, M., Smith, E. E., Pearce, L. A., Shoamanesh, A., Perera, K. S., Coutts, S. B., . . . Hart, R. G. (2022). Frequency and Patterns of Brain Infarction in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source: NAVIGATE ESUS Trial. *Stroke*, 53(1), 45-52. doi:10.1161/strokeaha.120.032976
- Tan, E. S. J., de Leon, J., Boey, E., Chin, H. K., Ho, K. H., Aguirre, S., . . . Kojodjojo, P. (2023). Stroke Recurrence in Embolic Stroke of Undetermined Source Without Atrial Fibrillation on Invasive Cardiac Monitoring. *Heart Lung Circ*, 32(8), 1000-1009. doi:10.1016/j.hlc.2023.05.010
- Tiver, K. D., Quah, J., Lahiri, A., Ganesan, A. N., & McGavigan, A. D. (2021). Atrial fibrillation burden: an update-the need for a CHA2DS2-VASc-AFBurden score. *Europace*, 23(5), 665-673. doi:10.1093/europace/euaa287
- Toh, K. Z. X., Koh, M. Y., Ho, J. S. Y., Ong, K. H. X., Lee, Y. Q., Chen, X., . . . Tan, B. Y. Q. (2023). Potential Embolic Sources in Embolic Stroke of Undetermined Source Patients with Patent Foramen Ovale. *Cerebrovasc Dis*, 52(5), 503-510. doi:10.1159/000527791
- Tsivgoulis, G., Kargiotis, O., Katsanos, A. H., Patousi, A., Mavridis, D., Tsokani, S., . . . Vadikolias, K. (2019). Incidence, characteristics and outcomes in patients with embolic stroke of undetermined source: A population-based study. *J Neurol Sci*, 401, 5-11. doi:10.1016/j.jns.2019.04.008
- Uhe, T., Wasser, K., Weber-Krüger, M., Schäbitz, W. R., Köhrmann, M., Brachmann, J., . . . Wachter, R. (2023). Intensive heart rhythm monitoring to decrease ischemic stroke and systemic embolism-the Find-AF 2 study-rationale and design. *Am Heart J*, 265, 66-76. doi:10.1016/j.ahj.2023.06.016
- Veltkamp, R., Pearce, L. A., Korompoki, E., Sharma, M., Kasner, S. E., Toni, D., . . . Hart, R. G. (2020). Characteristics of Recurrent Ischemic Stroke After Embolic Stroke of Undetermined Source: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 77(10), 1233-1240. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1995
- Vilcant, V., Kousa, O., & Hai, O. (2023). Implantable Loop Recorder. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.
- von Falkenhausen, A. S., Feil, K., Sinner, M. F., Schönecker, S., Müller, J., Wischmann, J., . . . Kellert, L. (2023). Atrial Fibrillation Risk Assessment after Embolic Stroke of Undetermined Source. *Ann Neurol*, 93(3), 479-488. doi:10.1002/ana.26545

Yi, K., Nakajima, M., Ikeda, T., Yoshigai, M., & Ueda, M. (2022). Modified Rankin scale assessment by telephone using a simple questionnaire. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 31(10), 106695. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106695