

Aus der Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Hirninfarkt-Prophylaxe bei nicht valvulärem
Vorhofflimmern –
morphologische und klinische Befunde**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von Claudia Reister
geboren am 16.04.1964 in Bad Kreuznach

Inhaltsverzeichnis

	Abbildungsverzeichnis	V
	Tabellenverzeichnis	VII
	Abkürzungsverzeichnis	IX
1	Zusammenfassung.....	1
1.1	Deutsch	1
1.2	Prophylaxis of cerebral infarction in non-valvular atrial fibrillation - morphological and clinical findings	2
2	Einleitung	4
2.1	Schlaganfall.....	4
2.1.1	Definition	4
2.1.2	Epidemiologie	4
2.1.3	Ätiologie und Pathogenese	5
2.1.3.1	Embolische Infarkte	5
2.1.3.2	Hämodynamische Infarkte	6
2.1.3.3	Lakunäre Infarkte	7
2.1.3.4	Intracerebrale Blutung.....	7
2.1.4	Therapie.....	7
2.2	Vorhofflimmern bei absoluter Arrhythmie	10
2.2.1	Definition und Pathophysiologie.....	10
2.2.2	Klassifikation	10
2.2.3	Epidemiologie	11
2.2.4	Therapie.....	11
2.2.5	Primär- und Sekundärprophylaxe.....	12
2.3	Schlaganfall und Vorhofflimmern.....	12
3	Patienten und Methoden.....	13
3.1	Patienten.....	13
3.1.1	Schlaganfallpatienten	13
3.1.2	Patienten mit absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern	13

3.2	Datenerhebung	14
3.2.1	Allgemeine Patientendaten.....	15
3.2.2	Vormedikation.....	15
3.2.3	INR	15
3.2.4	Primär- bzw. Sekundärprophylaxe	16
3.2.5	Vorangegangene cerebrale Ereignisse	16
3.2.6	NIHSS	17
3.2.7	Infarktgröße	19
3.2.8	Infarkttypen	20
3.2.9	Todesfälle	24
3.2.10	CHADS ₂ -Score.....	25
3.2.11	Makroangiopathie.....	25
3.2.12	Mikroangiopathie	26
3.2.13	Hirnatrophie	30
3.2.14	Myocardinfarkt, koronare Herzerkrankung und periphere arterielle Verschlusskrankheit	32
3.2.15	Befundverschlechterung während des stationären Aufenthaltes.....	33
3.2.16	Stationäre Liegezeiten	33
3.2.17	Compliance.....	33
3.3	Statistische Analyse	34
4	Ergebnisse	35
4.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	35
4.2	Medikamentöse Hirninfarktprophylaxe bei bekanntem NVAF ...	37
4.2.1	PPC-Prophylaxe	37
4.2.2	PPC-Kombinationstherapie	37
4.2.3	PPC-Pause und PPC-Therapiebeendigung.....	37
4.3	Vormedikation bei unbekanntem NVAF	41
4.4	Entlassungsmedikation	42
4.5	INR -Wert als Maß der PPC-Wirkung	49
4.6	HI unter HI-Prophylaxe bei NVAF - morphologische und klinische Ergebnisse	50

4.6.1	HI-Größe	50
4.6.1.1	HI-Größe unter PPC-HI-Prophylaxe bei NVAf	51
4.6.2	Neurologischer Schweregrad der HI	56
4.6.2.1	Neurologischer Schweregrad der HI unter PPC-Prophylaxe	56
4.6.2.2	Neurologischer Schweregrad der HI unter Prophylaxe mit Thrombozytenfunktionshemmern oder bei fehlender HI-Prophylaxe	57
4.6.3	Krankenhausliegezeiten	58
4.7	Infarkttypen und konkurrierende Genese	60
4.8	Erstinfarkte und Re-Infarkte	61
4.9	CHADS₂-Score.....	65
4.10	Mikro- und Makroangiopathie	67
4.11	Hirnatrophie	68
4.12	Myocardinfarkt, koronare Herzerkrankung und periphere arterielle Verschlusskrankheit	69
4.13	Todesfälle	69
4.14	Komplikationen bzw. Befundverschlechterung während des stationären Aufenthaltes.....	70
4.14.1	Sonstige Komplikationen	70
4.14.2	Blutungskomplikationen	70
4.14.3	ICB als Blutungskomplikation bei Aufnahme	71
5	Diskussion	72
5.1	Patienten.....	72
5.2	Primär- und Sekundärprophylaxe	72
5.3	Bewertung des NIHSS.....	75
5.4	Hirninfarktgröße	76
5.5	Krankenhausliegezeiten.....	77
5.6	Infarkttypen.....	78
5.7	Re-Infarkte.....	78

5.8	CHADS₂-Score.....	79
5.9	Gefäßveränderungen	79
5.10	Hirnatrophie	81
5.11	Todesrate und Komplikationen	81
5.12	Blutungskomplikationen.....	82
5.13	Neue Entwicklungen	84
6	Literaturverzeichnis.....	87
7	Dank.....	95

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	TIA und Hirninfarkt-Patienten der Stroke-Unit im Zeitraum 01.01.2008 bis 30.06.2009.....	14
Abb. 2:	Patient 74: CCT, sehr großer (maligner) rechtshirniger Media-/Anteriorinfarkt und mittelgroßer Mediaterritorialinfarkt linkshirnig	20
Abb. 3:	Patient 193: CCT, hypertone intracerebrale Blutung rechtshirnig	22
Abb. 4:	Patient 151: CCT bei Aufnahme, Mediaterritorialinfarkt li, Posteriorinfarkt re; am ehesten kardio-embolisch, da unterschiedliche Gefäßgebiete in beiden Hemisphären betreffend (DD aorto-arteriell-embolisch)	23
Abb. 5:	Patient 151, wie in Abb.4: CCT 2 Tage nach Aufnahme, hämorrhagisch transformierter Mediainfarkt sehr groß, Blutspiegel im Hinterhorn re und li der Seitenventrikel, Mittellinienverlagerung, leichte Atrophie, leichte Mikroangiopathie, 79 Jahre.....	24
Abb. 6:	Pat 41: CCT, keine Mikroangiopathie, keine Atrophie, kleiner rechtshirniger Infarkt (zu groß für eine Lakune, deshalb kardio-embolisch)	27
Abb. 7:	Patient 41; CCT, keine Mikroangiopathie, keine Hirnatrophie, mittelgroßer Mediainfarkt links mit hämorrhagischer Transformation (die rechte Seite entspricht dem linkshirnigen Befund)	28
Abb. 8:	Patient 55: MRT, leichte Mikroangiopathie mit einzelnen lakunären Infarkten.....	29
Abb. 9:	Patient 1: MRT, schwere Mikroangiopathie mit flächigen Marklagerveränderungen.....	30
Abb. 10:	Patient 117: CCT, ausgeprägte Hirnatrophie, mittelgradige Mikroangiopathie, Alter 76 Jahre	31
Abb. 11:	Patient 204: CCT, Hirnatrophie 3, Intracerebrale Blutung, Einbruch in linken Seitenventrikel mit Blutspiegel im linken Hinterhorn, Alter 84 Jahre.....	32
Abb. 12:	Altersverteilung männlicher und weiblicher Patienten mit AA bei VHF	36

Abb. 13:	Medikamentenverteilung unter den Patienten mit bekanntem NVAF	39
Abb. 14:	Vormedikation bei Patienten mit bis dato unbekanntem NVAF	41
Abb. 15:	Sekundärprophylaxe; Medikation aller Patienten mit NVAF zum Zeitpunkt der Entlassung/Verlegung aus der Neurologischen Klinik	48
Abb. 16:	Infarktgröße in Bezug zu insuffizienter, suffizienter und übertherapeutischer PPC-Prophylaxe	52
Abb. 17:	Hirninfarktgröße und Prophylaxe auf Basis der Tabelle 15	54
Abb. 18:	Stationäre Liegezeiten im Vergleich (PPC suffizient n =19, ASS = 61, Keine Medikation n = 57).....	59
Abb. 19:	Erstinfarkte und Re-Infarkte	61
Abb. 20:	Vergleich der Infarktgröße von Erstinfarkten mit Re-Infarkten.....	64
Abb. 21:	Übersicht der prozentualen Verteilung vorangegangener cerebraler Ereignisse bei den Re-Infarktpatienten (n=105).....	65
Abb. 22:	Punktwert-Verteilung des CHADS ₂ -Scores bei allen 218 Patienten, Zahlen geben die Anzahl der Patienten an	66
Abb. 23:	Mikro-/Makroangiopathie nach Schweregrad	68

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	NIHSS, modifiziert, der Stroke Unit der Neurologischen Universitätskliniken Homburg/Saar, Station NN-01	18
Tab. 2:	Alter (Jahre) des Patientenkollektivs	35
Tab. 3:	Durchschnittsalter in Jahren nach Geschlecht	36
Tab. 4:	Übersicht der medikamentösen Prophylaxe bei Patienten mit bekannter AA bei NVAf (n = 155)	40
Tab. 5:	Sekundärprophylaxe bei Patienten ohne Vormedikation	43
Tab. 6:	Entlassungsmedikation bei PPC-Vormedikation.....	44
Tab. 7:	Entlassungsmedikation bei vorhergehender Kombination mit PPC44	
Tab. 8:	Entlassungsmedikation bei zuvor pausierter PPC-Therapie.....	45
Tab. 9:	Übersicht der Entlassungsmedikation bei ASS-Vormedikation (*Rundungsfehler)	46
Tab. 10:	Übersicht der Entlassungsmedikation bei ASS-Kombination als Vormedikation	47
Tab. 11:	Entlassungsmedikation bei pausierter ASS-Vormedikation.....	47
Tab. 12:	Entlassungsmedikation bei vorhergehender Prophylaxe mit Clopidogrel	48
Tab. 13:	Infarktgröße, mittleres Alter + Standardabweichung, über alle Patienten	50
Tab. 14:	Infarktgröße bei Männern und Frauen bei Angabe des durchschnittlichen Alters mit Standardabweichung, n=218; 100%.	51
Tab. 15:	Infarktgröße bei unterschiedlicher Medikation (PPC-Therapie suffizient, insuffizient und übertherapeutisch, keine Medikation und ASS-Monotherapie (ASS 100 + ASS 300)), Anzahl und Prozent .	53
Tab. 16:	NIHSS-Ausgangswerte unter suffizienter, insuffizienter und übertherapeutischer PPC-Prophylaxe sowie unter ASS100, ASS 300 sowie bei fehlender HI-ProphylaxeTherapie; Angabe in Punkten	57
Tab. 17:	Vergleich Erstinfarkte mit Re-Infarkten, angegeben jeweils Patientenzahl und Prozentsatz	63
Tab. 18:	Mikroangiopathie; Zuordnung der Patienten zu den verschiedenen Schweregraden der Mikroangiopathie.....	68

Tab. 19:	Makroangiopathie; Verteilung der Patienten (bei 7 Patienten fehlte die Dokumentation über eine duplexsonographische Untersuchung der intra- und extrakraniellen Gefäße) nach Schweregrad der Makroangiopathie	68
Tab. 20:	mittlere Aufenthaltsdauer in h (d) in der Neurologischen Klinik bei entsprechender Vormedikation.....	71

Abkürzungsverzeichnis

AA	absolute Arrhythmie
ASS	Acetylsalicylsäure
AZ	Allgemeinzustand
CCT	kraniale Computertomographie
EPA	Elektronische Patientenakte
GIT	gastrointestinal
ia	intraarteriell
ICB	intracerebrale Blutung
ICD	International Classification of Diseases
INR	International Normalized Ratio
iv	intravenös
KHs	Krankenhäuser
m/w	männlich/weiblich
MRT	Magnetresonanztomographie
NN-01	klinikinterne Bezeichnung der Stroke Unit
NOAK	neue orale Antikoagulation/ neue orale Antikoagulanzen
NVAF	nicht valvuläres Vorhofflimmern
OAK	orale Antikoagulation/orale Antikoagulanzen
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFO	persistierendes Foramen ovale
PPC	Phenprocoumon
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator, rekombinierter Gewebsplasminogenaktivator
SAB	Subarachnoidalblutung
SAE	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
TCD	Transcranielle Dopplersonographie
TIA	Transitorisch-ischämische Attacke
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
VHF	Vorhofflimmern

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsch

Der Schlaganfall zählt in Deutschland zu den häufigsten Todesursachen und steht zurzeit auf Rang acht der Todesursachenstatistik (STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND, für 2012). Dabei ist nicht valvuläres Vorhofflimmern (NVAF) ein bedeutender Risikofaktor für einen ischämischen Hirninfarkt, Herzinsuffizienz und Tod. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung beträgt zwischen 0,4-1%, bei deutlicher Zunahme im höheren Alter. Jeder 11. über 80-Jährige hat diese Herzrhythmusstörung (LLOYD-JONES D, 2010; BUDDE T, 2008). Durch das Erkennen und die Behandlung weiterer Risikofaktoren kann das per se mit 1,9 %/Jahr erhöhte Schlaganfallrisiko reduziert werden, beispielsweise bei adäquater antihypertensiver Therapie um 30-42 %. Bei Einstellung auf Antikoagulation konnte sogar eine Risikoreduktion bis zu 61 % (HART RG, 1999) erreicht werden.

Im betrachteten Zeitraum von 1,5 Jahren wurden 863 Patienten mit Schlaganfall auf die neurologische Stroke Unit des Universitätsklinikums des Saarlandes aufgenommen, von denen 25 % den Risikofaktor NVAF aufwiesen. Bei mehr als 2/3 der Patienten (71,1 %) war das Vorhofflimmern bereits bekannt. In dieser Arbeit wurde die Situation der Primär- und Sekundärprophylaxe bei Patienten mit NVAF untersucht. Hierbei konnte eine adäquate Therapie durch Hausärzte und niedergelassene Fachärzte nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2010) nur bei 18,1% der Patienten mit bekanntem NVAF gefunden werden. Diese schlechte Präventionslage bei cerebrovasculären Ereignissen wird in dem weltweit angelegten REACH-Register (AICHNER FT et al, 2006; WASCHER TC et al, 2007) mit über 67800 Patienten ebenfalls beschrieben. Bei differenzierter Betrachtung der Prophylaxe mit oralen Antikoagulanzen, Thrombozytenfunktionshemmern und gar keiner medikamentösen Prävention konnte gezeigt werden, dass Patienten mit oraler Antikoagulation bezüglich Hirninfarktgröße und Outcome (dokumentiert in Form einer Punktzahl nach NIHSS) im Vergleich zu mit ASS-therapierten Patienten mit einer Signifikanz von $p = 0,046$ (Mann-Whitney-U-Test) besser abschneiden, wenn der INR-Wert im therapeutischen Bereich liegt. Ist der INR-Wert nicht zwischen 2 und 3 wegen mangelnder Patienten-Compliance, Medikamenteninter-

aktionen oder sonstigen Gründen einstellbar, scheint eine ungenügende oder übertherapeutische orale Antikoagulation mit Phenprocoumon (PPC) vorteilhafter oder gleich gut zu sein als eine Therapie mit ASS. Ebenso gibt es unter PPC kürzere Krankenhausliegezeiten, was auch für die Sozialsysteme kostengünstiger ist. Seit 2011 in der AVERROES-Studie ASS mit dem neuen oralen Antikoagulans Apixaban verglichen wurde, sollte ASS nicht mehr in der Sekundärprophylaxe verwendet werden (BREUER L, 2014).

1.2 Prophylaxis of cerebral infarction in non-valvular atrial fibrillation - morphological and clinical findings

In Germany stroke is number eight in ranking of the most frequent causes of death (FEDERAL STATISTICAL OFFICE, for 2012).

One of the major risk factors for ischemic stroke, congestive heart failure and mortality is atrial fibrillation (AF). The prevalence of AF in the German population amount from 0,4 to 1 % and is about to increase because it's a disease of the elderly and old age. Every eleventh person over 80 years represents this cardiac arrhythmia. The identification and treatment of further risk factors could reduce the higher stroke risk (by 1,9 % per year), for example by an adequate therapy of hypertension the risk can be diminished by 30-42 %. Anticoagulation obtains a risk reduction for stroke by 61 % (coumarins vs placebo) (HART RG, 1999).

During the period of this research (1,5 years) there were 863 patients with stroke in hospitalisation on the stroke unit of the University hospital of Saarland. 25 % of the patients had atrial fibrillation. More than two-thirds of these patients (71 %) had an established atrial fibrillation.

Therefore the primary and secondary prevention of ischemic stroke in this study was analysed in patients with NVAf (nonvalvular atrial fibrillation).

Only 18,1 % of the patients with a diagnosed atrial fibrillation obtain appropriate therapy according to the guidelines of the German neurological association (2010).

The inadequate therapy-situation for cerebrovascular events under general practitioners or family physicians is consistent with the worldwide REACH-registry (AICHNER FT et al, 2006; WASCHER TC et al, 2007), which included more than 68 000 patients. On closer examination the prophylaxis with anticoagulation, Acetylsalicylic acid and no medication showed, that patients with oral anticoagulation, if the INR is substantial to avoidance of stroke (INR 2-3), have benefits in dimension of infarction and stroke outcome according to the NIHSS, it is significant ($p = 0,046$, Mann-Whitney-U-Test). Is the INR only suboptimal adjustable because of incompliance, (drug) interactions or other reasons, that is adverse, and then it seems to be better or equal to apply anticoagulation instead of Acetylsalicylic acid. Furthermore patients receiving Phenprocoumon have shorter hospital stays, which is also more cost-effective for the social systems. But after the AVERROES-study (2011), a comparison of efficacy and safety of the new oral anticoagulant drug Apixaban with Acetylsalicylic acid, Aspirin® should not be used any longer in secondary prophylaxis of stroke (BREUER L, 2014).

2 Einleitung

2.1 Schlaganfall

2.1.1 Definition

Der Schlaganfall (engl. stroke), veraltete Bezeichnung Apoplex oder Hirnschlag, ist gekennzeichnet durch ein plötzlich auftretendes neurologisches Defizit verschiedenartiger vaskulärer Ursachen.

Nach dem zeitlichen Verlauf unterscheidet man bei der cerebralen Ischämie die Transitorisch-ischämische Attacke (TIA), die nur kurzfristig, überwiegend weniger als 60 Minuten, bis maximal 24 Stunden reversible neurologische Ausfälle zeigt, das prolongierte reversible ischämische neurologische Defizit (PRIND) sowie den kompletten Hirninfarkt.

Beim kompletten Hirninfarkt können die Residuen länger oder zeitlebens persistieren.

2.1.2 Epidemiologie

In Deutschland lieferte erstmals die populationsbezogene Studie der Stadt Erlangen seit 1994 repräsentative Daten zur Epidemiologie und Versorgung des Schlaganfalls (Erlanger Schlaganfall Register, KOLOMINSKY-RABAS PL et al 1998).

Die Schlaganfallinzidenz ist altersabhängig und variiert demzufolge stark innerhalb der Bevölkerung Deutschlands zwischen 160 - 240/100 000 Einwohnern pro Jahr (HAUPTS M, SCHLEGEL U, 2009).

In Deutschland erkrankten demnach jedes Jahr mehr als 150.000 Menschen erstmals an einem Schlaganfall (KOMPETENZNETZ SCHLAGANFALL). In der Todesursachenstatistik aus dem Jahre 2008 belegt der Schlaganfall (ICD-10: I64) die Position 5 hinter chronisch ischämischer Herzerkrankung, akutem Myocardinfarkt, Herzinsuffizienz und bösartiger Neubildung der Bronchien und Lunge mit 26.503 Verstorbenen (STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND, für 2008), 2012 waren es 20387 Verstorbene mit der Diagnose: Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet (I64).

2.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Ein Schlaganfall wird in ca. 85 % der Fälle durch eine zerebrale Ischämie verursacht. In ca. 15 % liegt eine intracerebrale Blutung oder seltener eine Subarachnoidalblutung vor (WEILLER C, 1996).

Anhand der Klinik kann nicht sicher zwischen einem ischämischen Hirninfarkt und einer intracerebralen Blutung differenziert werden (RINGELSTEIN u. NABAVI, 2004). Hier gibt erst die radiologische Diagnostik mittels CCT Auskunft über das weitere Procedere. Durch die Bildmorphologie des Hirninfarktes (Lokalisation, Größe, eventuell Anzahl) können Rückschlüsse auf die Pathogenese gezogen werden, was wichtig für die Therapie und eine sinnvolle Sekundärprophylaxe ist.

Ischämische Infarkte entstehen meistens durch einen embolischen Verschluss in Arterien distal des Circulus Willisii oder in den Aa. basilaris und vertebralis und deren Abgängen (WEILLER C, 1996) oder hämodynamisch bedingt durch die Fernwirkung extrakranieller hochgradiger Stenosen und Verschlüsse.

2.1.3.1 Embolische Infarkte

Sogenannte kortikale Territorialinfarkte sind typisch für ein embolisches Geschehen, deren Ursache entweder

- kardio-embolisch (AA bei VHF oder PFO),
- arterio-arteriell-embolisch (Carotisstenose) oder
- lokal thrombotisch ist.

In selteneren Fällen können auch nicht-embolische Territorialinfarkte durch Thrombophilien und Angiitiden entstehen.

Der Territorialinfarkt heißt deshalb so, weil er ein großer Infarkt ist und er dem Territorium einer der großen Hirnbasisarterien zuzuordnen ist, zumeist dem Versorgungsgebiet der A. cerebri media.

Arterio-arterielle Embolien aus der A. carotis interna entstehen durch Plaque-Fragmentierungen oder Plaque-Einblutungen auf dem Boden einer Makroangiopathie.

Im Gegensatz zu den arterio-arteriell-embolischen Infarkten streuen kardio-embolische Infarkte in unterschiedliche Gefäßgebiete. Die Emboli kommen direkt aus dem Herzen und haben sich dort aufgrund einer absoluten Arrhythmie, eines Klappenfehlers/mechanischer Herzklappe, eines persistierenden Foramen ovale mit Septumaneurysma oder nach einem Myocardinfarkt gebildet.

Eine Sonderform des Territorialinfarktes ist der subkortikale striatokapsuläre Infarkt, der bei einem Verschluss eines Hauptstammes der A. cerebri media eine ganze Gruppe lentikulostriatärer Arterien betrifft, verursacht durch eine Makroangiopathie.

Auch Dissekte, Einblutungen in die Gefäßwand mit Längsausdehnung und Verengung des Gefäßlumens, können embolische Territorialinfarkte oder aber auch hämodynamische Endstrominfarkte bedingen.

Im CCT zeigt sich ein embolischer Infarkt meist in Form eines Dreiecks mit der Spitze zum Verschlussweisend. 30 % der ischämischen Infarkte sind embolische Territorialinfarkte.

2.1.3.2 Hämodynamische Infarkte

Hämodynamische Infarkte sind selten (10 % der Schlaganfälle).

Sie entstehen meistens durch eine proximal gelegene Carotis-interna-Stenose, die im distalen Bereich eines Gefäßes plötzlich zu einem Abfall des Perfusionsdruckes führt. Davon betroffen sind vor allem die langen perforierenden Marklagerarterien, typische Endstromgefäße, durch deren Ausfall bei einem plötzlichen Ereignis keine Möglichkeit mehr besteht, das Gebiet durch Kollateralen ersatzweise zu versorgen. Durch die Ausbildung von Kollateralkreisläufen und Versorgung von der Gegenseite kommt es bei langsam progredienten Karotisverschlüssen eher selten zu hämodynamischen Infarkten. Hämodynamische Endstrominfarkte zeigen sich als kettenförmig (perlschnurartig) aufgereihte Infarkte im Marklager der Hirnhemisphären parallel zu den Seitenventrikeln. (Endstrominfarkte).

Ebenfalls hämodynamisch bedingte Ischämien resultieren aus einer insuffizienten Kollateralisierung in nachgeschalteten minderversorgten Grenzzonenbereichen, vor allem zwischen ACA und ACM, was sich dann im CCT keilförmig darstellt. Diese Grenzzoneninfarkte sind jedoch seltener als Endstrominfarkte.

2.1.3.3 Lakunäre Infarkte

Lakunäre Infarkte resultieren aus arteriolosklerotischen Veränderungen bis hin zum Gefäßverschluss, v. a. der perforierenden langen lentikulostriatären Arterien. Hauptlokalisationen sind demzufolge die innere Kapsel, die Stammganglien, Thalamus und Hirnstamm und das periventrikuläre Marklager. Risikofaktoren dieser zerebralen Mikroangiopathie sind arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus. Im CCT erscheinen diese Infarkte typischerweise als kleine, weniger als 10 mm bis maximal 15 mm große kugelige, scharf begrenzte Hypodensitäten. Lakunäre Infarkte können Ursache einer vaskulären Demenz sein, wie vor allem bei der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE).

Durch die meist vorhandene Schluckstörung beim schweren akuten Hirninfarkt kann es zur Aspirationspneumonie kommen, die als häufigste Todesursache unter den Komplikationen nach Schlaganfall gilt (HAUPTS M, SCHLEGEL U, 2009).

2.1.3.4 Intracerebrale Blutung

Die intracerebrale Blutung (ICB) ist für ca. 15 % der Schlaganfälle verantwortlich. Sie ist eine arterielle Blutung meist in das Hirnparenchym hauptsächlich bedingt durch eine arterielle Hypertonie. Dies betrifft spontane, nichttraumatische Blutungen. Weitere 5 % sind Subarachnoidalblutungen (SAB), die hauptsächlich auf einer Ruptur eines Aneurysmas beruhen.

Eine schwere und oft fatale Nebenwirkung von Antikoagulanzen sind intracerebrale Blutungen mit einer Inzidenz von 1-3 % pro Jahr. (WEILLER C, 1996).

2.1.4 Therapie

Das Ziel der ischämischen Hirninfarkttherapie ist es, ein verschlossenes Gefäß zu rekanalisieren und im betroffenen Hirnareal das Ausmaß der Schäden möglichst gering zu halten, daher ist ein früher Therapiebeginn ausschlaggebend.

Nach den Leitlinien sollte jeder Patient mit einem Schlaganfall bzw. einer cerebralen Ischämie auf einer spezialisierten Überwachungsstation, einer Stroke Unit, versorgt werden, damit die Vitalparameter überwacht werden und eine Basistherapie (Korrektur

des Glukosespiegels und des Flüssigkeitshaushaltes und gegebenenfalls Einstellung des Blutdrucks) und spezifische Behandlungen vorgenommen werden können.

Eine antihypertensive Therapie darf erst bei kritischen systolischen Blutdruckwerten über 220 mm Hg oder diastolischen Werten über 120 mm Hg erfolgen.

Die spezifische Therapie des akuten Hirninfarktes richtet sich nach der klinischen Symptomatik, nach der Ursache, den Begleiterkrankungen und vorhandenen Risikofaktoren.

Nach Ausschluss einer ICB mittels CT kann bei Vorliegen eines ischämischen Infarktes und nach Ausschluss möglicher Kontraindikationen in einem Zeitfenster von 3 bis maximal 4,5 Stunden eine intravenöse Behandlung mit rtPA (rekombinierter Gewebsplasminogenaktivator) vorgenommen werden. Eine intraarterielle Lyse mittels Angiographiekatheters ist bei A.cerebri media-Verschläüssen bis 6 Stunden nach Infarkt und bei A.basilaris-Verschläüssen bis 24 Stunden nach Infarkt möglich. Dies setzt aber eine gute Zusammenarbeit von Neurologen und Neuroradiologen voraus und geht auch nur in spezialisierten Zentren.

Große Verschlüsse haben eine niedrige Rekanalisierungsrate, so dass eine mechanische Rekanalisierung eine zusätzliche wichtige und in den letzten Jahren sehr erfolgreiche Option ist.

Eine frühe Sekundärprophylaxe ist bei jedem Hirninfarkt unbedingt notwendig, ab 24 Stunden nach Lyse, und sollte mit ASS 100 mg erfolgen, in einer früheren Leitlinie wurde ASS 100-300 mg empfohlen (DGN 2007). Bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Hypertonus, Diabetes mellitus, bereits stattgehabter Hirninfarkte und bei Rauchern wurde ASS mit Dipyridamol (Aggrenox®, 25 mg ASS + 200 mg Dipyridamol, 2 x täglich) empfohlen. Bei Unverträglichkeit kommt dann Clopidogrel (75 mg) zum Einsatz. Dies betrifft Hirninfarkte ohne kardial bedingte Genese (DGN 2012).

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und ohne Risikofaktoren sollte in der Leitlinie DGN 2007 ab einem Alter von 65 Jahren bis 75 Jahren mit ASS 300 mg behandelt werden und bei Hinzukommen eines Risikofaktors wie TIA, Hirninfarkt, Diabetes mellitus, Hypertonus, Herzinsuffizienz und Alter über 75 Jahren und ohne Kontraindikationen gegen Antikoagulanzen sollte eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt werden mit INR-Werten von 2,0 bis 3,0. Bei Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation bleibt es bei einer Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS 300 mg.

Nach den neuesten Richtlinien sollten Thrombozytenfunktionshemmer in der Sekundärprophylaxe von Patienten mit Vorhofflimmern, außer bei zusätzlicher kardiologischer Indikation, keine Anwendung mehr finden und durch NOAKs oder Vitamin-K-Antagonisten ersetzt werden (DGN 2012).

Weiterhin werden erhöhte Blutfette mit einem Statin behandelt und allgemein sollte Übergewicht reduziert werden und auf eine mediterrane Ernährung geachtet werden.

Als operative Maßnahmen kommen bei hochgradigen symptomatischen Carotisstenosen die Endarteriektomie oder eine Stenteinlage in Frage.

Hirnblutungen können, je nach Lokalisation, eine neurochirurgische Konsultation und Intervention bei malignem Media-Infarkt bei Liquoraufstau und Druck auf den Hirnstamm notwendig machen. Ansonsten muss das Hirnödem konservativ behandelt werden.

Noch in der Frühphase der stationären Behandlung muss eine Frührehabilitation einsetzen. Die krankengymnastische Therapie soll so früh wie möglich angepasst begonnen werden, ebenso, falls möglich und notwendig, eine logopädische Behandlung, Ergotherapie und Gangschule.

2.2 Vorhofflimmern bei absoluter Arrhythmie

2.2.1 Definition und Pathophysiologie

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung mit einer Frequenz von 300 – 400/min und zeigt sich im EKG durch fehlende P-Wellen, Flimmerwellen um die isoelektrische Grundlinie und unregelmäßige RR-Intervalle.

Vorhofflimmern entsteht durch multiple Erregungsfronten, die unkoordiniert in den Vorhöfen kreisen und immer wieder auf erregbares Gewebe (Reentry-Kreise) stoßen, so dass es zu einer Reduzierung der Pumpfunktion der Vorhöfe kommt. Durch diese Kontraktionsstörungen des Vorhofs können sich Vorhofthromben bilden, mit der Gefahr arterieller Thrombembolien, vor allem Hirnembolien.

Wichtigster Ursprungsort der VHF-auslösenden Extrasystolen ist eine fokale Herzmuskelfaser-Ektopie in den Lungenvenen oder im rechten Vorhof.

Durch die unregelmäßige AV-Knoten-Überleitung kommt es zu einer absoluten Kammerarrhythmie, deren Frequenzen die Einteilung in Tachyarrhythmia absoluta, Bradyarrhythmia absoluta oder normofrequente Arrhythmia absoluta erlauben. Oftmals wird der Begriff absolute Arrhythmie synonym mit Vorhofflimmern verwendet.

2.2.2 Klassifikation

Nach der internationalen Klassifikation wird das Vorhofflimmern unterschieden nach dem zeitlichen Verlauf in:

- paroxysmales oder intermittierendes VHF, das sich meist innerhalb der ersten 48 h selbst terminiert und nicht länger als 7 Tage anhält
- persistierendes VHF, ist ein länger als 7 Tage anhaltendes Vorhofflimmern, das durch eine Kardioversion beendet werden kann
- und permanentes VHF, das nicht mehr durch eine Kardioversion beendet werden kann.

Zusätzlich gibt es noch den Terminus idiopathisches Vorhofflimmern, „lone atrial fibrillation“, das sich bei Herzgesunden findet und bei dem keine Ursache nachweisbar ist.

2.2.3 Epidemiologie

Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung, zurückführbar auch auf verbesserte Therapien kardiovaskulärer Erkrankungen, wird die Prävalenz von Vorhofflimmern weiter zunehmen. Bei über 70-Jährigen steigt die Prävalenz von 1 – 3 % der erwachsenen Bevölkerung auf 5 – 8 % an und zeigt damit eine deutliche Altersabhängigkeit (HOHNLOSER et al., 2005). Neueren Schätzungen der WHO zufolge leiden ca. 33,5 Millionen Menschen weltweit an Vorhofflimmern bei jährlich 720.000 Neuerkrankungen (DUNING et al., 2008). Im Jahr 2009 waren in Deutschland 1,8 Millionen Menschen betroffen, im Jahr 2020 werden es geschätzt 2,13 Millionen sein (WILKE et al., 2013).

2.2.4 Therapie

Die Therapie des VHF richtet sich nach den klinischen Symptomen und den Komorbiditäten.

Es gibt 3 Therapieregime, die Frequenzregulierung, die Rhythmus-erhaltende Therapie und die antithrombotische Therapie (s. 2.2.5).

Die Frequenzregulierung wird durch eine verlangsamte Überleitung im AV-Knoten durch Kalziumkanalblocker (bei Hypertonie) oder β -Blocker (bei Hyperthyreose) erreicht. Weitere Antiarrhythmika sollen den Sinusrhythmus erhalten und die Flimmerepisoden vermindern oder das VHF ganz terminieren.

Als nicht-medikamentöse Verfahren stehen die elektrische Kardioversion mit vorheriger Antikoagulation, die Katheterablation von Ektopieherden in den Lungenvenen und im Vorhof und die Schrittmacher-Therapie zur Verfügung.

Nach Kardioversion ist die Rezidivwahrscheinlichkeit in den ersten 6 Wochen am höchsten, allerdings haben auch unter spezifischer antiarrhythmischer Therapie über 50 % der kardiovertierten Patienten nach einem Jahr erneut Vorhofflimmern (HOHNLOSER et al., 2005).

Unabhängig von der Klassifikation des VHF bestimmt die Thrombembolieprophylaxe ebenso wie die kardiale oder nichtkardiale Grundkrankheit die Prognose.

2.2.5 Primär- und Sekundärprophylaxe

Als Primärprophylaxe wird bei Patienten mit Vorhofflimmern unter 65 Jahren und ohne weitere Risikofaktoren optional ASS 75-300 mg empfohlen, bei einem Alter über 65 Jahren sollten sie ASS 75-300 mg erhalten, die übliche Dosierung von ASS liegt bei 100mg/d (DGK, 2012).

Haben die Patienten jedoch nur einen weiteren Risikofaktor, wie KHK, Hypertonus, erhöhtes Alter (älter als 75 Jahre), Diabetes mellitus oder bereits eine TIA/einen Hirninfarkt erlitten, sollten sie, wenn keine Kontraindikation besteht, mit einem Cumarin oder neueren Antikoagulanzen antikoaguliert werden mit einem Ziel-INR zwischen 2 - 3. Dabei wird eine Risikoreduktion von über 50 % erreicht (Leitlinien der DGN und Deutschen Schlaganfallgesellschaft, 2012).

Sekundärprophylaktisch unter Antikoagulation sollte keine Reduzierung des Ziel-INR bei einem Patientenalter von älter als 75 Jahren erfolgen (MANT, BAFTA, 2007).

Patienten mit Vorhofflimmern und mit Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation wird ASS 75 - 100 mg plus Clopidogrel 75 mg täglich empfohlen (DGK, 2012), was immerhin noch eine Risikoreduktion von knapp 25 % bewirkt.

2.3 Schlaganfall und Vorhofflimmern

Für ca. 20 % der ischämischen Schlaganfälle ist Vorhofflimmern als Ursache auszumachen (DUNING et al., 2008) und somit ein wichtiger Risikofaktor. Patienten mit Vorhofflimmern haben ein 5 bis 7fach erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, der weiterhin einen deutlich höheren Schweregrad und höhere Mortalität aufweist (JORGENSEN et al., 1996). Oftmals werden Patienten erst durch den erlittenen Schlaganfall als „Vorhofflimmerer“ auffällig. Bei ca. 25 % der mit Vorhofflimmern-assoziierten Schlaganfällen war die Absolute Arrhythmie nicht bekannt.

Wie oben erwähnt, können durch Stase des Blutes vor allem im linken Vorhof große Vorhofthromben entstehen, durch deren Fragmentierung intrakranielle Verschlüsse in mehreren Versorgungsgebieten auftreten und zu großen cerebralen Territorialinfarkten führen. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für zerebrale asymptotische Mikroembolien, die eine vaskuläre Demenz verursachen können.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Es wurden alle Patienten, die in dem Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 30.06.2009 mit der Diagnose Hirninfarkt, TIA, ICB oder SAB in der Stroke Unit, NN-01, der Neurologischen Klinik der Universitätskliniken aufgenommen wurden, über das klinikinterne SAP-Programm ermittelt und aufgelistet.

3.1.1 Schlaganfallpatienten

Insgesamt wurden 863 Patienten mit Hirninfarkt oder Transitorisch-ischämischer Attacke aufgenommen.

549 (64 %) dieser Patienten hatten einen Schlaganfall oder TIA, ohne den Risikofaktor „Vorhofflimmern“, 218 (25,3 %) mit Vorhofflimmern. Weitere 11 % der Patienten, 71 ohne Vorhofflimmern und 25 mit Vorhofflimmern, wurden nicht näher in die Betrachtungen mit einbezogen, da sie in einem auswärtigen Krankenhaus bereits eine Primäerversorgung erhalten hatten und zur weiteren Diagnostik oder Interventionen auf die Stroke Unit der Neurologischen Klinik der UKS verlegt wurden.

3.1.2 Patienten mit absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern

Im vorgenannten Zeitraum wurden 218 Patienten mit NVAf aufgenommen, was 25 % der Gesamtheit der Schlaganfallpatienten in diesem Zeitraum entspricht. In den weiteren Untersuchungen geht es um die Patienten mit diesem speziellen Risikofaktor „Vorhofflimmern“. Für die Aufnahme in diese Patientengruppe war es unerheblich, ob die absolute Arrhythmie neu festgestellt wurde oder bereits bekannt und therapiert war. Beide Gruppen wurden gesondert ausgewertet.

Eingeschlossen wurden auch Patienten, die innerhalb des Campus auf die NN-01 (Stroke Unit) verlegt wurden.

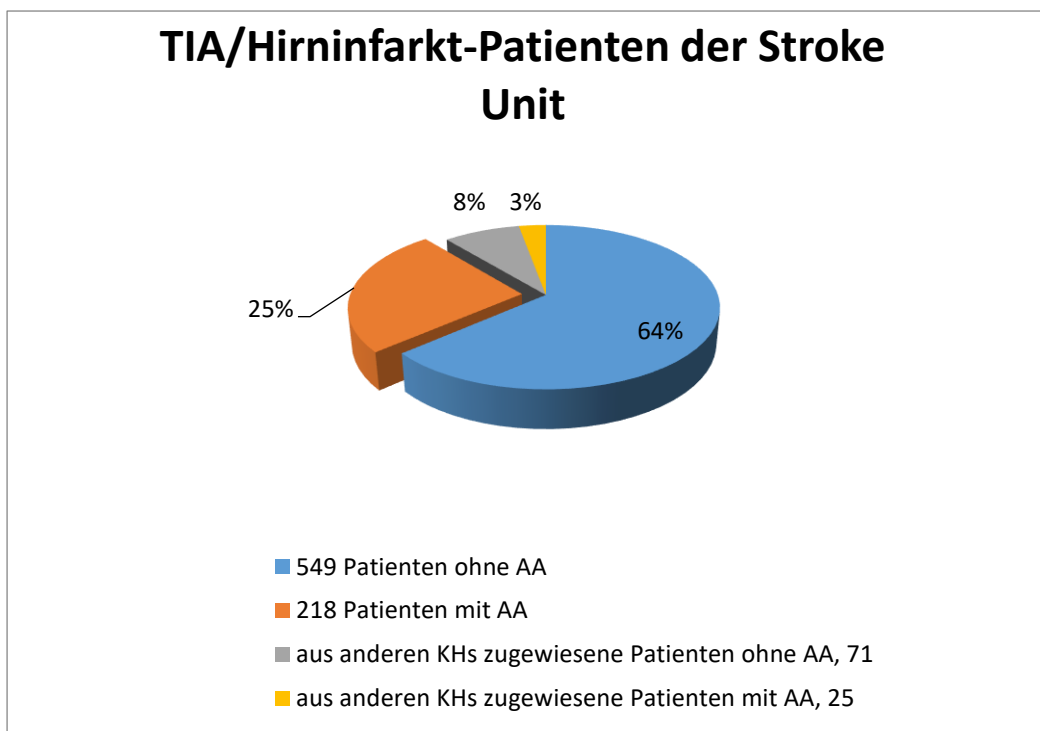


Abb. 1: TIA und Hirnfarkt-Patienten der Stroke-Unit im Zeitraum 01.01.2008 bis 30.06.2009

3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte für das Jahr 2008 rein retrospektiv über das Stationsmanagement im SAP, über Krankenblätter, Arztbriefe und falls vorhanden, über elektronische Patientenakten (EPA). 2009 erfolgte die Datenerhebung, falls der Patient dazu in der Lage war, während des stationären Aufenthaltes in Interviewform mittels Fragebogen durch die Verfasserin. Ebenso wurden Krankenakten, EPA's und Arztbriefe für weitere Informationen herangezogen. Falls notwendig, wurden auch einweisende bzw. behandelnde Hausärzte von der Verfasserin kontaktiert, um die Daten zu komplettieren.

Weiterhin wurden alle CCT-Bilder und MRT-Bilder der Patienten mit absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern von der Verfasserin mit ihrem Doktorvater bezüglich Infarkttyp, Infarktgröße, Hirnatrophie, Mikroangiopathie und Vorinfarkten angeschaut und beurteilt und in kritischen Fällen mit dem Oberarzt der Neuroradiologie PD Dr. P. Papanagiotou besprochen.

Alle ermittelten Informationen wurden in Excel-Tabellen eingearbeitet und weiter verarbeitet.

3.2.1 Allgemeine Patientendaten

Name, Vorname und Geburtsdatum wurden notiert und mit einer fortlaufenden Nummer versehen, damit auch später eine eindeutige Zuordnung zu Blutwerten und Diagnosen möglich war. Die Auswertung erfolgte anonymisiert.

3.2.2 Vormedikation

Unter Vormedikation wurden nur Medikamente erfasst, die der Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung dienten.

Andere Medikamente, wie z. B. Herzglykoside oder Antihypertonika wurden nicht berücksichtigt und als „keine“ Vormedikation notiert. Es ging dabei nur um die Erfassung der präventiven Medikation, wobei unterteilt wurde in ASS mit entsprechender Dosierung von 100 mg bis 300 mg (Aspirin®, ASS®, Godamed®), Clopidogrel 75 mg (Iscover®, Plavix®), der Kombination daraus, Dipyridamol + ASS (Aggrenox®, 200 mg Dipyridamol + 25 mg ASS) und Phenprocoumon und niedermolekulare Heparine wie Enoxaparin (Clexane®) als Ersatztherapie bei geplanten Interventionen unter Phenprocoumontherapie. Kein Patient erhielt Ticlopidin (Tiklyd®), das aufgrund seiner Nebenwirkungen nur noch selten Anwendung findet. Ebenfalls erhielt kein Patient Warfarin (Coumadin®).

3.2.3 INR

Aus den Laborergebnissen wurde der INR-Wert am Tag der stationären Aufnahme erfasst. Die Normalwerte betragen für INR 0,85 – 1,15 (Labor des Universitätsklinikums des Saarlandes).

Dieser Laborwert dient, wie auch der laborabhängige Quick-Wert, der Überwachung einer Antikoagulationstherapie mit Phenprocoumon und muss in regelmäßigen Abständen getestet werden, um die Erhaltungsdosis für eine suffiziente Primär- und Sekundärprophylaxe zu ermitteln.

Um eine Vergleichbarkeit der Quick-Werte zu haben, was wegen unterschiedlicher Test-Kits und unterschiedlicher Labore bei der Quick-Wert-Bestimmung und wegen einer gewissen Chargenabhängigkeit nicht gegeben war, wurde der INR, der International

Normalized Ratio, von der WHO eingeführt. Er ist ein an einem internationalen Referenz-Thromboplastin kalibrierter Quotient aus TPZ-Patientenplasma und TPZ-Normalplasma (BERTHOLD H, LUDWIG M, 1999) und ist deshalb labor- und methodenunabhängig und unterliegt daher nicht den Schwankungen wie der Quick-Wert.

INR und Quick-Wert verhalten sich gegenläufig, ein hoher INR entspricht einem niedrigen Quick-Wert und umgekehrt.

Ein Patient ist optimal eingestellt, wenn sein Quick-Wert zwischen 20 – 30 % liegt, das entspricht ungefähr einem INR-Wert zwischen 2,0-3,0 (Empfehlung der DGN).

Übertherapeutisch ist ein INR über 3,0 (Quick unter 20 %) und als insuffizient ist die Therapie einzustufen bei einem INR unter 2,0 (Quick über 30 %).

3.2.4 Primär- bzw. Sekundärprophylaxe

Antihypertonika, Antiarrhythmika und Statine als Prophylaxe wurden vernachlässigt. Nur bei den oralen Antikoagulanzen wurde unter Berücksichtigung des INR-Wertes, jedoch altersunabhängig und unabhängig von weiteren Risikofaktoren, die Prophylaxe mit Phenprocoumon als suffizient oder insuffizient bzw. übertherapeutisch beurteilt.

Suffiziente Prophylaxe:	INR 2,0 – 3,0
Insuffiziente Prophylaxe:	INR < 2,0
Übertherapeutisch:	INR > 3,0

3.2.5 Vorangegangene cerebrale Ereignisse

Aus der Patienten- bzw. Fremdanamnese (Hausarzt) und vorausgegangenen stationären Aufenthalten und den davon existierenden Arztbriefen wurden bereits stattgehabte cerebrale Ereignisse anhand der folgenden Zahlenzuordnung dokumentiert:

0	kein vorangegangenes cerebrales Ereignis
1	TIA vorher
2	Hirnfarkt vorher
3	multiple TIA's
4	multiple Hirnfarkte oder TIA + Hirnfarkt
5	stummer Hirnfarkt
6	ICB

Außerdem wurden CT-Bilder und auch MRT-Bilder nach stattgehabten Hirninfarkten durchgeschaut und die Größe der Infarkte in 5 Kategorien eingeteilt (nicht sichtbar, klein, mittel, groß und sehr groß) (s. 3.2.7).

3.2.6 NIHSS

Mit der NIH Stroke Scale (National Institute of Health-Schlaganfallsskala) ist es möglich, die Schwere eines Infarktes abzuschätzen, wobei aber ein durchaus niedriger NIHS-Wert sehr wohl eine starke Beeinträchtigung des Patienten beinhalten kann.

Kleine Schädigungen in strategischer Lage können einen hohen Score ergeben, ausgedehntere Infarkte können dagegen möglicherweise eine geringe Symptomatik verursachen und einen niedrigen Score ergeben.

In der Neurologischen Klinik des UKS findet der allgemein am häufigsten gebrauchte modifizierte NIH Stroke Scale Anwendung in Form eines Dokumentationsbogens.

0 Punkte:	kein definiertes Kriterium vorhanden
42 Punkte, max. Punktzahl:	Patient zeigt alle definierten Kriterien

Neurologischer Befund (NIHSS)	Punktzahl				
Bewusstseinslage	0	1	2	3	
Orientierung	0	1		2	
Befolgen von Aufforderungen	0	1		2	
Blickbewegungen	0	1		2	
Gesichtsfeld	0	1	2	3	
Facialisparese	0	1	2	3	
Motorik Arm links	0	1	2	3	4
Motorik Arm rechts	0	1	2	3	4
Motorik Bein links	0	1	2	3	4
Motorik Bein rechts	0	1	2	3	4
Extremitätenataxie	0		1		2
Sensibilität	0		1		2
Sprache	0	1	2	3	
Dysarthrie	0		1		2
Neglect	0		1		2

Tab. 1: NIHSS, modifiziert, der Stroke Unit der Neurologischen Universitätsklinik Homburg/Saar, Station NN-01

In der Akutphase des Schlaganfalls dient diese Skala einer frühzeitigen Abschätzung für die Indikation einer Thrombolyse. Im weiteren stationären Verlauf zeigt sie eine Verschlechterung oder Besserung der Symptomatik an.

Hier wurde der schwerste Wert innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme als NIH-Wert ermittelt.

3.2.7 Infarktgröße

Die Größe des Infarktareals wurde mittels kranialen CT-Bildern und MRT-Bildern bestimmt, wobei die Zuordnung zu der jeweiligen Kategorie nach folgenden Kriterien erfolgte:

- 0 = Kein infarkttypisches Korrelat nachweisbar oder
transitorisch-ischämische Attacke

- 1 = kleiner Infarkt;
Infarktareal kleiner gleich $\frac{1}{3}$ des von dem
jeweiligen Hirngefäß versorgten Areal

- 2 = mittelgroßer Infarkt;
Infarktareal größer $\frac{1}{3}$ und kleiner gleich $\frac{2}{3}$ des von
dem jeweiligen Hirngefäß versorgten Areal

- 3 = großer Infarkt;
Infarktareal größer als $\frac{2}{3}$ des von dem jeweiligen
Hirngefäß versorgten Areal

- 4 = sehr großer Infarkt;
Infarktareal entspricht dem kompletten Versorgungsgebiet
des entsprechenden Hirngefäßes

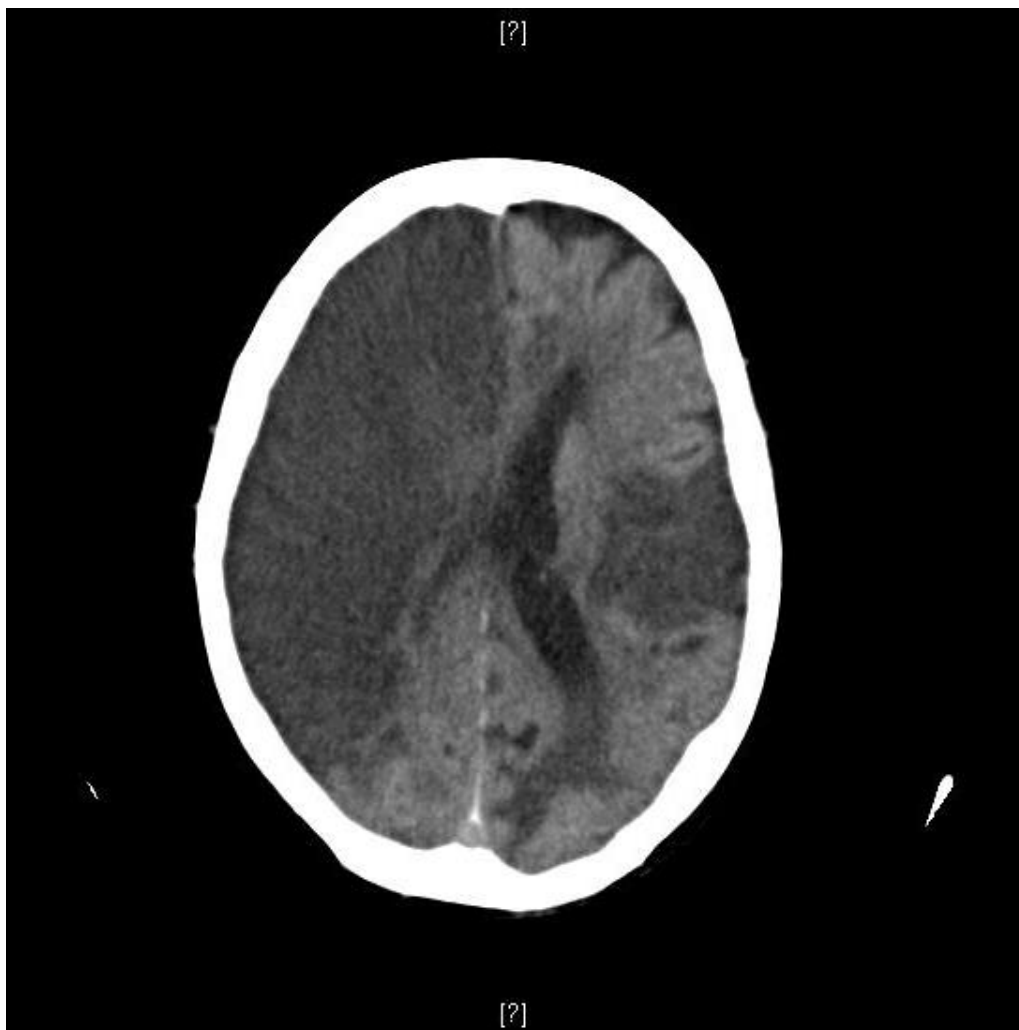


Abb. 2: Patient 74: CCT, sehr großer (maligner) rechtshirniger Media-/Anteriorinfarkt und mittelgroßer Mediaterritorialinfarkt linkshirnig

3.2.8 Infarkttypen

Prinzipiell hatten alle Patienten ein kardio-embolisches Risiko aufgrund ihrer Absoluten Arrhythmie, demzufolge hätten alle Infarkte embolische Infarkte sein können. Anhand eindeutiger CCT-Bilder wurde versucht, den höchstwahrscheinlichen Infarkttyp zu bestimmen:

- Embolische Infarkte

Embolische Infarkte führen zu mehr oder weniger großen, sogenannten Territorialinfarkten. Sie können aus kleinen kortikalen, partiellen oder kompletten Territorialinfarkten im Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie bestehen.

Bei ausgeprägter Makroangiopathie und der entsprechenden Infarktdarstellung im CCT wurde ein arterio-arteriell embolischer Infarkt angenommen.

Bei fehlender Makroangiopathie und Streuung in unterschiedliche Gefäßgebiete wurde ein kardio-embolischer Infarkt als höchstwahrscheinlich angesehen (Abb. 4, S. 24). Bei fast gleichzeitigem Mycardinfarkt und Hirninfarkt wurde ebenfalls eine kardio-embolische Genese vermutet, ebenso bei einem PFO.

Bei bekannter Gerinnungsstörung oder Vaskulitis wurde ein thrombotischer Infarkt vermutet.

- Hämodynamische Infarkte

Bildmorphologisch typisch für einen hämodynamischen Infarkt sind kettenförmige Infarktaufreihungen von frontal nach occipital im Marklager (Endstrominfarkte).

Schmale keilförmige Infarkte im Grenzzonenbereich, meistens zwischen ACA und ACM gelegen, sind ebenfalls typische hämodynamische Infarkte (Grenzzoneninfarkte).

Bei einer hämodynamisch wirksamen Carotisstenose und oben beschriebener Bildmorphologie war ein hämodynamischer Infarkt anzunehmen.

- Lakunäre Infarkte

Lakunäre Infarkte stellen sich als kugelige Läsionen im CCT dar, deren Durchmesser kleiner als 15 mm ist. Sie liegen typischerweise im Marklager, im Bereich der Capsula interna, den Stammganglien und der Brücke.

Bei vorhandener Mikroangiopathie, bekanntem Hypertonus und Diabetes mellitus und dieser kleinen Marklagerlakunen wurde ein lakunärer Infarkt als wahrscheinlichste Ursache angenommen (Abb. 8, S. 31).

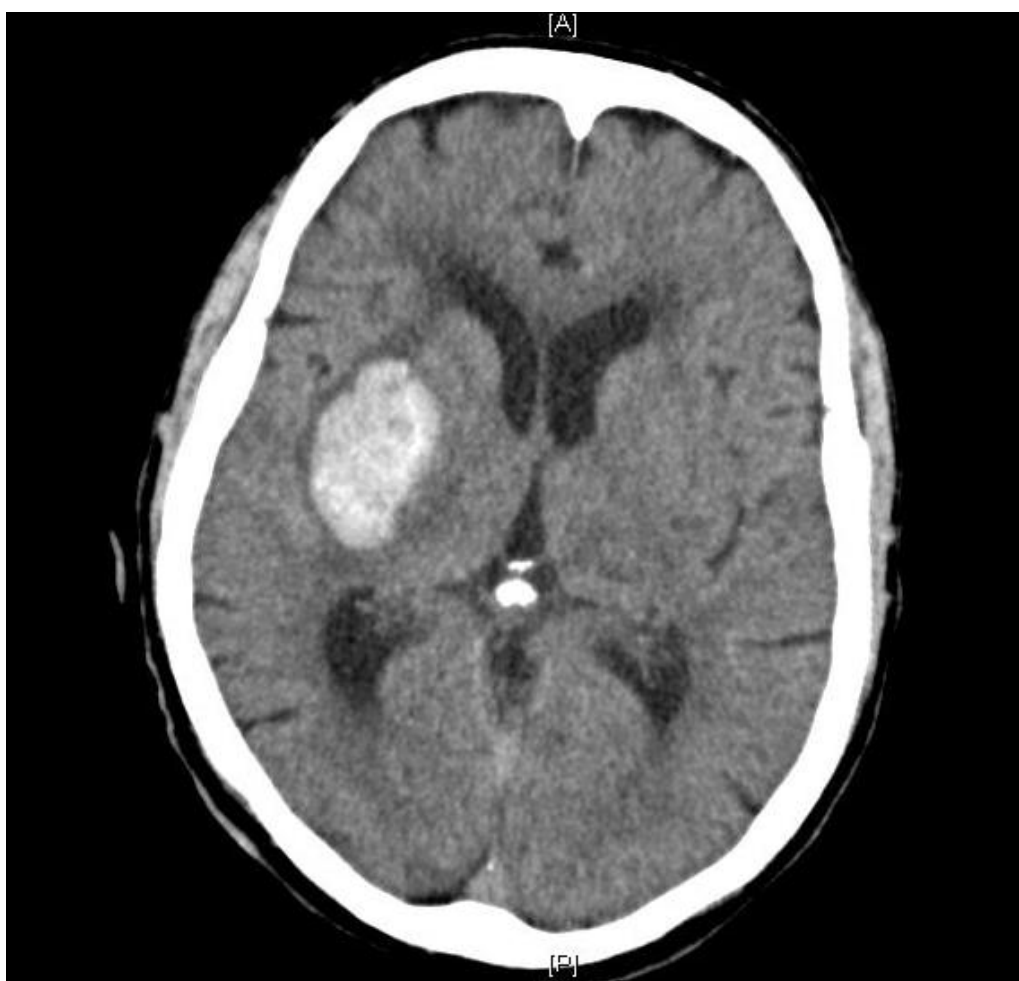


Abb. 3: Patient 193: CCT, hypertone intracerebrale Blutung rechtshirnig



Abb. 4: Patient 151: CCT bei Aufnahme, Mediaterritorialinfarkt li, Posteriorinfarkt re; am ehesten kardio-embolisch, da unterschiedliche Gefäßgebiete in beiden Hemisphären betreffend (DD aorto-arteriell-embolisch)

Die nachfolgende Abbildung zeigt eine CCT-Aufnahme des gleichen Patienten 2 Tage später mit einer deutlichen hämorrhagischen Transformation.



Abb. 5: Patient 151, wie in Abb.4: CCT 2 Tage nach Aufnahme, hämorrhagisch transformierter Mediainfarkt sehr groß, Blutspiegel im Hinterhorn re und li der Seitenventrikel, Mittellinienverlagerung, leichte Atrophie, leichte Mikroangiopathie, 79 Jahre

3.2.9 Todesfälle

Hier wurden die Todesfälle während der Akutphase auf der Stroke Unit, während der stationären Behandlung in der Neurologischen Klinik und während der stationären Rehabilitationsphase aufgenommen. Da der Beobachtungszeitraum für manche Patienten kein komplettes Jahr war, wurde daraus keine Aussage für die Letalität innerhalb des ersten Jahres nach Ereignis abgeleitet.

3.2.10 CHADS₂-Score

Der CHADS₂-Score dient zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern. Dabei bedeuten

C	Chronic heart failure (Herzinsuffizienz)
H	Hypertension
A	Age
D	Diabetes mellitus
S	Stroke.

Bei Vorliegen der Erkrankungen C,H,D bekommt der Patient jeweils einen Punkt, bei Alter über 75 Jahren noch einen und für S, wenn er entweder einen Schlaganfall erlitten hat oder bereits eine TIA hatte, 2 Punkte. Das individuelle Schlaganfallrisiko kann entsprechend dem Score ermittelt werden und dient der Therapiefindung. Bei einem Score von mehr als einem Punkt sollte eine Antikoagulation mit Cumarinen erfolgen, da dann das Schlaganfallrisiko das Blutungsrisiko einer oralen Antikoagulation übersteigt (SALZER F et al, 2007 & 2008).

Bei der Punktermittlung des CHADS₂-Scores wurde das jetzige Aufnahmeereignis nicht gezählt.

3.2.11 Makroangiopathie

Arteriosklerotische Veränderungen wurden durch die duplexsonographischen Befunde der großen extra- und intrakraniellen Gefäße ermittelt. Hier erfolgte eine Einteilung von 0 bis 3.

0 =	keine Makroangiopathie; keine Gefäßveränderungen, regelrechter Gefäßstatus
1 =	leichte Makroangiopathie; Intima-Media-Veränderungen, Plaques
2 =	mittelgradige Makroangiopathie; Plaques und 1 relevante Stenose (kleiner gleich 70 %)

- 3 = schwere Makroangiopathie;
mehr als 1 Stenose oder
Stenose > 70 % oder Gefäßverschluss

Gesondert notiert wurde ein reiner Gefäßverschluss bei ansonsten unauffälligem Gefäßstatus, da es am ehesten einem embolischen Ereignis oder einem Zustand nach Dissektion entspricht.

3.2.12 Mikroangiopathie

Mikroangiopathische Veränderungen der Arteriolen (Arteriolosklerose) wurden anhand der vorhandenen CCT- und MRT-Bilder beurteilt.

Die Einteilung erfolgte hier nach der Beurteilung der 2 – 3 Untersucher ebenfalls von 0 bis 3.

- 0 = keine cerebrale Mikroangiopathie
- 1 = leichte cerebrale Mikroangiopathie,
im axialen CCT: angedeutete Kappenbildung an den Vorder- und Hinterhörnern
- 2 = mittelgradige cerebrale Mikroangiopathie
im axialen CCT: Hypodensitäten im periventrikulären Marklager, deutliche Kappenausbildung an den Vorder- und Hinterhörnern der Seitenventrikel
im axialen MRT: Hyperintensitäten in der periventrikulären weißen Substanz um die Vorder- und Hinterhörner der Seitenventrikel
- 3 = schwere cerebrale Mikroangiopathie
im axialen CCT: flächige Hypodensitäten im periventrikulären Marklager, konfluierend
im MRT: flächig konfluierende Hyperintensitäten in T2-Aufnahme



Abb. 6: Pat 41: CCT, keine Mikroangiopathie, keine Atrophie, kleiner rechtshirniger Infarkt (zu groß für eine Lakune, deshalb kardio-embolisch)



Abb. 7: Patient 41; CCT, keine Mikroangiopathie, keine Hirnatrophie, mittelgroßer Mediainfarkt links mit hämorrhagischer Transformation (die rechte Seite entspricht dem linkshirnigen Befund)

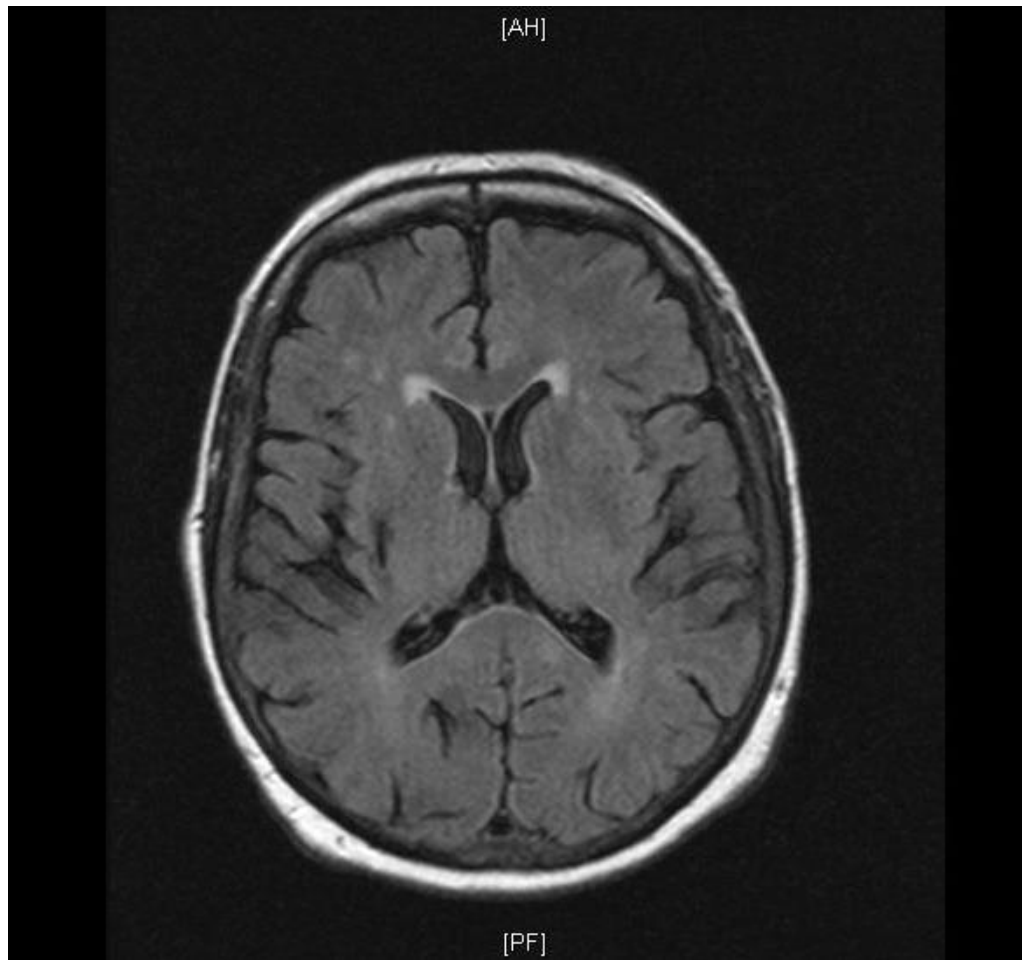


Abb. 8: Patient 55: MRT, leichte Mikroangiopathie mit einzelnen lakunären Infarkten

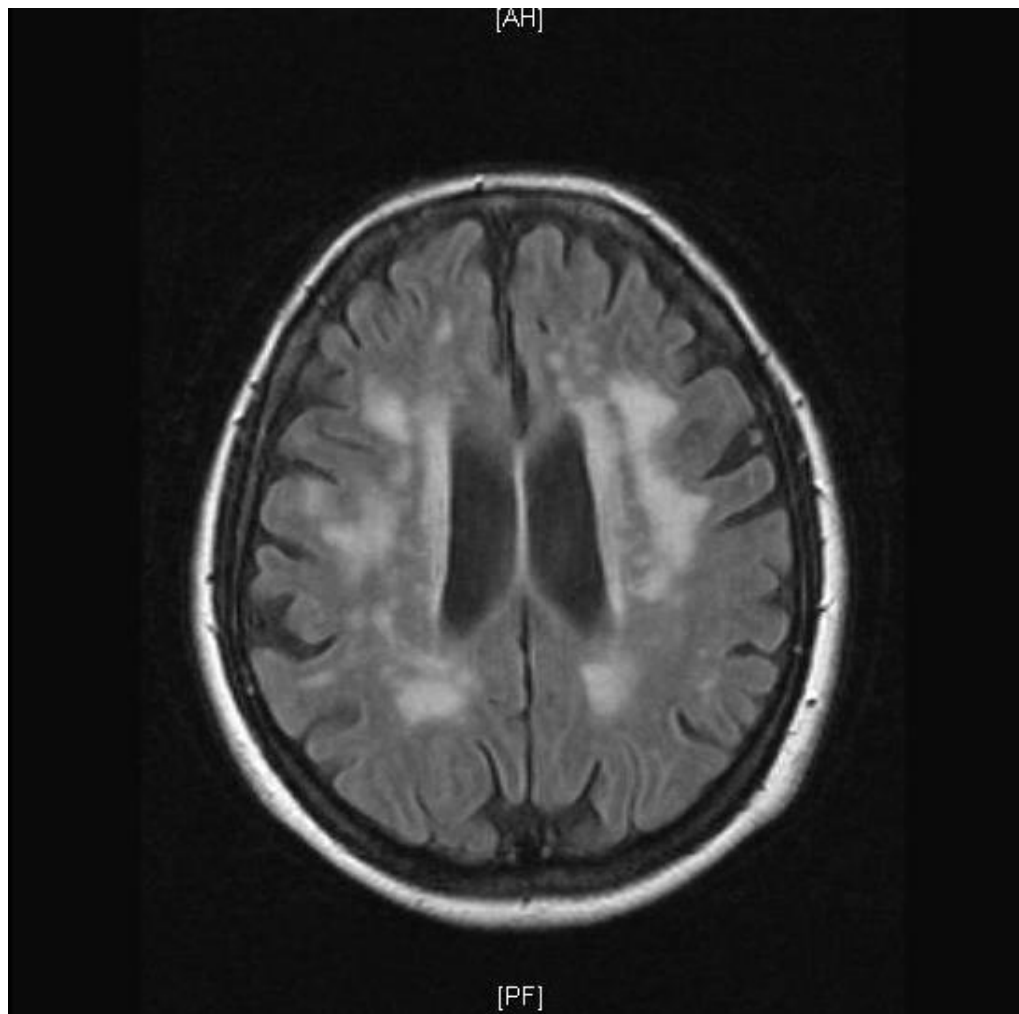


Abb. 9: Patient 1: MRT, schwere Mikroangiopathie mit flächigen Marklagerveränderungen

3.2.13 Hirnatrophie

Die Hirnatrophie wurde unter Berücksichtigung des Alters in drei Schweregrade eingeteilt, je nach Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume:

- 1 = leichte Hirnatrophie
- 2 = mittelgradige Hirnatrophie
- 3 = schwere oder ausgeprägte Hirnatrophie,



Abb. 10: Patient 117: CCT, ausgeprägte Hirnatrophie, mittelgradige Mikroangiopathie, Alter 76 Jahre



Abb. 11: Patient 204: CCT, Hirnatrophie 3, Intracerebrale Blutung, Einbruch in linken Seitenventrikel mit Blutspiegel im linken Hinterhorn, Alter 84 Jahre

3.2.14 Myocardinfarkt, koronare Herzerkrankung und periphere arterielle Verschlusskrankheit

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) wurde ebenso wie koronare Herzerkrankung angenommen, wenn der Patient diesbezüglich behandelt wurde. Unterschieden wurde bei der KHK noch in Stent-Versorgung und Medikation. Myocardinfarkt wurde angenommen bei positiver Anamnese und entsprechender Diagnostik.

3.2.15 Befundverschlechterung während des stationären Aufenthaltes

Dokumentiert wurde eine Befundverschlechterung während des stationären Aufenthaltes anhand des erhobenen klinischen Befundes und des vorhandenen Krankenblattes. Dabei wurde untergliedert in

- erneuter Hirninfarkt
- Hirnblutung
- Zunahme der Symptomatik
- notwendige Hemicraniektomie
- internistische Komplikationen
- Tod

3.2.16 Stationäre Liegezeiten

Bei den stationären Liegezeiten wurde der Zeitpunkt der Aufnahme auf die NN-01 (Stroke Unit) bzw. auf die NN-05 (neurologische Intensivstation) und die Entlassung aus der neurologischen Klinik dokumentiert, wobei es für diese Untersuchung nicht weiter von Belang war, ob der Patient ins häusliche Umfeld entlassen wurde oder eine Rehabilitation erhielt.

Der Todeszeitpunkt entsprach dem Entlassungsdatum.

3.2.17 Compliance

Die Compliance objektiv zu ermitteln ist schwierig. Kein Patient gibt gerne zu, dass er seine verordnete Medikation gar nicht oder nicht regelmäßig einnimmt.

Bei einem insuffizienten INR-Wert oder auch bei einem übertherapeutischen INR-Wert ist es eigentlich unmöglich festzustellen, ob es an einer Fehleinnahme, einer zu hoch oder niedrig angesetzten Erhaltungsdosis durch den Arzt (manche Patienten benötigen extrem hohe Erhaltungsdosen, 2 Tbl. PPC pro Tag, und andere wiederum sehr niedrige (1/2 Tbl. nur alle 2 Tage)) oder einer Medikamenteninteraktion lag, bzw. ob es einfach für den Patienten zu umständlich war, regelmäßig zur Blutentnahme und der INR-Wert-Bestimmung zu gehen.

3.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Excel 2007 und SPSS (SigmaStat Statistical Software) 18. Version der SPSS Science Inc., Chicago, USA).

Konfidenzintervall 95 %.

Zur Anwendung kamen der Mann-Whitney-U-Test und T-Test als statistische Testverfahren. Weiterhin wurden Gruppenvergleiche durchgeführt unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests.

4 Ergebnisse

4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 218 in dem betrachteten Zeitraum mit nicht valvulärem Vorhofflimmern stationär zur Erstversorgung auf die Stroke Unit aufgenommenen Patienten waren 109 Männer und 109 Frauen, also jeweils genau 50 %.

34 (15,6 %) Patienten wurden stationär wegen einer TIA behandelt, davon waren 21 (9,6 %) männlich und 13 (6,0 %) weiblich.

184 (84,4 %) Patienten (88 Männer, das entspricht 40,4 % der Grundgesamtheit und 96 Frauen = 44 %) hatten einen Hirninfarkt, davon kamen 6 Patienten (2,8 %, 4 Männer, 2 Frauen) mit einer intracerebralen Blutung und 12 (5,5 %) zeigten schon primär einen hämorrhagisch transformierten Hirninfarkt (6 Männer und 6 Frauen). Eine SAB kam nicht vor.

Der jüngste Patient war knapp 23 Jahre und der älteste fast 96 Jahre alt, bei einem durchschnittlichen Alter von $77,6 \pm 9,0$ Jahren.

Gesamtanzahl n	218 gültig
Mittelwert	77,6
Median	78,0
Standardabweichung	9,0
Minimum	23
Maximum	96

Tab. 2: Alter (Jahre) des Patientenkollektivs

Geschlecht	N	Mittelwert	Standard- abweichung
Männer	109	74,9	8,6
Frauen	109	80,4	8,6

Tab. 3: Durchschnittsalter in Jahren nach Geschlecht

Beim Vergleich des Durchschnittsalters der Frauen und Männer fällt schon ein deutlicher, signifikanter Altersunterschied mit $p < 0,001$ auf (T-Test für unabhängige Gruppen).

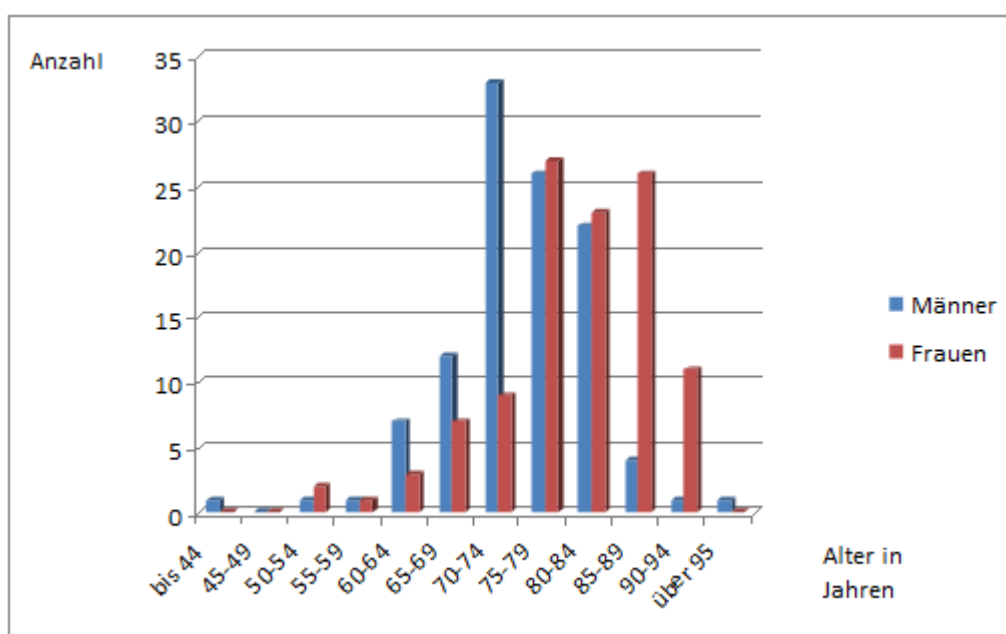


Abb. 12: Altersverteilung männlicher und weiblicher Patienten mit AA bei VHF

Vergleicht man das Durchschnittsalter von Männern und Frauen in 5-Jahresgruppen, so wird deutlich, dass Männer „ihren Schlaganfall“ im Schnitt 5,5 Jahre früher bekommen als Frauen (Abb. 12).

Das entscheidende Alter bei Männern liegt zwischen 70 und 74 Jahren. In dieser Altersgruppe liegt bei Männern das Hauptvorkommen der Schlaganfälle, darunter fallen 33 Patienten (das sind 30,3 % der männlichen Patienten), mit fallender Tendenz in den beiden nachfolgenden Gruppen, 75 – 79 Jahre 26 Patienten (23,9 %) und 80 – 84 Jahre

22 Patienten (20,2 %), wohingegen bei den weiblichen Patienten die Altersgruppen 75 – 79 Jahre mit 27 Patienten (24,8 % der weiblichen Patienten), 80 – 84 Jahre 23 Patienten (21,1 %) und 85 – 89 Jahre 26 Patienten (23,9 %) eine fast gleichmäßige Verteilung zeigt.

4.2 Medikamentöse Hirninfarktprophylaxe bei bekanntem NVAF

PPC-Patienten

Bei 155 Patienten war das NVAF bekannt. 78 von ihnen waren PPC-Patienten (50,3 %), und zwar nahmen 58 es noch, als der HI auftrat, bei 20 bestand aus medizinischen Gründen eine PPC-Pause bzw. PPC war abgesetzt worden.

4.2.1 PPC-Prophylaxe

1/3 der 155 Patienten mit bekanntem NVAF erhielten PPC alleine als wirksamste Hirninfarktprophylaxe (n = 53; 34,2 %).

Bei 7 dieser Patienten lag noch eine zusätzliche Indikation vor, nämlich Aorten-/Mitralklappenersatz und bei 1 Patienten ein Ventrikeltrombus.

4.2.2 PPC-Kombinationstherapie

5 der 58 PPC-Patienten erhielten zusätzlich Thrombozytenfunktionshemmer (4 Pat. PPC + ASS; 1 Pat. PPC + ASS + Clopidogrel).

4.2.3 PPC-Pause und PPC-Therapiebeendigung

Ein Fünftel der 78 mit PPC behandelten Patienten pausierte mit PPC wegen bevorstehender Interventionen wie kleinere Operationen, präventive Coloskopie, Zahnbehandlungen, Coronarangiographie oder gastrointestinaler Infekt (n = 17 von 78; 21,8 %). Bei weiteren 3 Patienten (3,8 %) wurde die PPC-Therapie wegen mangelnder Compliance und auf Patientenwunsch beendet. Zusammen sind das also 20 Patienten (25,6 %).

Obwohl mehr als 80 % von diesen Patienten die empfohlene Ersatztherapie mit NMH bzw. Argatra (1 x in Kombination mit ASS) einnahmen, erlitten sie doch einen HI (n =

14). Weitere 4 Pat. bekamen einen HI unter einer ASS-Ersatzprophylaxe, darunter war ein Patient, bei dem eine kardiologische Kontrolluntersuchung kein NVAf mehr ergeben hatte. 2 Pat. (10 %) hatten keine Ersatztherapie bekommen.

ASS-Therapie

40 Patienten erhielten eine ASS-Monotherapie 100 mg (n = 31) oder 300 mg (n = 9) sowie 4 Pat. als doppelte Thrombozytenfunktionshemmung aus ASS und Clopidogrel, 1 Patient als ASS + Dipyridamol und 1 Pat. in der Kombination ASS + NMH.

Weitere 7 pausierten die ASS-Therapie aus medizinischen Gründen oder wegen Unverträglichkeit.

Clopidogrel-Monotherapie

4 Patienten erhielten eine Clopidogrel-Monotherapie, wobei als Grund Blutungskomplikationen wie Magenulcera, ICB und Ca-Erkrankung vorlagen.

Keine Prophylaxe

20 Patienten mit bekanntem NVAf hatten keinerlei HI-Prophylaxe (12,9 %). Dies mag eine persönliche Entscheidung des Patienten sein oder an der Patientenführung und Aufklärung gelegen haben.

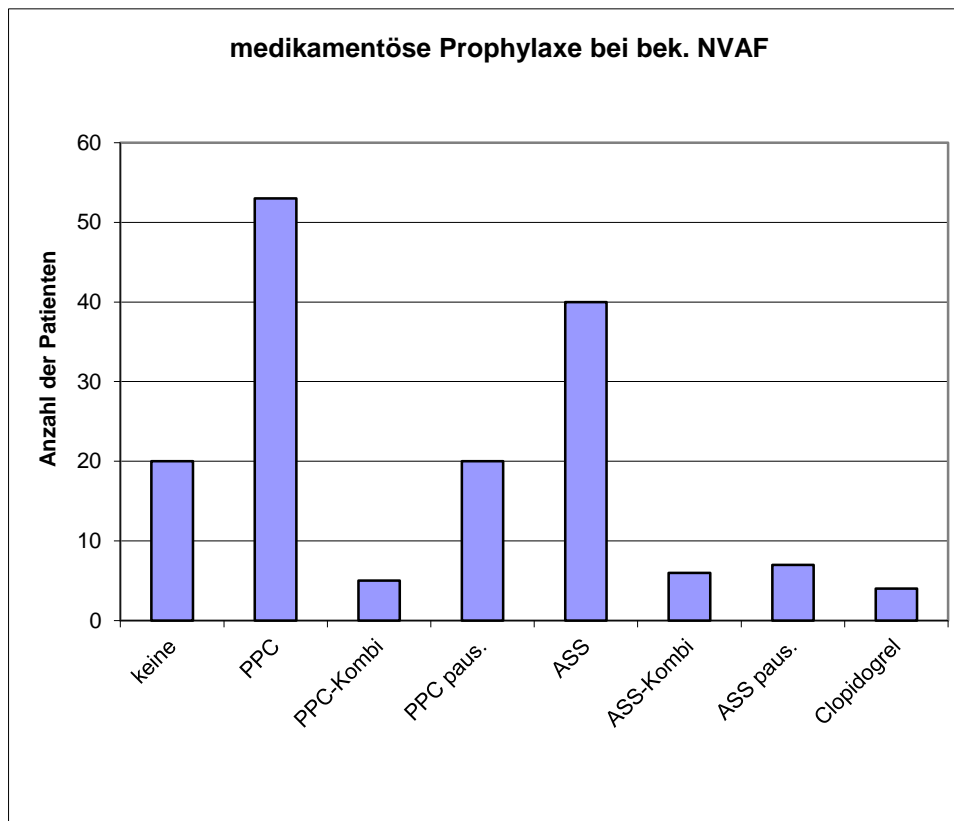


Abb. 13: Medikamentenverteilung unter den Patienten mit bekanntem NVAf

Die nachfolgende Tabelle gibt eine kurze Übersicht über die Verteilung der prophylaktischen Medikationen bei den Patienten mit bekannter NVAf.

Prophylaxe	Anzahl		In %		Kumulierte %
Keine	20		12,9 %		12,9 %
Phenprocoumon	53	12 überth.	34,2 %	22,6 %	47,1 %
		22 insuff.		41,5 %	
		19 suff.		35,8 %	
	20 abgesetzt		12,9 %		60,0 %
	Phenprocoumon in Kombination	5	2 überth.	3,2 %	40 %
3 insuff.			60 %		
ASS	40	31 ASS 100	25,8 %	77,5 %	89,0 %
		9 ASS 300		22,5 %	
		7 abgesetzt		4,5 %	
	ASS in Kombina- tion	6		3,9 %	
Clopidogrel	4		2,6 %		100,0 %

Tab. 4: Übersicht der medikamentösen Prophylaxe bei Patienten mit bekannter AA bei NVAf (n = 155)
INR < 2 = insuffizient, > 3 = übertherapeutisch

4.3 Vormedikation bei unbekanntem NVAF

Von 63 Patienten, bei denen das Vorhofflimmern neu festgestellt wurde, hatten 37 keine Medikamente, die zur Embolie-Prophylaxe bei NVAF wirksam sind. 21 Patienten erhielten ASS, darunter 1-mal 150 mg und 1-mal 300 mg, alle anderen ASS 100 mg. 2 Patienten wurde die doppelte Thrombozytenfunktionshemmung ASS + Clopidogrel verabreicht und ein Patient erhielt die Kombination aus ASS + NMH nach Op. Nur jeweils ein Patient stand unter Aggrenox® (ASS + Dipyridamol) oder Clopidogrel-Monotherapie.

Demzufolge hatten 25 dieser Patienten, also knapp 40 %, mit bis dato unbekanntem NVAF bereits wegen anderer Erkrankungen eine Medikation zur Embolie-Prophylaxe bei NVAF.

PPC war bei keinem Patienten aus anderen Gründen verordnet worden.

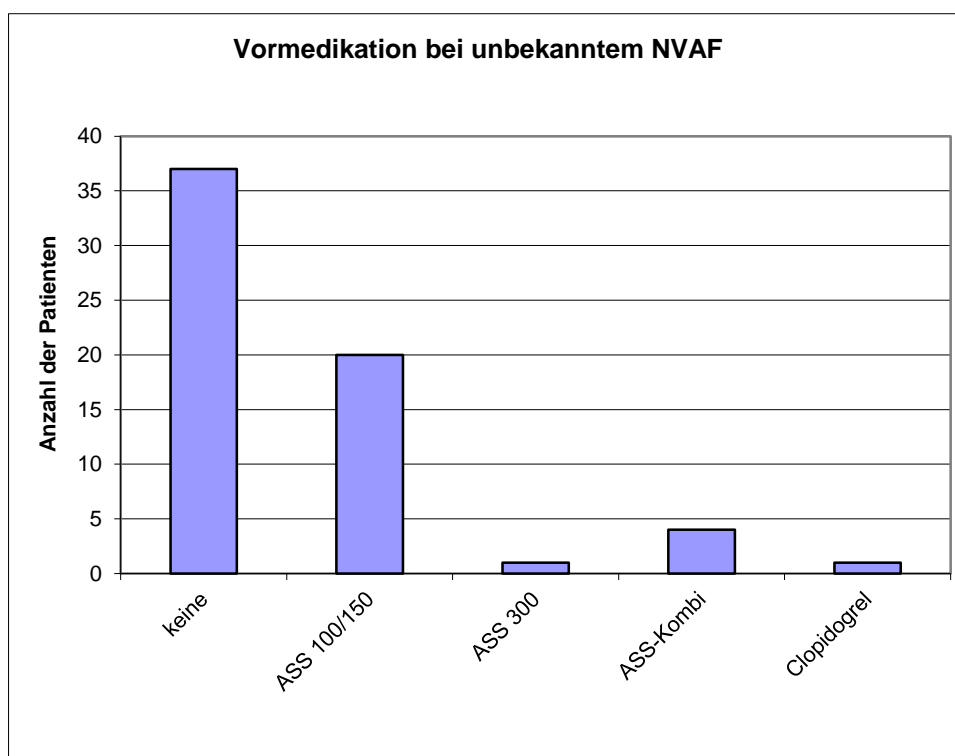


Abb. 14: Vormedikation bei Patienten mit bis dato unbekanntem NVAF

4.4 Entlassungsmedikation

Die Entlassungsmedikation war bei dieser Betrachtung eine Sekundärprophylaxe, da alle Patienten mittlerweile mindestens eine TIA oder einen Hirninfarkt hatten.

Keine Prophylaxe bei NVAf

Von den 57 Patienten, denen keine Medikation vor Aufnahme verordnet war (20 NVAf bekannt, 37 NVAf unbekannt), erhielten 21 (40,4 %) PPC. 3 von ihnen erhielten zusätzlich noch ASS.

20 Patienten (38,4 %) erhielten ASS, davon 95 % ASS 300, nur 1 Patient ASS 100. Ebenso erhielt 1 Patient eine doppelte Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS 100 und Clopidogrel.

5 Patienten wurden mit Clopidogrel-Monotherapie entlassen.

Weitere 4 Patienten waren bei Entlassung auf NMH/Argatra eingestellt.

1 Patient erhielt keine Prophylaxe, da er nach Rücksprache mit den Angehörigen aufgrund seines schlechten Zustandes und einer ungünstigen Prognose nur palliativ behandelt wurde.

5 Patienten aus der Gruppe verstarben, so dass keine Entlassungsmedikation in die Zusammenstellung eingehen kann.

Vormedikation	Entlassungsmedikation	Anzahl	%	kum. %
Keine	PPC	18	34,6 %	34,6 %
n = 57	PPC + ASS	3	5,8 %	40,4 %
n = 52 korr.	ASS 300	19	36,5 %	76,9 %
	ASS 100	1	1,9 %	78,8 %
	ASS + Clopidogrel	1	1,9 %	80,7 %
	Clopidogrel	5	9,6 %	90,3 %
	NMH/Argatra	4	7,7 %	98,0 %
	Palliativ	1	1,9 %	99,9 %*
	Verstorben	5		

Tab. 5: Sekundärprophylaxe bei Patienten ohne Vormedikation
(*Rundungsfehler)

PPC als Vormedikation

Über 2/3 der ursprünglichen PPC-Patienten (35 von 53, abzgl. der 5 Verstorbenen, 72,9 %) erhielten weiterhin PPC.

8 Patienten (16,7 %) wurden auf ASS 300 umgestellt.

5 Patienten verstarben während des stationären Aufenthaltes, 1 Patient erhielt bei Entlassung keine Sekundärprophylaxe (ICB unter PPC) und 4 erhielten noch NMH, um später PPC zu bekommen.

Vormedikation	Entlassungsmedikation	Anzahl	%	kum. %
PPC	Keine	1	2,1 %	2,1 %
n = 53	PPC	35	72,9 %	75,0 %
n = 48 korr.	ASS 300	8	16,7 %	91,7 %
	NMH	4	8,3 %	100,0 %
	Verstorben	5		

Tab. 6: Entlassungsmedikation bei PPC-Vormedikation

PPC in Kombination

Von diesen Patienten erhielten 3 weiterhin PPC in Kombination mit ASS 100, ein Patient nur PPC und ein Patient verstarb.

Vormedikation	Entlassungsmedikation	Anzahl	%	Kum. %
PPC in Kombination	PPC	1	25 %	25 %
n = 5	PPC + ASS	3	75 %	100 %
n = 4 korr.	Verstorben	1		

Tab. 7: Entlassungsmedikation bei vorhergehender Kombination mit PPC

PPC-Pause

Von den 20 Patienten, die im Vorfeld PPC einnahmen, bekamen 9 (52,9 %) weiterhin PPC als Monotherapie, weitere 2 (11,8 %) in Kombination mit ASS 100.

2 Patienten wurden auf ASS 300 umgestellt und einer erhielt Clopidogrel.

3 Patienten gehören zu den Verstorbenen.

Vormedikation	Entlassungs- medikation	Anzahl	%	kum. %
PPC abgesetzt	Keine	1	5,9 %	5,9 %
n = 20	PPC	9	52,9 %	58,8 %
n = 17 korr.	PPC + ASS	2	11,8 %	70,6 %
	ASS 300	2	11,8 %	82,4 %
	Clopidogrel	1	5,9%	88,3 %
	NMH	2	11,8 %	100,1%*
	Verstorben	3		

Tab. 8: Entlassungsmedikation bei zuvor pausierter PPC-Therapie

ASS als Vormedikation

61 Patienten erhielten ASS als Vormedikation; hier sind die Patienten mit bekannter und neu festgestelltem NVAf zusammengefasst.

Mehr als die Hälfte, nämlich 32 Patienten (52,5 %), erhielt bei Entlassung immer noch ASS, diesmal allerdings meist in höherer Dosierung, 29 x 300mg, 3 x 100 mg ASS. Insgesamt 20 Patienten (32,8 %) wurden auf PPC eingestellt, 6 von ihnen in Kombination mit ASS. 4 Patienten verstarben aus dieser Gruppe. 1 Patient wurde ohne sekundärprophylaktische Medikation entlassen, 2 erhielten zunächst NMH/Argatra und zwei wurden nur palliativ behandelt.

Vormedikation	Entlassungs- medikation	Anzahl	%	kum. %
ASS	Keine	1	1,8 %	1,8 %
n = 61	PPC	14	24,6 %	26,4 %
n = 57 korrr.	PPC + ASS	6	10,5 %	36,9%
	ASS 300	29	50,9 %	87,8 %
	ASS 100	3	5,3 %	93,1 %
	NMH/Argatra	2	3,5 %	96,6 %
	Palliativ	2	3,5 %	100,1 %*
	Verstorben	4		

Tab. 9: Übersicht der Entlassungsmedikation bei ASS-Vormedikation (*Rundungsfehler)

ASS in Kombination

2 von 10 der Patienten wurden neu auf PPC eingestellt, 3 Patienten erhielten ASS 300. 3 weiteren Patienten wurde ASS in Kombination verabreicht. 2 Patienten hatten bei stationärer Entlassung NMH als Sekundärprophylaxe.

Vormedikation	Entlassungs- medikation	Anzahl	%	kum. %
ASS in Kombination	PPC	2	20 %	20 %
n = 10	ASS 300	3	30 %	50 %
	ASS + Clopidogrel	1	10 %	60 %
	ASS + NMH	1	10 %	70 %
	ASS + Clopidogrel + NMH	1	10 %	80 %
	NMH	2	20 %	100,0 %

Tab. 10: Übersicht der Entlassungsmedikation bei ASS-Kombination als Vormedikation

ASS-Pause

Von den 7 Patienten, die ASS pausiert hatten, wurde einer auf PPC eingestellt, 3 erhielten ASS 300, 1 Patient bekam Clopidogrel und zwei weitere Patienten verstarben.

Vormedikation	Entlassungs- medikation	Anzahl	%	kum. %
ASS pausiert	PPC	3	60,0 %	60,0 %
n = 7	ASS 300	1	20,0 %	80,0 %
n = 5 korr.	Clopidogrel	1	20,0 %	100,0 %
	Verstorben	2		

Tab. 11: Entlassungsmedikation bei pausierter ASS-Vormedikation

Clopidogrel-Vormedikation

Clopidogrel wurde bei 5 Patienten als Vormedikation eingesetzt und bei zwei von ihnen beibehalten. 2 Patienten wurden auf PPC und 1 Patient wurde auf ASS 300 umgestellt.

Vormedikation	Entlassungs-medikation	Anzahl	%	kum. %
Clopidogrel	PPC	2	40 %	40 %
n = 5	ASS 300	1	20 %	60 %
	Clopidogrel	2	40 %	100%

Tab. 12: Entlassungsmedikation bei vorhergehender Prophylaxe mit Clopidogrel

Zusammenfassend ergibt sich nun nach dieser detaillierten Aufschlüsselung und Gegenüberstellung bei Vormedikation – Entlassungsmedikation für die Sekundärprophylaxe folgende Darstellung:

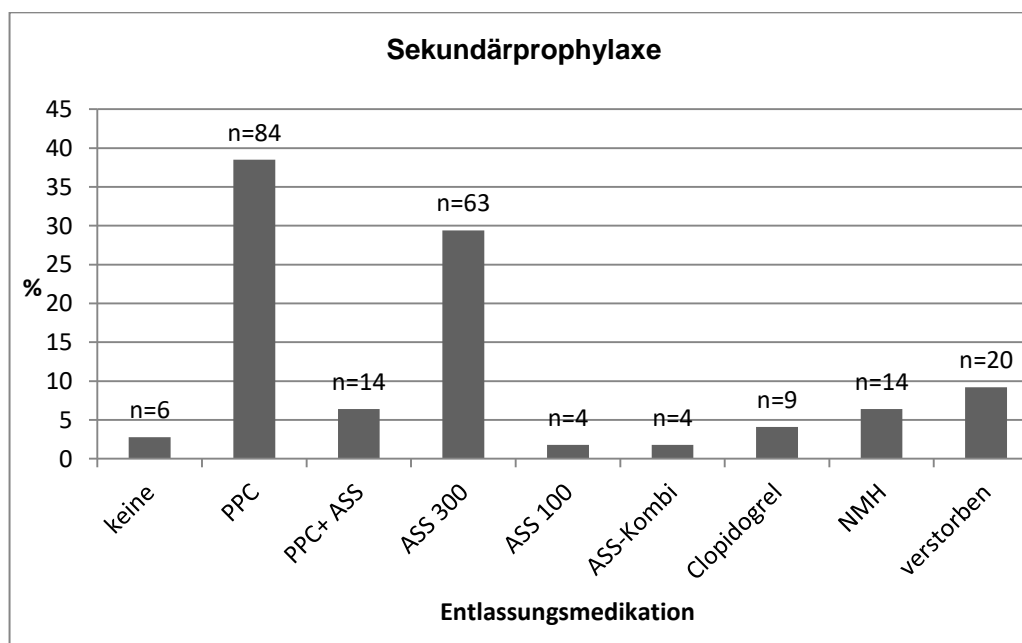


Abb. 15: Sekundärprophylaxe; Medikation aller Patienten mit NVAF zum Zeitpunkt der Entlassung/Verlegung aus der Neurologischen Klinik

84 Patienten von 198 (n = 218 abzgl. Verstorbene = 198 korr.) mit NVAf (42,4 % der Patienten) erhielten PPC als Präventivmedikation und weitere 14 Pat. (7,1 %) PPC + ASS, also erhielten knapp die Hälfte der Patienten, 49,5%, PPC.

14 Patienten waren zum Verlegungszeitpunkt bzw. Entlassungszeitpunkt noch auf NMH eingestellt mit der Option der Phenprocoumonisierung, d.h. 112 wurden auf PPC eingestellt (56,6 %).

Mit Thrombozytenfunktionshemmern wurden 80 Pat. versorgt, also 40,4 % (63 ASS 300, 4 ASS 100, 4 ASS+ Clopidogrel, 9 Clopidogrel).

Letztendlich wurden also von den Pat. mit bekannter NVAf statt anfangs 50,3 % bei Entlassung 57,2 % auf PPC und 38,4 % auf Thrombozytenfunktionshemmer eingestellt. Ein ähnliches Verhältnis dieser beiden Therapieoptionen galt für die Pat. mit vorher unbekanntem NVAf (55 % von ihnen erhielten PPC, 45 % Thrombozytenfunktionshemmer).

Kontraindikationen für eine PPC-Therapie

Primär lagen bei 41 (26,5%) der Patienten mit bekanntem NVAf und bei 15 (23,8 %) der Patienten mit unbekanntem NVAf Kontraindikationen gegenüber PPC vor. Dazu zählte vor allem eine schwere Mikroangiopathie, Demenz, Fallneigung, schlechter Allgemeinzustand, Unverträglichkeit und eine fortgeschrittene Ca-Erkrankung.

Als Sekundärprophylaxe erhielten fast alle Thrombozytenfunktionshemmer (39 x ASS 300, 3 x ASS 100, 6 x Clopidogrel, 1 x palliativ, 3 verstorben), allerdings trotzdem 4 Pat. auch PPC.

4.5 INR -Wert als Maß der PPC-Wirkung

Nur 1/3 aller PPC-Patienten lagen mit dem INR-Mittelwert von $2,4 \pm 0,42$ im therapeutischen Bereich von 2 – 3 (n = 19 von 58; 32,8 %).

Nahezu die Hälfte aller Patienten waren bei einem INR-Wert unter 2 insuffizient eingestellt (n = 25; 43,1 %; mittlerer INR $1,23 \pm 0,88$).

Ungefähr ¼ aller Patienten waren bei einem mittleren INR-Wert von $3,99 \pm 0,84$ übertherapiert (n = 14 von 58; 24,1 %).

Alle Patienten, bei denen PPC abgesetzt wurde, lagen dementsprechend mit ihren INR-Werten unterhalb des therapeutischen Bereiches ($n = 20$; 12,9 % aller Patienten mit bekanntem NVAF, $n = 155$; mittlerer INR $1,2 \pm 0,3$).

4.6 HI unter HI-Prophylaxe bei NVAF - morphologische und klinische Ergebnisse

4.6.1 HI-Größe

Bei der Infarktgröße sieht die Verteilung aller 218 Patienten folgendermaßen aus:

Infarktgr.	Größe 0	Größe 1	Größe 2	Größe 3	Größe 4
Ø Alter	76 J.	78,5 J.	77,3 J.	78 J.	79 J.
Standabw.	$\pm 10,2$	$\pm 7,8$	$\pm 8,1$	± 10	± 10

Tab. 13: Infarktgröße nach 3.2.7, mittleres Alter + Standardabweichung, über alle Patienten

Das durchschnittliche Alter bei den einzelnen Infarktgrößen unterscheidet sich kaum, Differenz knapp 3 Jahre. Es zeigt aber, dass hier die Jüngsten die kleinsten Infarkte hatten und die ältesten Patienten die größten.

Untergliedert man allerdings nach Geschlecht, so zeigt sich ein anderes Bild:

Infarktgröße	Männer in %*	Mittleres Al- ter ♂	Frauen in %*	Mittleres Al- ter ♀	Altersdifferenz ♂zu♀
0	12,8 % n=28	74 J. ± 11	9,2 % n=20	80,5 J. ± 6,7	6,5 Jahre
1	16,1 % n=35	74,5 J. ± 7,2	17,9 % n=39	82,0 J. ± 6,6	7,5 Jahre
2	12,4 % n=27	75,4 J. ± 6,1	13,8 % n=30	78,9 J. ± 9,3	3,5 Jahre
3	6,4 % n=14	79,1 J. ± 8,8	6,9 % n=15	77 J. ± 12	-2,2 Jahre
4	2,3 % n=5	71,0 J. ± 8,1	2,3 % n=5	87,4 J. ± 5,6	16,4 Jahre

Tab. 14: Infarktgröße bei Männern und Frauen bei Angabe des durchschnittlichen Alters mit Standardabweichung, n=218; 100%.

(* Werte wurden gerundet)

Einen Hirninfarkt der Größe 0, TIA oder Hirninfarkt ohne bildmorphologisches Korrelat hatten 22 %, 34 % hatten Größe 1. Somit entfielen auf die Größen 2 bis 4 44 %. Männer hatten kleinere Infarkte, weil sie bei Ereignis jünger waren und Frauen größere, da sie älter waren.

Die Männer erlitten mit durchschnittlich 75 Jahren den Hirninfarkt im Mittel ca. 6 Jahre früher als die Frauen. Die Infarktgröße bei Männern und Frauen war nicht signifikant unterschiedlich, $p = 0,377$ (Mann-Whitney-U-Test).

4.6.1.1 HI-Größe unter PPC-HI-Prophylaxe bei NVAf

Es zeigte sich, dass rund 75 % der Patienten unter suffizienter PPC-Therapie nur einen kleinen Infarkt bzw. einen Infarkt ohne bildmorphologisches Korrelat erlitten (Infarktgröße 0 + Infarktgröße 1). Ebenso verhielt es sich mit den übertherapierten Patienten, die sogar „noch besser“ abschnitten, weil sie weder große noch sehr große Hirninfarkte

erlitten. Dagegen hatten nur 10,5 % der suffizient therapierten Patienten einen Infarkt der Größe 3.

Bei der insuffizienten Therapie mit PPC verschob sich die prozentuale Verteilung. 54,6 % der Patienten hatten immer noch nur einen Infarkt Größe 0 und 1, aber über 27 % hatten einen Hirninfarkt der Größe 3.

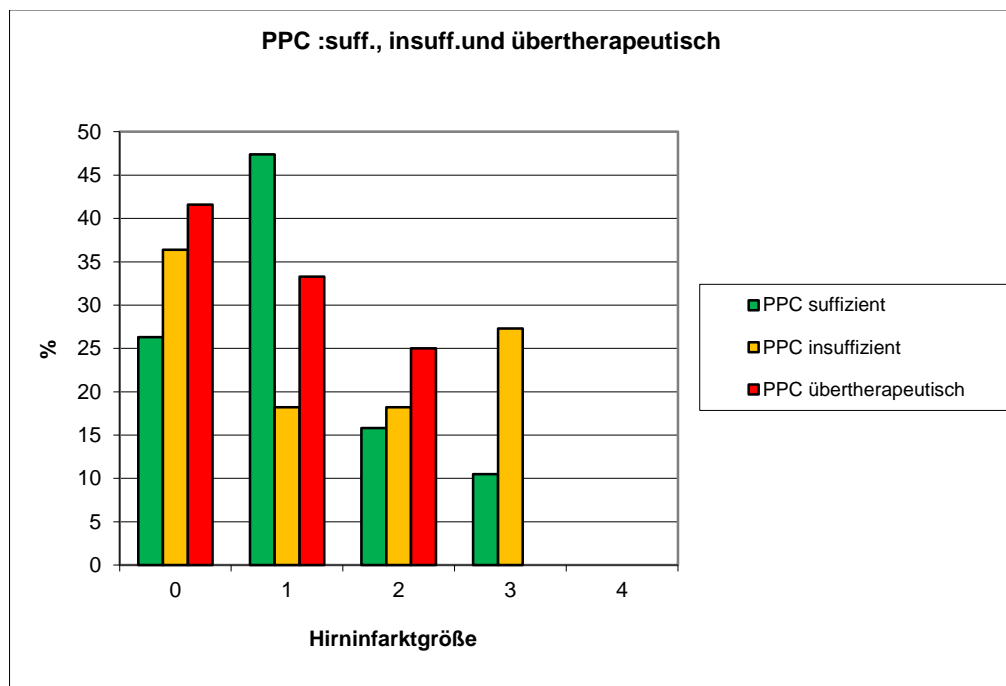


Abb. 16: Infarktgröße in Bezug zu insuffizienter, suffizienter und übertherapeutischer PPC-Prophylaxe

Die Grafik Abb. 17 verdeutlicht, dass mit PPC therapierte Patienten bei einem optimal eingestellten INR-Wert kleinere Infarkte erlitten.

Den direkten Vergleich von suffizienter PPC-Therapie, insuffizienter PPC-Therapie, ASS-Monotherapie und keiner Medikation zeigt die Tab. 15.

HI-Größe	PPC suff.	PPC insuff.	PPC überther.	Keine Prophyl.	ASS	ASS 100	ASS 300
0	5 (26,3 %)	8 (36,4 %)	5 (41,7 %)	11 (19,3 %)	4 (6,6 %)	4 (7,8 %)	0
1	9 (47,4 %)	4 (18,2 %)	4 (33,3 %)	14 (24,6 %)	29 (47,5 %)	26 (50,9 %)	3 (30 %)
2	3 (15,8 %)	4 (18,2 %)	3 (25,0 %)	26 (45,6 %)	15 (24,6 %)	13 (25,5 %)	2 (20 %)
3	2 (10,5 %)	6 (27,3 %)	0	4 (7,0 %)	9 (14,8 %)	6 (11,7 %)	3 (30 %)
4	0	0	0	2 (3,5 %)	4 (6,6 %)	2 (3,9 %)	2 (20 %)
Anzahl:	19	22	12	57	61	51	10

Tab. 15: Infarktgröße bei unterschiedlicher Medikation (PPC-Therapie suffizient, insuffizient und übertherapeutisch, keine Medikation und ASS-Monotherapie (ASS 100 + ASS 300)), Anzahl und Prozent

Unter ASS-Therapie hatten nur 54,1 % der Patienten und ohne jegliche medikamentöse Prophylaxe nur 43,9 % einen leichten Hirninfarkt der Größe 0 oder 1 erlitten.

Beide Gruppen, ohne Medikation und mit PPC, schnitten besser ab als die mit ASS Therapierten, bei denen 21,4 % einen großen und sehr großen Infarkt hatten.

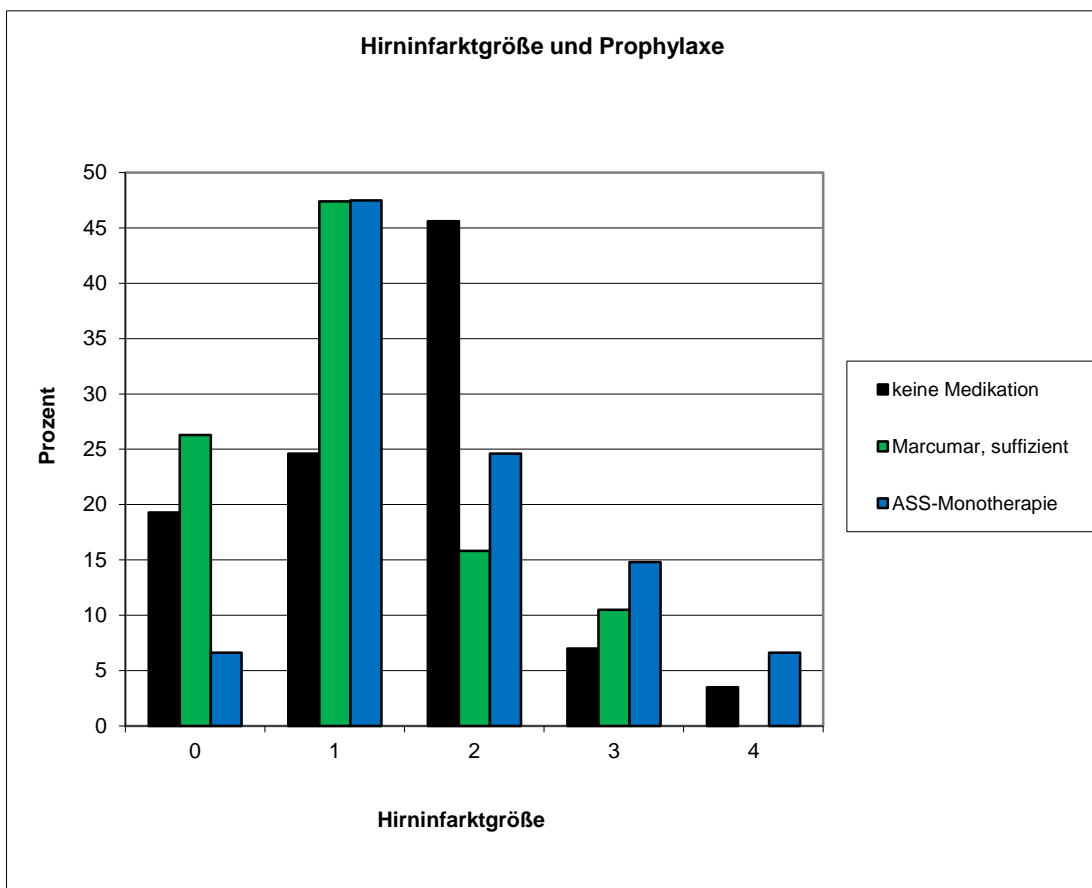


Abb. 17: Hirnfarktgröße und Prophylaxe auf Basis der Tabelle 15

Anhand der graphischen Darstellung sieht man im Balkendiagramm anschaulich die Verschiebung „keine Medikation“ und „ASS-Monotherapie“ hin zu einem größeren Infarkt. Prozentual mehr Patienten erleiden unter ASS einen mittleren, großen und sehr großen Hirnfarkt als unter PPC-Therapie.

Über 45 % der Patienten hatten einen kleinen Infarkt unter ASS und PPC, während über 45 % bei denen ohne Medikation einen größeren (Größe 2) Hirnfarkt erlitten.

44 % der Patienten, die keine prophylaktische Therapie hatten, erlitten einen leichten Hirnfarkt, bei dem morphologisch im MRT keine oder nur eine kleine Infarktnarbe nachweisbar war (Größe 0 und 1). Einen schwersten Hirnfarkt (Größe 4) erlitten in dieser Gruppe 4 % der Patienten.

Dagegen stieg der Anteil der Patienten, die nur einen leichten Hirnfarkt (Größe 0 und 1) erlitten, auf 74 % bei den Patienten mit suffizienter PPC-Therapie. Eine gut eingestellte PPC-Therapie erhöhte also die Chance, einen sehr kleinen Hirnfarkt mit keiner

oder morphologisch im MRT allenfalls kleiner Hirninfarktnarbe (Größe 0 und 1) zu erleiden um 70 % im Vergleich zu Patienten ohne Prophylaxe.

Ferner bekam, im Gegensatz zu den Patienten ohne Prophylaxe, kein Patient mit gut eingestellter PPC-Therapie einen schwersten Hirninfarkt der Größe 4.

Unter ASS-Monotherapie erlitten 54 % einen leichten Hirninfarkt (Größe 0 und 1), d.h. rund 25 % mehr als ohne prophylaktische Therapie und rund 25 % weniger als unter einer gut eingestellten PPC-Therapie. Auffällig war, dass unter ASS-Monotherapie allerdings doppelt so viele schwerste Hirninfarkte auftraten wie unter den Patienten ohne Prophylaxe.

Unter insuffizienter PPC-Prophylaxe bekamen immerhin noch rund 25 % mehr Patienten nur einen allenfalls kleinen Hirninfarkt im Vergleich zu Patienten ohne Prophylaxe. Damit entsprach die prophylaktische Wirkung der der ASS-Monotherapie. Ebenso wie die suffizient therapierten PPC-Patienten erlitten diese Patienten auch keinen schwersten Hirninfarkt (Größe 4) im Gegensatz zu den Patienten ohne Prophylaxe.

Die übertherapeutische PPC-Therapie erreichte einen gleich guten prophylaktischen Effekt wie die gut eingestellte PPC-Therapie, d.h. dass ebenfalls 70 % mehr Patienten nur einen sehr kleinen Hirninfarkt erlitten (Größe 0 und 1) als in der Gruppe ohne Prophylaxe.

Die suffizient phenprocoumonisierten Patienten schnitten im Vergleich signifikant besser ab ($p = 0,046$) als die ASS-Patienten und als die ohne Prophylaxe ($p = 0,036$).

ASS getestet gegen keine Medikation zeigte keine Signifikanz ($p = 0,665$) (jeweils Mann-Whitney-U-Test). Insuffiziente ($p = 0,117$) und übertherapeutische PPC-Therapie ($p = 0,464$) zeigte auch keine Signifikanz. Insuffiziente PPC-Therapie ($p = 0,343$) und übertherapeutische PPC-Therapie waren zu keiner Medikation nicht signifikant unterschiedlich. Bei der übertherapeutischen PPC-Therapie ergab sich ein $p = 0,10$, was eventuell ein therapeutischer Hinweis sein könnte, aber auf Grund der kleinen Fallzahl keine Signifikanz zeigte.

4.6.2 Neurologischer Schweregrad der HI

Das wichtigste Ergebnis war, dass die unterschiedliche HI-Größe unter der Prophylaxe mit PPC und Thrombozytenfunktionshemmern sowie bei fehlender Prophylaxe mit entsprechend unterschiedlichen klinischen Schweregraden verbunden war.

4.6.2.1 Neurologischer Schweregrad der HI unter PPC-Prophylaxe

So hatten die Patienten mit einer suffizienten PPC-Hirnfarktprophylaxe bei Aufnahme die geringsten neurologischen Ausfälle nach dem NIHSS-Wert und damit die beste Prognose.

Die NIHSS-Werte waren bei diesen Patienten signifikant niedriger als bei den Pat. mit einer ASS-Prophylaxe ($p = 0,044$), einer übertherapeutischen PPC-Prophylaxe ($p = 0,039$) und einer nicht durchgeführten Prophylaxe ($p = 0,037$) (ASS $10,7 \pm 7,4$; PPC übertherapeutisch ebenfalls $10,7 \pm 15$; keine Prophylaxe $9,6 \pm 6,3$).

Nicht signifikant unterschiedlich waren keine Medikation gegen ASS ($p = 0,883$) und PPC suffizient gegen insuffizient ($p = 0,85$), Mann-Whitney –U-Test.

Ferner ist es noch von Bedeutung, dass nicht nur die Patienten mit suffizienter sondern auch die mit insuffizienter, dagegen aber nicht die mit übertherapeutischer PPC-Prophylaxe bei Aufnahme mit NIHSS-Werten von $8,1 \pm 7,3$ (suffizient) bzw. $7,4 \pm 6,7$ (insuffizient) die geringsten neurologischen Symptome hatten. Das weist daraufhin, dass eine gewisse PPC-Unterdosierung eher zu tolerieren ist als eine Überdosierung, was aber im Widerspruch zu der Hirnfarktgröße steht, die bei PPC-überdosierung kleiner war.

Dass diese NIHSS-Werte tatsächlich der Prognose der Patienten entsprach, zeigte die kurze Krankenhausliegezeit dieser optimal prophylaktisch behandelten Patienten (s. Kapitel 4.6.3).

Medikation	PPC therap. n = 19	PPC insuff. n = 22	PPC über- ther. n = 12	ASS n = 61	ASS 100 n = 51	ASS 300 n = 10	Ø n = 57
Mittelwert	8,1	7,4	10,7	10,7	10,1	13,6	9,6
Standardabw.	± 7,3	± 6,7	± 15	± 7,4	± 7,1	± 8,3	± 6,3

Tab. 16: NIHSS-Ausgangswerte unter suffizienter, insuffizienter und übertherapeutischer PPC-Prophylaxe sowie unter ASS100, ASS 300 sowie bei fehlender HI-Prophylaxe-Therapie; Angabe in Punkten

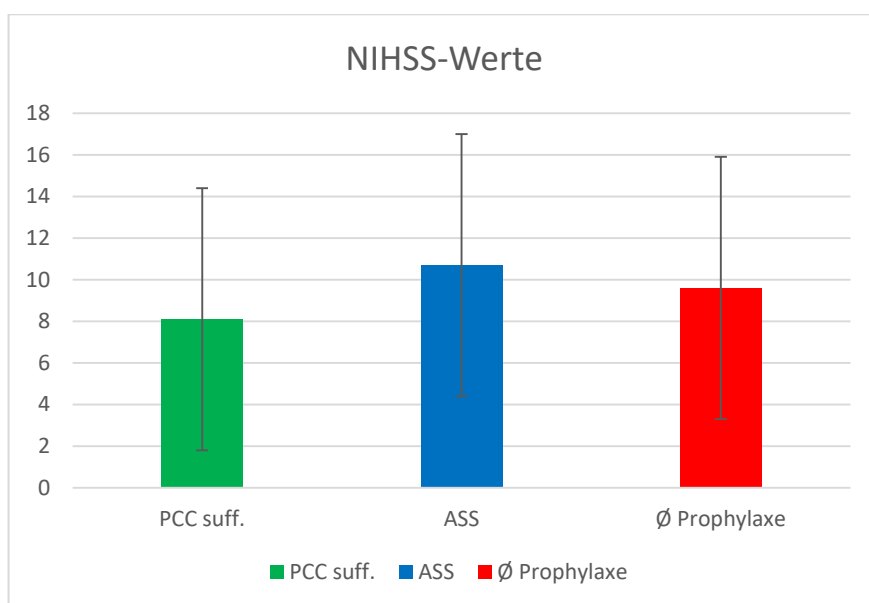


Abb. 19: NIHSS-Werte am stationären Aufnahmetag

4.6.2.2 Neurologischer Schweregrad der HI unter Prophylaxe mit Thrombozytenfunktionshemmern oder bei fehlender HI-Prophylaxe

Patienten mit einer ASS-Hirnfarktprophylaxe hatten am Aufnahmetag signifikant höhere NIHSS-Werte, d. h. stärkere neurologische Ausfälle und damit eine schlechtere Prognose als Pat. mit einer suffizienten PPC-Hirnfarktprophylaxe (p = 0,044; Mann-Whitney-U-Test).

Bei der ASS-Prophylaxe war ferner auffällig, dass die neurologischen Symptome bei den Patienten mit der höheren 300 mg Dosierung mit höheren NIHSS-Punkten verbunden waren als die Patienten mit der niedrigeren 100 mg Dosierung (13,6 Punkte versus 10,1 Punkte), was jedoch nicht signifikant war.

Ferner korrelierte die höhere NIHSS-Punktzahl mit ausgeprägteren und vor allem hämorrhagisch transformierten Infarkten.

Unter ASS-Prophylaxe ($n = 61$) war der Schweregrad jedoch nicht signifikant besser als bei fehlender Hirninfarktprophylaxe ($n = 57$) mit einem Wert von 9,6 NIHSS-Punkten ($p = 0,883$; Mann-Whitney-U-Test).

4.6.3 Krankenhausliegezeiten

Die durchschnittliche Liegezeit auf der Stroke Unit betrug über alle 218 Patienten 7,2 d (171,8 Stunden).

Der durchschnittliche gesamtstationäre Aufenthalt in der Neurologie bis zur Entlassung betrug 12,1 d (290,9 h). Patienten, die „nur“ eine TIA hatten, waren im Mittel 4,9 Tage (118,1 h) auf der Stroke Unit und insgesamt 8,9 d (212,6 h) in der Neurologischen Klinik, während der Aufenthalt der Patienten mit komplettem Hirninfarkt auf der Stroke Unit 7,6 Tage (181,7 h) und insgesamt 12,7 Tage (305,3 h) dauerte.

Untersucht man nun die Dauer der Liegezeiten in Hinblick auf die Vormedikation, so wird deutlich, dass der stationäre Aufenthalt für Patienten unter einer suffizienten PPC-Therapie mit 6,9 d um mehr als 40 % kürzer war als die der beiden anderen Gruppen (13,2 d für ASS und für die Patienten ohne Prophylaxe 13,6 d) (Abb. 23).

Die prophylaktische PPC-Therapie verbessert also die Prognose und psychosoziale Lage der Patienten deutlich und geht damit auch mit einer entsprechenden volkswirtschaftlichen Bedeutung einher.

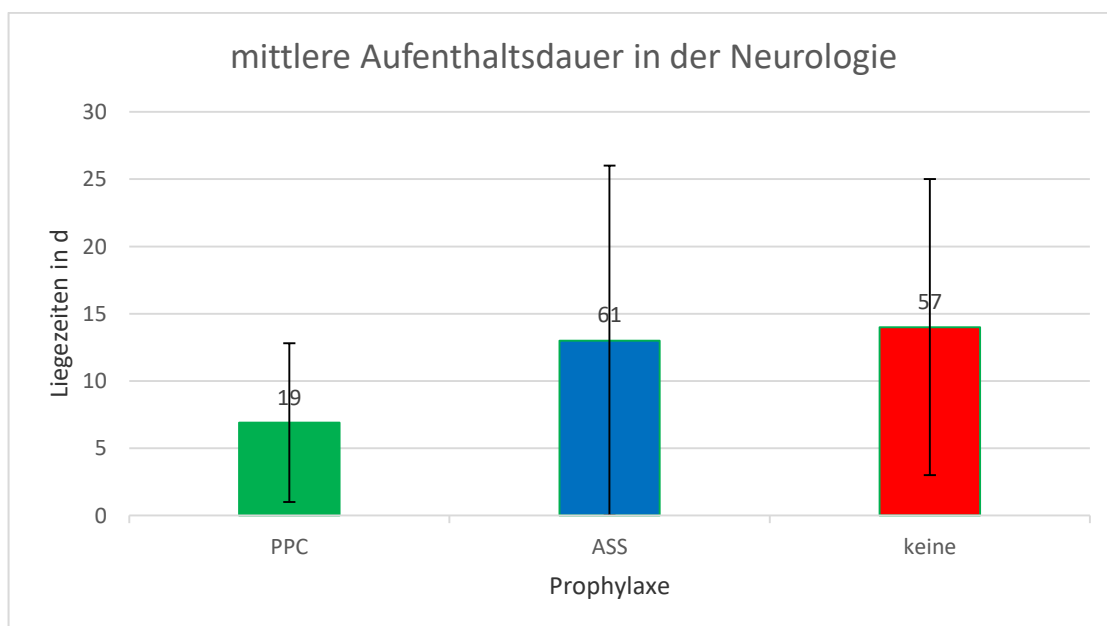


Abb. 18: Stationäre Liegezeiten im Vergleich (PPC suffizient n =19, ASS = 61, Keine Medikation n = 57)

Vormedikation	Keine	PPC	ASS
Mittlere Aufenthaltsdauer Neurologie	325,9 h (13,6 d)	suff: 166,5 h (6,9 d) insuff: 299,5 h (12,5 d) überth: 275,3h (11,5 d)	317,1 h (13,2 d)

Tab. 17: mittlere Aufenthaltsdauer in h (d) in der Neurologischen Klinik bei entsprechender Vormedikation

Auch die schlecht eingestellten PPC-Patienten scheinen im Mittel von ihrem Medikament zu profitieren, da auch ihre Liegezeiten jeweils kürzer sind als bei den ASS-Patienten und denen ohne Prophylaxe (übertherapeutische PPC-Therapie 11,5 d und insuffiziente PPC-Therapie 12,5 d).

Insgesamt zeigte sich eine signifikant kürzere stationäre Liegezeit (T-Test, unabhängige Gruppen, zweiseitig) mit $p = 0,005$ bei PPC suffizient vs. ASS und $p = 0,0015$ PPC suffizient vs. keine Medikation.

4.7 Infarkttypen und konkurrierende Genese

Der häufigste vorliegende Infarkttyp waren mit 85,3 % entsprechend der vorgenommenen Auswahl die embolischen Territorialinfarkte bei 186 von 218 Patienten. In dieser Gruppe konnte man noch die wahrscheinlich kardio-embolischen (155 Patienten, 71,1%) von den arterio-arteriell embolischen Infarkten (8 Patienten, 3,7 %) unterscheiden.

Unter den kardio-embolisch bedingten Infarktpatienten hatten 6 Patienten neben dem Vorhofflimmern eine weitere kardiale Emboliequelle; bei 2 Patienten lag noch ein PFO mit Vorhofaneurysma vor, und 4 Patienten hatten fast zeitgleich einen Myocardinfarkt und einen Hirninfarkt erlitten.

Bei 17 Patienten (7,8%) lagen neben der NVAf massive Plaques in den Carotiden vor, und die Pathogenese gestattete keine eindeutige Zuordnung zu arterio-arteriell- oder kardio-embolischen Infarkten.

Bei 3 Patienten (1,4%) lag sicher, nach dem Infarktmuster, ein hämodynamisch bedingter Hirninfarkt vor.

Bei 1 Patienten handelte es sich um ein autochthon-thrombotisches Geschehen.

Ein rein mikroangiopathisches Infarktmuster hatten nur 11 Patienten (5,0 %). Bei weiteren 10 Patienten (4,9%) lag eine konkurrierende Genese kardio-embolisch bzw. mikroangiopathisch vor.

Bei 13 Patienten (6 %) lag eine intracerebrale Blutung vor.

Von den 34 TIA-Patienten hatten 28 eine kardio-embolische Genese (82,4 %), 2 eine arterio-arteriell embolische und 3 x kardio-/arterio-arteriell embolische und 1 x kardio-embolisch/mikroangiopathische Genese. Diese Zahlen sind bereits in die obigen Angaben eingeflossen.

4.8 Erstinfarkte und Re-Infarkte

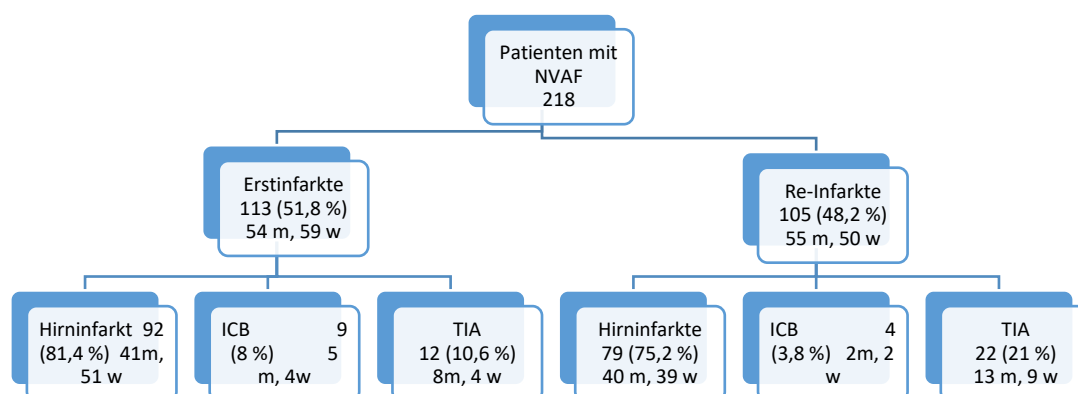


Abb. 19: Erstinfarkte und Re-Infarkte
(Zahlen entsprechen den Patientenzahlen)

Insgesamt hatten 113 Patienten (51,8%) weder eine TIA noch einen Schlaganfall vor der jetzigen stationären Behandlung.

Bei 69 dieser Patienten war ein NVAF bekannt, demzufolge wurde bei 44 Patienten das Vorhofflimmern erst durch den Schlaganfall/TIA detektiert. Dies entspricht 38,9 % für unbekanntes NVAF bei Erstereignis und ist damit fast doppelt so hoch wie in der FRAMINGHAM STUDY (LIN et al., 1995) angegeben.

Im untersuchten Zeitraum waren 2 Patienten 2mal und 1 Patient 3mal wegen eines Schlaganfalls stationär.

Die Erstinfarkte (51,8 %) waren nur unwesentlich häufiger vertreten als die Re-Infarkte (48,2 %). Die Re-Infarktpatienten waren im Schnitt ein knappes Jahr älter als die Erstinfarktpatienten. Bei den Re-Infarktpatienten war die NVAf in 81,9 % bekannt und in nur 61,1 % bei den Erstinfarkten. Demzufolge war auch die Einstellung auf PPC deutlich höher, sogar doppelt so hoch und doppelt so gut (15,9 % bei den Erstinfarkten zu 33,3 % bei den Re-Infarkten). Die Gabe von ASS ist fast gleich verteilt 29,2 % zu 26,7 % bei den Re-Infarkten. Wie erwartet hatten fast dreimal so viele Patienten mit Erstinfarkten keine Prävention wie bei den Re-Infarkten (38,1 % zu 13,3 %).

		Erstinfarkt		Re-Infarkt	
Anzahl		113		105	
in % bei n = 218		51,8 %		48,2 %	
Alter	Mittelwert	77,1 Jahre		78,2 Jahre	
	Stand.abw.	± 10,3		± 7,4	
Infarktgröße	Mittelwert	1,5		1,4	
	Stand.abw.	±1,1		±1,2	
	Größe 0	18 (15,9 %)		30 (28,6 %)	
	Größe 1	43 (38,1 %)		31 (29,5 %)	
	Größe 2	33 (29,2 %)		24 (22,9 %)	
	Größe 3	13 (11,5 %)		16 (15,2 %)	
	Größe 4	6 (5,3 %)		4 (3,8 %)	
NVAf	bekannt	69 (61,1 %)		86 (81,9 %)	
	Neu	44 (38,9 %)		19 (18,1 %)	
Prophylaxe	Keine	43 (38,1 %)		14 (13,3 %)	
	PPC	18 (15,9 %)	Suff. 6	35 (33,3 %)	Suff. 13
			Insuff. 9		Insuff. 13
			Überth. 3		Überth. 9
	PPC + ASS	1 (0,9 %)	Überth. 1	4 (3,8 %)	Insuff. 3
					Überth. 1
	ASS-Monotherapie	33 (29,2 %) 30 ASS 100, 3 x 300		28 (26,7 %) 21 ASS 100, 7 x 300	
	ASS-Kombi.	4 (3,5 %)		6 (5,7 %)	
Sonstige	14 (12,4 %)		18 (17,1 %)		

Tab. 18: Vergleich Erstinfarkte mit Re-Infarkten, angegeben jeweils Patientenzahl und Prozentsatz

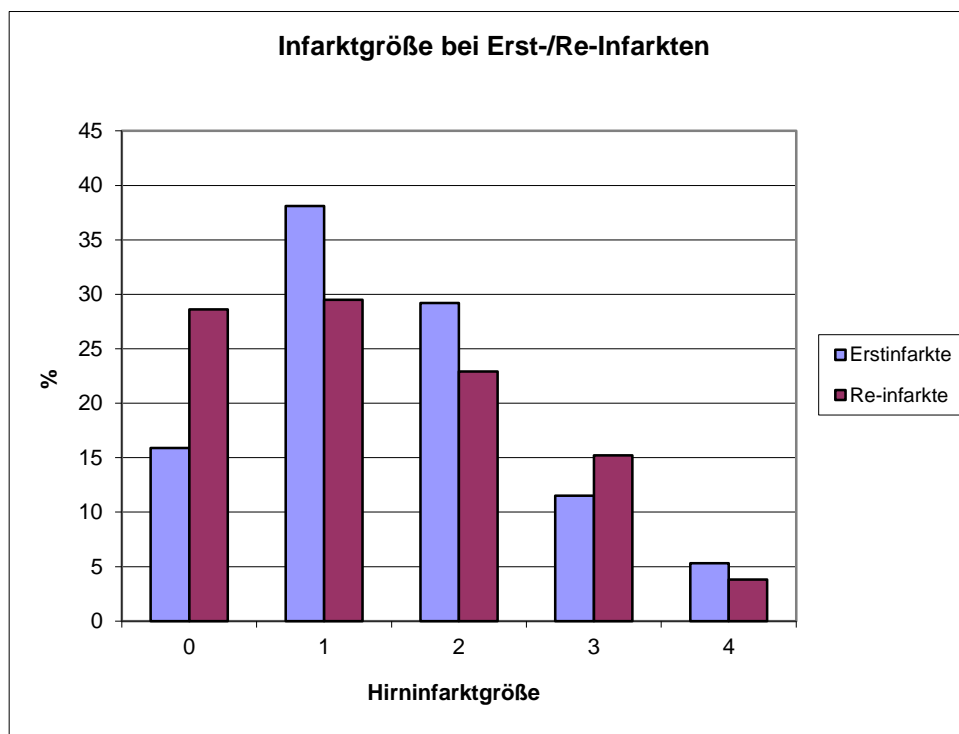


Abb. 20: Vergleich der Infarktgröße von Erstinfarkten mit Re-Infarkten

Die entsprechenden Zahlen und Prozentangaben sind der Tabelle 18 entnommen.

Es besteht kein signifikanter Unterschied der Infarktgröße bei Erst-/ Re-Infarkten bei $p = 0,238$ (T-Test).

Als cerebrale Vorereignisse waren bei den Re-Infarktpatienten bei 6 Patienten (5,7 %) „nur“ eine TIA, bei über der Hälfte (57 Patienten, 54,3 %) der Patienten bereits schon ein Hirninfarkt, darunter befand sich eine ICB, und bei 37 Patienten (35,2 %) bereits mehrere Hirninfarkte oder TIA + Hirninfarkt zu verzeichnen gewesen. 56,8% (21 von 37) dieser Multi-Infarktpatienten hatten PPC als Prophylaxe, allerdings nur 7 Patienten im suffizienten Bereich.

Bei den Patienten, die bereits einen Infarkt hatten, war die PPC-Prophylaxerate mit 44,7 % (21 Patienten mit PPC, davon 5 suffizient, von 47 Patienten mit bekanntem NVAf, bei 10 Patienten nicht bekanntes Vorhofflimmern) geringer als bei den Multi-Infarktpatienten.

3 Patienten (2,9 %) konnten sich an keine Symptome erinnern, hatten aber bildmorphologisch schon vorher einen „stummen“ Infarkt erlitten. 2 Patienten (1,9 %) der Re-Infarktpatienten hatten multiple TIA's in ihrer Anamnese.

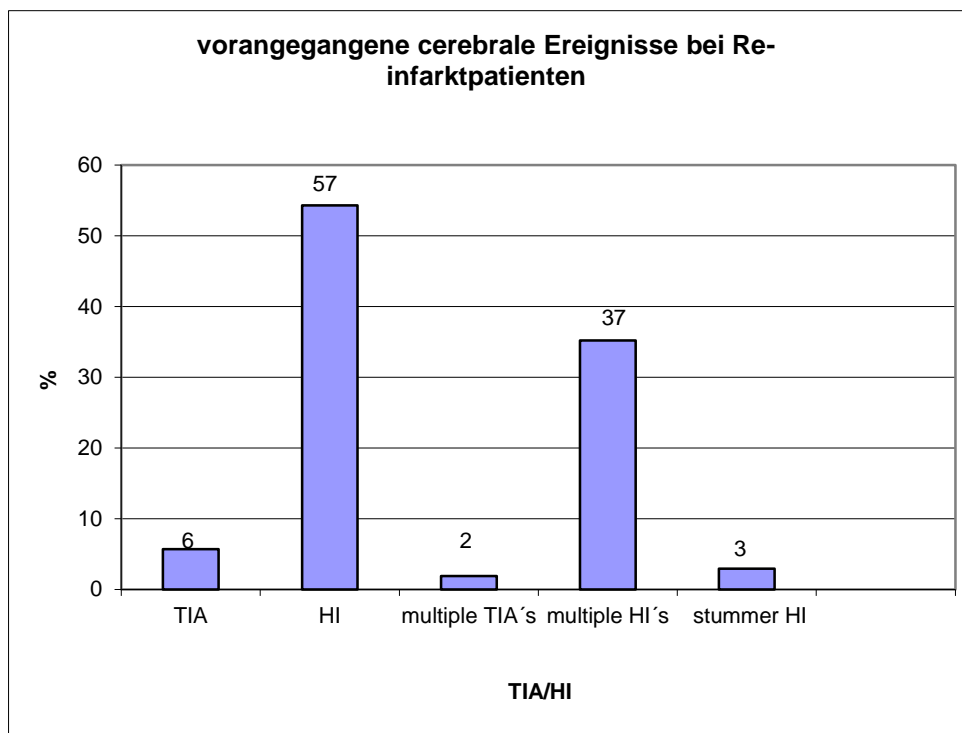


Abb. 21: Übersicht der prozentualen Verteilung vorangegangener cerebraler Ereignisse bei den Re-Infarktpatienten (n=105)

4.9 CHADS₂-Score

Anhand des CHADS₂-Scores wurden die Risikofaktoren aller Patienten dokumentiert. Nur ein Patient hatte einen 0 Punkte Score.

17 Patienten (7,8 %) fielen in die Kategorie der Hochrisikopatienten mit 6 Punkten.

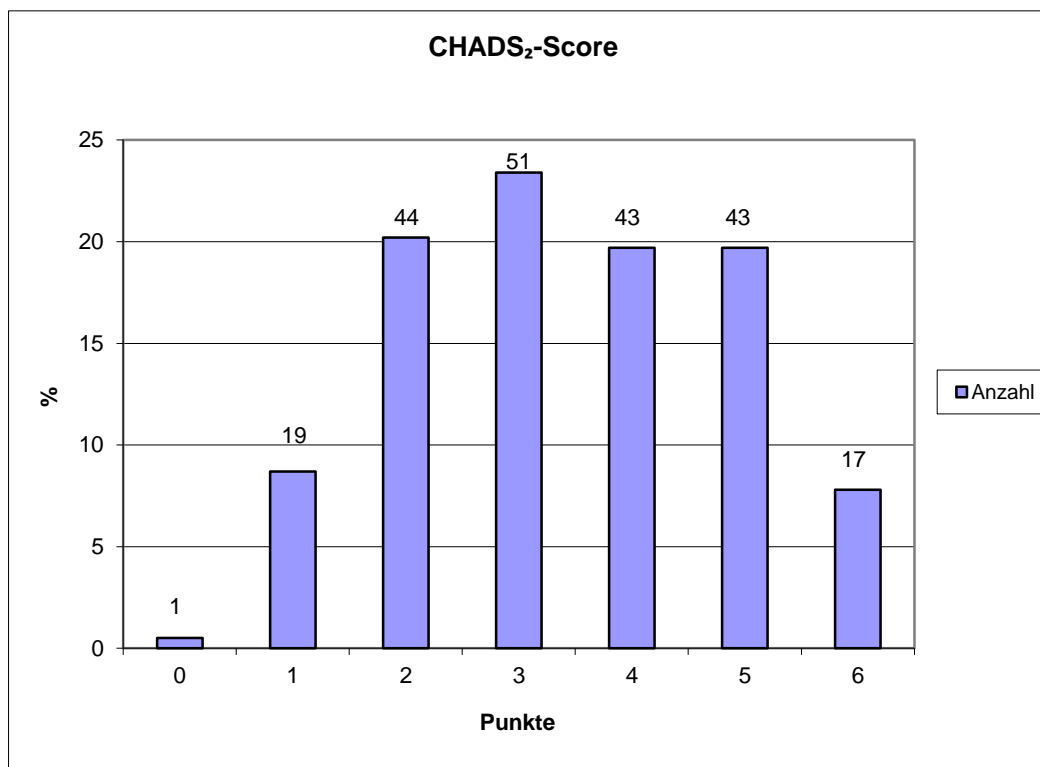


Abb. 22: Punktwert-Verteilung des CHADS₂-Scores bei allen 218 Patienten, Zahlen geben die Anzahl der Patienten an

Der durchschnittliche Punktwert lag bei $3,4 \pm 1,4$ Punkte, wobei ein vorheriger Hirninfarkt/TIA doppelt zählte. Anders ausgedrückt, hatten alle im Mittel mehr als 2 Risikofaktoren.

Da die Erhebung des CHADS₂-Scores nicht nur zahlenmäßig erfolgte, kann noch eine Aussage über die Verteilung der damit erfassten Risikofaktoren getroffen werden.

- C: Mehr als die Hälfte aller Patienten (120 Patienten, 55,0 %) litten an einer Herzinsuffizienz.
- H: 193 Patienten (88,5 %) zeigten einen arteriellen Hypertonus.
- A: Älter als 75 Jahre waren 146 von 218 Patienten, das entspricht 67 %.
- D: 80 Patienten (36,7 %) hatten einen Diabetes mellitus.
- S: 105 Patienten (48,2 %) hatten, wie erwähnt, bereits einen Hirninfarkt oder eine TIA erlitten.

4.10 Mikro- und Makroangiopathie

Bei 70 Patienten (32,1 %) waren leichte Veränderungen, bei 51 (23,4 %) mittelgradige und bei 24 (11,0 %) schwere mikroangiopathische Veränderungen im CCT/MRT zu finden.

Dies entspricht der hohen Zahl an Hypertonikern unter den Patienten und ist damit der wichtigste Co-Risikofaktor und muss bei der Prophylaxe mit PPC und NOAC berücksichtigt werden.

Keine mikroangiopathischen Veränderungen hatten ein Drittel der Patienten (73 Patienten = 33,5 %).

Die folgenden duplexsonographischen Befunde wurden erhoben, wobei bei 7 Patienten (3,2 %) keine vorlagen.

Bei 22 Patienten (10,1 %) war keine Makroangiopathie nachzuweisen. 86 Patienten (39,4 %) hatten Plaques, bei 38 Patienten (17,4 %) lag eine mittelgradige Makroangiopathie mit Plaques und einer Stenose < 70 % vor. 50 Patienten (22,9 %) litten an einer schweren Makroangiopathie oder an einer Makroangiopathie plus zusätzlichem Gefäßverschluss.

15 Patienten (6,9 %) wiesen keine makroangiopathischen Veränderungen an den Gefäßen auf, hatten aber einen thrombembolischen Gefäßverschluss.

Nur 8 Patienten (3,7 %) hatten weder eine Mikro- noch eine Makroangiopathie. Zu diesen müssen noch die Patienten hinzugezählt werden, die einen embolischen Gefäßverschluss hatten und keine mikroangiopathischen Veränderungen zeigten. Dies sind nochmals 10 Patienten (4,6 %). Zusammen sind das dann 18 (8,3 %) von 218 Patienten.

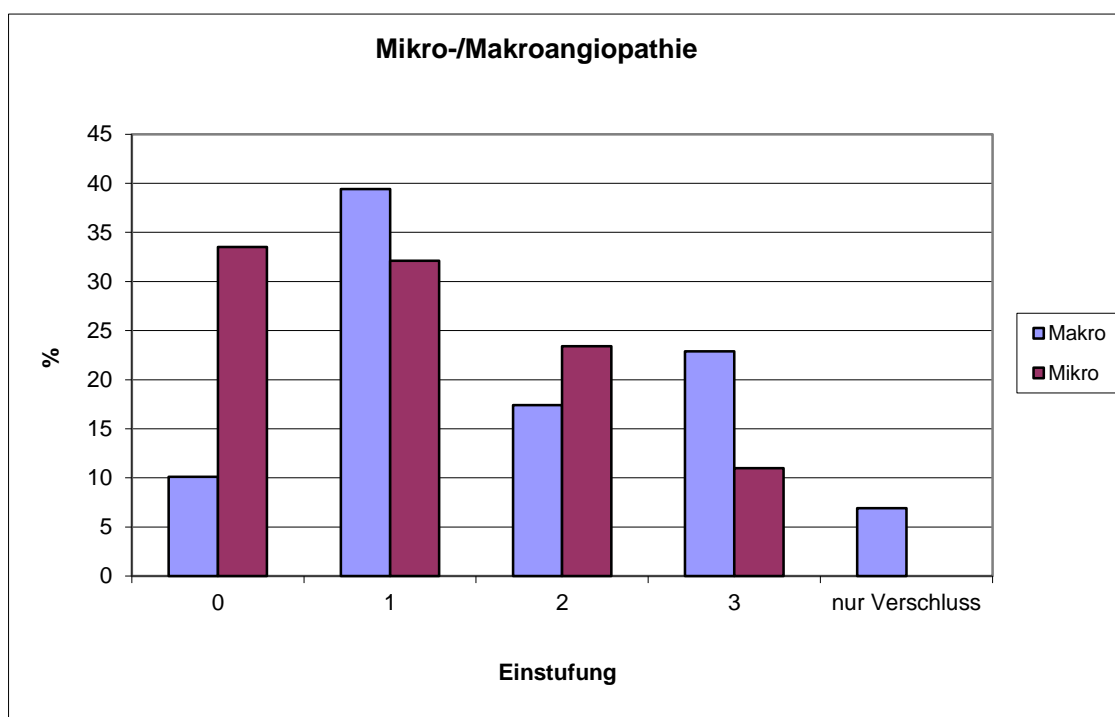


Abb. 23: Mikro-/Makroangiopathie nach Schweregrad

Addiert man die Patienten mit den thrombembolischen Verschlüssen zu denen, die keine Makroangiopathie hatten, so waren 17,0 % ohne makroangiopathische Veränderungen. 33,5 % der Patienten hatten keine Mikroangiopathie. Aber nur weniger als 10 % der Patienten hatten weder mikro- noch makroangiopathische Veränderungen.

4.11 Hirnatrophie

Bei 63 Patienten (28,9 %) war im CCT/MRT keine Hirnatrophie ersichtlich. 81 Patienten (37,2 %) hatten eine leichte Hirnatrophie, 67 (30,7 %) zeigten eine mittelgradige Hirnatrophie und 7 Patienten (3,2 %) mit einem mittleren Alter von 84,1 Jahren wiesen eine schwere Hirnatrophie auf. Bei mehr als der Hälfte der Patienten beruhte die schwere Hirnatrophie auf einer schweren Mikroangiopathie.

Eine vasculäre Demenz wurde in 38 Fällen beschrieben (17,4 %). In nur 4 Fällen war sie nicht mit einer Atrophie vergesellschaftet. 11 von 38 (28,9 %) Patienten hatten eine leichte Hirnatrophie, mehr als die Hälfte zeigte eine mittlere Atrophie (20 von 38; 52,6%) und 3 von 38 (7,9 %) hatten eine schwere Hirnatrophie.

4.12 Myocardinfarkt, koronare Herzerkrankung und periphere arterielle Verschlusskrankheit

Bei 24 Patienten (11 %) war eine pAVK bekannt, demzufolge hatten sie auch alle eine duplexsonographisch nachgewiesene Makroangiopathie, allerdings in unterschiedlichen Schweregraden.

Eine koronare Herzkrankheit hatten 63 der Patienten (28,9 %), wobei hier noch unterteilt werden konnte in eine KHK mit Stentversorgung und ohne Stent. 39 (17,9 % der 218 Patienten bzw. 61,9 % der KHK-Patienten) waren bereits mit einem koronaren Stent versorgt worden. Von diesen 39 Patienten hatten 8 (also 20,5 %) keine Vormedikation, weder mit Thrombozytenfunktionshemmer noch mit Antikoagulanzen. Für einen Patienten fehlen hier die Angaben.

28 der Schlaganfallpatienten dieser Untersuchung hatten bereits im Vorfeld einen Myocardinfarkt erlitten. Das entspricht 12,8 % der Gesamtheit, von denen wiederum 17,9 %, nämlich 5 Patienten, keine medikamentöse Prophylaxe erhielten.

Weitere 4 Patienten hatten ihren Myocardinfarkt und Hirninfarkt fast zeitgleich, 3 von ihnen unter ASS 100 mg- Prophylaxe, ein Patient mit doppelter Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100 und Clopidogrel 75 mg.

2 Patienten verstarben während des stationären Aufenthaltes an einem Myocardinfarkt.

4.13 Todesfälle

20 Patienten (9,2 % der Gesamtheit) verstarben an ihrem Hirninfarkt bzw. unmittelbar an aufgetretenen Komplikationen während ihres stationären Aufenthaltes. Die Hälfte von ihnen verstarb noch auf der Stroke Unit, die anderen auf einer neurologischen Station.

Bei mehr als einem Drittel der Patienten (7 Patienten, 35 %) war der zur Aufnahme führende Hirninfarkt so schwer, dass sie in der Folge direkt verstarben.

8 Patienten (40 % der Verstorbenen) erlagen einer Sepsis bei Aspirationspneumonie. Unter ihnen waren auch 3 Patienten mit erneutem Hirninfarkt.

2 Patienten verstarben an fulminanten Myocardinfarkten und 1 Patient erlag einem Nierenversagen und 2 Patienten verstarben an Herz-Kreislaufversagen.

Weitere 12 Patienten verstarben in den folgenden Tagen und Wochen nach Entlassung aus der Neurologie.

Insgesamt 12,8 % der Schlaganfallpatienten mit NVAf (28 von 218) verstarben innerhalb der ersten 4 Wochen und insgesamt 14,7 % verstarben innerhalb der ersten 3 Monate (32 Patienten).

4.14 Komplikationen bzw. Befundverschlechterung während des stationären Aufenthaltes

4.14.1 Sonstige Komplikationen

Bei mehr als der Hälfte (124 Patienten, 56,9%) waren keine Komplikationen während des stationären Aufenthaltes aufgetreten.

9 Patienten (4,1 %) erlitten einen erneuten Hirninfarkt während ihrer stationären Zeit zwischen dem 1. und 10. Tag.

Bei 11 Patienten (5%) war eine deutliche Verschlechterung der neurologischen Symptomatik zu verzeichnen und dabei musste bei 6 (2,8 %) von ihnen eine Hemicraniektomie vorgenommen werden.

Bei fast einem Drittel aller Patienten (66 Patienten, 30,3 %) trat als internistische Komplikation eine Pneumonie infolge Aspiration auf.

4.14.2 Blutungskomplikationen

Bei 8 Patienten ergab das Kontroll-CT eine hämorrhagische Transformation im Infarktareal.

Nach Lyse gab es insgesamt 7 Blutungskomplikationen, 6-mal kleinere Einblutungen ins Infarktareal, 1-mal Epistaxis. Bezogen auf die Anzahl der durchgeführten Lysen (40) ist dies eine Komplikationsrate von 17,5 %.

Unter Vollheparinisierung gab es 4 Blutungen (jeweils eine Infarkteinblutung, Hämaturie, obere GIT-Blutung und Epistaxis).

Unter ASS in Kombination mit Clopidogrel trat eine GIT-Blutung auf und unter ASS-Monotherapie 3 Blutungen, davon 2 im gastrointestinalen Bereich und eine Infarkteinblutung.

Unter der Kombination Thrombozytenfunktionshemmer plus Antikoagulation mit Heparin traten 3 gastrointestinale Blutungen auf.

4.14.3 ICB als Blutungskomplikation bei Aufnahme

Bei 13 Patienten (6 % der 218 Patienten) führte eine intracerebrale Blutung zur Aufnahme, davon hatte 1 Patient keine Prophylaxe, weil das NVAf nicht bekannt war, 7 nahmen PPC ein, davon einer eine Kombination von PPC, ASS und Clopidogrel, 2 hatten die Antikoagulation wg. Op durch NMH ersetzt bekommen und bei 3 Patienten bestand die Sekundärprophylaxe aus ASS 100.

4 der 7 Patienten, die ihre ICB unter PPC-Therapie bekamen, wiesen einen INR im übertherapeutischen Bereich auf, zwischen 3,56 und 5,66, bei 2 Patienten lag der INR mit 2,31 und 2,78 im therapeutischen Bereich. Die PPC-Medikation war daher bei 4 Patienten (1,8 %, bezogen auf 218) sehr wahrscheinlich die Ursache der ICB.

5 Diskussion

5.1 Patienten

Bei den Untersuchungen von SOMERFIELD et al (2006) haben 23 % der Patienten mit cerebraler Ischämie Vorhofflimmern, das entspricht in etwa dem Patientengut dieser Untersuchung (hier 28,4 % der Patienten) und nur 20 % der Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern waren zum Zeitpunkt des Schlaganfalls mit Warfarin therapiert.

Bei KALRA et al (1999) waren unter den Patienten mit Vorhofflimmern 52 % Frauen, hier sind es 50 % von 218 Patienten. Das Durchschnittsalter liegt in dieser Untersuchung bei $67,1 \pm 11,8$ Jahren und hier bei $77,6 \pm 9,0$ Jahren, was eher dem Durchschnittsalter der Untersuchungen von LAMASSA M (2001) mit $77,3 \pm 9,6$ Jahren entspricht.

Somit scheinen die vorliegenden Patientendaten einigermaßen repräsentativ zu sein.

5.2 Primär- und Sekundärprophylaxe

Für alle häufigen Krankheitsbilder, so auch für den Schlaganfall, werden von den wissenschaftlichen Fachgesellschaften Leitlinien und Empfehlungen herausgegeben, wie eine medikamentöse Prophylaxe durchzuführen ist. Oftmals hapert es immer noch an deren praktischer Umsetzung (GOTO S et al, 2008), einerseits sicherlich auch durch mangelnde Compliance des Patienten bedingt, aber auch durch fehlende Überzeugungskraft und mangelnde Führung von Seiten des behandelnden Arztes.

Bei der medikamentösen Prävention müssen aber auch immer mögliche Risiken bzw. Nebenwirkungen und das individuelle Profitieren von einer Therapie gegeneinander abgewogen werden.

Wie im REACH-Register (WASCHER et al, 2007), welches in 44 Ländern fast 68 000 Patienten einschloss, zeigt auch diese kleine Datenerhebung für die Uniklinik des Saarlandes, dass eine Verbesserung nach den Guidelines der DGN durchaus möglich wäre, da z. B. 20 Patienten mit bekannter AA bei VHF mit im Mittel 3,2 CHADS₂-Punkten an Risikofaktoren (ACTIVE A- Studie im Mittel 2 Risikofaktoren)(The ACTIVE Investigators, 2009), jedoch ohne vorherige cerebrale Ereignisse, von denen nur einer unter 65 Jahren und 14 über 75 Jahren waren, keinerlei Prophylaxe erhalten hatten. Auch

wenn im Einzelfall eine orale Antikoagulation kontraindiziert gewesen wäre, hätten sie doch zumindest mit ASS 300 mg behandelt werden sollen, was eine Risikoreduktion von 24 % bedeutet hätte. Demnach hätten bei eigentlicher, empfohlener Behandlung mit Cumarinen (50-60 % Risikoreduktion) und entsprechendem INR allein aus dieser Patientengruppe möglicherweise zwischen 10 und 4,8 (bei ASS 300 mg) Schlaganfälle verhindert werden können. (48 % unter Antikoagulation, 22 % unter ASS 300, EAFT STUDY GROUP, 1993).

Alle Patienten mit bekanntem NVAf, die ASS 100 erhielten, waren älter als 65 Jahre und hatten ausnahmslos alle mindestens einen Risikofaktor wie stattgehabte TIA oder Schlaganfall, Diabetes mellitus, Hypertonus, Herzinsuffizienz oder Alter >75 Jahre und wären demzufolge nicht adäquat therapiert (20 % der Patienten mit bekanntem VHF). Die 9 Patienten, die ASS 300 als Prophylaxe erhalten hatten, waren alle älter als 81 Jahre, sind nach den Leitlinien 2010 adäquat therapiert, wenn sie vorliegende Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation (Mikroangiopathie, Demenz, erhöhte Sturzgefahr, Unverträglichkeit, erhöhte Blutungsneigung) hätten.

Betrachtet man die 155 Patienten mit bekannter AA bei VHF genau nach den Therapieempfehlungen zur Primär- und Sekundärprophylaxe, so sind nur die 19 suffizient therapierten PPC-Patienten und die 9 ASS-300mg-Patienten Leitlinien gerecht behandelt. Das sind weniger als 20 % (genau 18,1 %).

Nach den deutschen Leitlinien sollte eine Kombination aus einer oralen Antikoagulation und Thrombozytenfunktionshemmern bei NVAf-Patienten vermieden werden, da vermehrt Blutungskomplikationen auftreten, ohne dass vaskuläre Ereignisse reduziert würden (LEITLINIEN DER DGN, 2010).

Hier wurden unter PPC in Kombination 2 Patienten übertherapiert, 1x PPC+ASS, 1 x sogar mit PPC+ASS+Clopidogrel, was das Blutungsrisiko um ein Vielfaches erhöht. Bei einer Triple-Therapie steigt die jährliche Blutungsinzidenz auf 12 % gegenüber der Kombination von ASS + Antikoagulation von 5,1 % in einer Myocardinfarkt-Studie (SØRENSEN R et al, 2009).

In den USA wird eine Kombination von oraler Antikoagulation (hier Warfarin) mit ASS in der Sekundärprophylaxe kontrovers diskutiert. FISHER (2009) sagt eindeutig nein

dazu, da sich kein additiver Effekt nachweisen lässt, während die Blutungsrate steigt. Einzig Patienten mit mechanischen Herzklappen und hohem Schlaganfallrisiko können von dieser Kombination profitieren. Diese sollten aber sowieso einen höher angepassten INR-Wert anstreben.

Die Number Needed to Treat (NNT), um einen ersten Schlaganfall in einem Jahr zu verhindern, beträgt 37 unter Antikoagulation. Als Sekundärprophylaxe bei Vorhofflimmern beträgt die NNT der oralen Antikoagulation 8, um einen erneuten Schlaganfall zu verhindern.

Für die Prävention mit ASS ist die NNT = 67 beim Erstereignis und 40 für die Sekundärprävention (HART RG et al, 1999).

Im Vergleich dazu die Zahlen der NNT der antihypertensiven Therapie 7937 und 110 in der Sekundärprävention (DUNING et al., 2008).

Die orale Antikoagulation als Gold-Standard senkt das Schlaganfallrisiko um bis zu 61 % und ist somit eine sehr effektive Primär- und Sekundärprophylaxe in der Schlaganfallprävention, wird aber immer noch zu selten eingesetzt (nur bei 53,1%, GOTO et al, 2008) (ca. 60 %, CONNOLLY SJ et al, 2006), sicherlich auch aus Bequemlichkeit des Patienten, da regelmäßige Blutentnahmen zwingend erforderlich sind für eine adäquate INR-Einstellung, abgesehen von der neueren Entwicklung durch die NOAK (s. Kap. 5.13). Mit der Selbstkontrolle mit geeigneten Geräten sind die Patienten oftmals überfordert, da NVAF eine Erkrankung des älteren und alten Patienten ist. Allerdings konnte gezeigt werden, dass sich die Qualität der Antikoagulationstherapie unter Selbstmanagement verbesserte und außerdem das Risiko für thromboembolische Ereignisse sank, ohne allerdings die Anzahl schwerer Blutungen zu reduzieren (GARCIA-ALAMINO JM et al, 2010).

Die Active-W-Studie, Clopidogrel + ASS gegen Cumarin, zeigte bei einer Subgruppe, dass die Überlegenheit der OAK bei insuffizienten INR-Werten komplett entfällt und dass dann eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern für den Patienten eventuell besser geeignet wäre (Active-W-Studie, KAROLYIL u. SPITZER SG, 2009). Dies findet sich hier nicht bestätigt, da die insuffizient eingestellten PPC-Patienten in Bezug auf die Hirninfarktgröße (0 und 1) gleich abschneiden wie die Patienten unter

ASS. Dies ist aber nicht signifikant. Sie zeigen auch geringere neurologische Symptome (NIHSS).

Ebenso erscheint die Angabe von 22,6 % übertherapierten Patienten eher gering, was wohl an der Aufnahmesituation hängen mag, da Patienten mit intrakraniellen Blutungen eher auf die Neurochirurgie aufgenommen werden.

Nach der Meta-Analyse von HART RG et al (1999) stoppten ca. 20 % der Patienten die orale Antikoagulation. Unter Studienbedingungen ist es einfacher, sie fortzuführen als später im häuslichen Umfeld. Wegen Incompliance und Wunsch des Patienten wurde hier bei 3 Patienten PPC direkt vor Ereignis abgesetzt. Insgesamt sind es hier 25,6 % der Patienten mit bekanntem NVAf, die die PPC-Therapie beendeten. Gegebenenfalls kann diese Zahl durchaus höher sein, da Patienten diese Angaben verschweigen oder die Angehörigen von einer früheren Phenprocoumonisierung nichts wissen.

In diesen Untersuchungen fand sich bei 49,5 % der Überlebenden eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonist als Entlassungsmedikation, bei SOMERFIELD J et al (2006) waren etwas weniger Überlebende (46 %) antikoaguliert. Werden die Patienten mit PPC-Empfehlung bei Entlassung noch hinzugerechnet, dann waren 56,6 % mit PPC versorgt. Eine höhere Einstellungsrate auf PPC kann nur bis zu 70 % erreicht werden, da hier die knapp 30 % Patienten mit PPC-Kontraindikationen abgezogen werden müssen.

Nach der neuesten S3-Leitlinie „Schlaganfallprävention“ für Patienten mit NVAf sollte die Prophylaxe auf orale Antikoagulanzen eingestellt werden. Thrombozytenfunktionshemmer sollten in der Sekundärprävention keine Anwendung mehr finden (DIENER HC, 2013). Da diese Untersuchung in einem früheren Zeitraum erfolgte, muss hier die damalige Leitlinie Anwendung finden.

5.3 Bewertung des NIHSS

Bei der Wertung des NIHSS kann es zu leichten Verzerrungen kommen, da bei der Erhebung des NIHSS (schwerster Wert des 1. Tages) ein Patient aufgrund von neuroradiologischen Interventionen intubiert und beatmet sein kann, was sich dann in einem Punktwert von 42 Punkten niederschlägt, aber nicht unbedingt seiner neurologischen

Gesamtsituation entsprechen muss. Dies kann eventuell bei 9 Patienten (4,1 %) zu einer Ungenauigkeit geführt haben.

Anhand der NIH-Stroke Scala konnte ebenfalls ermittelt werden, dass es den gut eingestellten PPC-Patienten signifikant besser geht als den Patienten ohne Prophylaxe und denen mit ASS-Monotherapie. Der relativ hohe NIHSS der PPC-Übertherapierten, 10,7 Punkte mit hoher Standardabweichung ± 15 , zeigte hier einen Widerspruch zur HI-Größe, die bei den Überdosierten kleiner war.

Insgesamt vermag die NIH-Stroke-Skala eine eher weniger gute Korrelation zwischen dem Ausmaß der Schädigung im Gehirn und dem Punktescore aufzuzeigen, wenn z.B. ein kleiner Infarkt an strategisch wichtiger Stelle einen hohen Score ergibt oder aber ein massiver Hirninfarkt nur geringe Punktzahl hat. Andere Skalen, wie der Barthel-Index, der den Grad einer Behinderung angibt, scheinen da vielleicht geeigneter zu sein, da er die tatsächliche Hilfsbedürftigkeit des Patienten wiedergibt (BUSCH E, 2004).

Für die Akutsituation hat die NIHSS sich etabliert, da sie sich als ein wichtiges Kriterium in der Thrombolyseindikation erwiesen hat.

5.4 Hirninfarktgröße

Hier stellt sich die Frage, ob die Prophylaxe bei der Hirninfarktgröße eine Rolle spielt und ob die Patienten mit einer absoluten Arrhythmie unter einer Sekundärprophylaxe mit ASS eine schlechtere Prognose haben als die mit Phenprocoumon behandelten Patienten.

Betrachtet man die mittlere Hirninfarktgröße bei einfacher Zuordnung in die entsprechende Gruppe unter dem Gesichtspunkt der Prophylaxe, so ergeben sich folgende Mittelwerte für Phenprocoumon suffizient 1,1, Phenprocoumon insuffizient 1,4, Phenprocoumon übertherapeutisch 0,8, ASS-Monotherapie 1,7 und ohne Medikation 1,5. Demnach scheinen Patienten mit OAK besser abzuschneiden als Patienten mit ASS. Diese Mittelwertermittlung ist nicht ganz korrekt, da es sich um eine Zuordnung handelt und nicht um metrische Zahlen. Der Unterschied zwischen Hirninfarktgröße unter Phenprocoumon vs. ASS ist mit $p = 0,046$ signifikant ebenso Phenprocoumon suffizient vs. keine Medikation ($p = 0,036$) (jeweils Mann-Whitney-U-Test). Hirninfarktgröße unter

ASS getestet vs. keine Medikation ergab keine Signifikanz ($p = 0,651$). Auf Grund der kleinen Fallzahlen zeigten übertherapeutische und insuffiziente PPC-Therapie keine Signifikanzen.

Ein Aspekt, der gegebenenfalls bei der Beurteilung der Hirninfarktgröße eine Rolle spielt, ist die Lyse. Lysiert werden kann nur ein Patient ohne Antikoagulation bzw. bei niedrigem INR-Wert, jedoch ist eine Vormedikation mit ASS kein Ausschlusskriterium, wenn eine ischämische Embolie vorliegt. Da sich oftmals im engen Zeitfenster der Lyse noch gar kein Infarkt demarkiert hat, erfolgt dann die Beurteilung der Hirninfarktgröße nach Lyse, die im günstigsten Fall die Penumbra „reaktiviert“ hat und somit die eigentliche Größe kleiner erscheint.

5.5 Krankenhausliegezeiten

Die Liegezeiten sind von vielen Faktoren abhängig. Hauptsächlich beeinflusst werden sie durch die Schwere des Infarktes und den daraus resultierenden Zustand des Patienten. Aber genauso verlängern unvorhersehbare oder auch anzunehmende Komplikationen den stationären Aufenthalt. Personelle und organisatorische Engpässe können die Liegezeiten verlängern oder verkürzen. So muss eine Rehabilitation angemeldet werden oder die häusliche Versorgung muss gewährleistet sein. Nicht zuletzt wirkt sich der Wochentag bei einer Entlassung verlängernd oder verkürzend aus.

Die mittlere Aufenthaltsdauer in der Neurologischen Klinik (Stroke Unit und neurologische Station) beträgt bei suffizient phenprocoumonisierten Patienten zwischen 4,6 - 6,9 Tage, bei Patienten unter ASS-Vormedikation 8,7 – 13,2 Tage und bei Patienten ohne Prophylaxe 7,8 – 13,6 Tage. Es war ein signifikanter Unterschied in der Liegedauer festzustellen, dies war in der COPENHAGEN STROKE STUDY allerdings nicht so. JØRGENSEN HS et al (1996) ermittelte eine mittlere Liegezeitverlängerung von 7,6 Tagen für Patienten mit Vorhofflimmern.

5.6 Infarkttypen

Aufgrund des Risikofaktors Vorhofflimmern, den ja alle Patienten dieser Untersuchung aufwiesen, hätte jeder per se eine kardio-embolische Infarktgenese haben können. Demzufolge waren die häufigsten Infarkttypen bei dem vorliegenden Patientengut die embolischen Territorialinfarkte.

Bei HART RG et al (1999) hatten die Hirninfarkte bei Vorhofflimmern in 55 % eine kardio-embolische Genese, in 18 % eine nicht-kardio-embolische Genese und bei 27 % war die Pathogenese unklar.

Hier hatten rund 52 % einen kardio-embolischen Hirninfarkt erlitten. Addiert man zu diesen noch die Infarkte mit einer weiteren kardialen Emboliequelle, so ergibt sich ein Wert von 55,1 %, der fast exakt dem von HART RG et al (1999) ermittelten Wert von 55 % entspricht. Hämodynamisch bedingte Infarkte waren mit 1,4 % sehr selten. Das entspricht in etwa den gefundenen 2 % hämodynamischer Infarkte von NORRIS et al (1978).

5.7 Re-Infarkte

Fast die Hälfte aller Schlaganfallpatienten dieser Untersuchung hatte bereits in der Vergangenheit einen Schlaganfall erlitten (48,2 %). Nach der FRAMINGHAM-STUDIE ist das Risiko einen erneuten Schlaganfall zu erleiden sehr hoch (WOLF PA et al, 1978, WOLF PA et al 1991). Dort hatten 42 % der Männer einen Re-Infarkt innerhalb von 5 Jahren; hier scheint die Rate prozentual noch höher zu sein (50,5%), allerdings gehen in diesen Wert alle vorangegangenen cerebrovasculären Ereignisse ohne 5-Jahresbegrenzung ein.

Die Diskrepanz zwischen anamnestisch sicher vorausgegangenen Hirninfarkten und dem „Nicht-Sehen“ im CCT-Bild lässt sich mit einer zunehmenden Atrophie bei höherem Lebensalter erklären (PETERSEN P et al, 1987), wodurch alte kortikale Infarkte eventuell übersehen werden und auch kleine lakunäre Infarkte nicht erkannt werden.

5.8 CHADS₂-Score

Den größten Benefit aus einer oralen Antikoagulation ziehen die Vorhofflimmern-Patienten mit dem höchsten Schlaganfallrisiko (KALRA L et al, 1999; HART RG, BONAVENTE O et al, 1999), das bei 18,2 %/Jahr liegt bei einem CHADS₂-Score von 6 Punkten (Hochrisikopatienten) (BUDDE T, 2008). Diese waren hier mit 7,8 % vertreten und werden besser als Höchststrisikopatienten bezeichnet. Die Risikoabschätzung vor einer oralen Antikoagulation ist wichtig für eine effektive Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern und sollte zu einer einheitlichen Therapie mit Antikoagulanzen führen (STROKE RISK IN ATRIAL FIBRILLATION WORKING GROUP, 2008).

Mit dem CHADS₂-Score ist eine genaue Risikoabschätzung möglich, für 0 Punkte existiert ein Schlaganfallrisiko von 1,9 %, 1 Punkt 2,8 %, 2 Punkte 4,0 %, 3 Punkte 5,9 %, 4 Punkte 8,5 %, 5 Punkte 12,5 % und bei 6 Punkten liegt das Schlaganfallrisiko, wie schon erwähnt, bei 18,2 % pro Jahr (GAGE BF et al, 2001; BUDDE T, 2008).

Die meisten Patienten (51 von 218; 23,4%) hatten somit ein erhöhtes Schlaganfallrisiko von knapp 6 % pro Jahr. Insgesamt hatten 83 % der Patienten ein erhöhtes Schlaganfallrisiko zwischen 4,0 % und 12,5% pro Jahr.

Inzwischen gibt es mit dem CHA₂DS₂-VASc (LIP GY et al, 2010) einen erweiterten Score, bei dem noch die vaskuläre Erkrankung (KHK, PVAK), das Alter zwischen 65-74 Jahren und weibliches Geschlecht mit je einem Punkt bewertet wird und das Alter über 75 Jahren mit 2 Punkten (gleich maximal 9 Punkte). Nach diesem Score sollten Patienten mit 2 Punkten eine orale Antikoagulation erhalten. Viele Patienten des CHADS₂-Score im Low-Risk-Bereich und im mittleren Risikobereich fallen bei dem CHA₂DS₂-Score in höhere Risikokategorien und damit unter die Therapieempfehlung mit Phenprocoumon (OLESEN JB et al, 2011).

5.9 Gefäßveränderungen

Risikofaktoren, die zu Gefäßveränderungen der Koronargefäße führen, sind auch für Arteriosklerose und Arteriolsklerose der hirnversorgenden Arterien verantwortlich. Der Hauptrisikofaktor dabei ist die arterielle Hypertonie, die hier bei fast 90 % (genau 88,5 %) der Patienten vorlag. 36,7 % der Patienten hatten einen Diabetes mellitus als weiteren Risikofaktor, vor allem für eine Mikroangiopathie. Hypertonie und Diabetes mellitus werden beide als Risikofaktoren in den Scores CHADS₂ und CHA₂DS₂-VASc

erfasst. Somit müssten dann fast alle Patienten unter die Phenprocoumon-Therapieempfehlung fallen, da ab einem Score von > 1 Punkt auf jeden Fall die Empfehlung für orale Antikoagulanzen greift.

10,1 % der Patienten (22 von 218) hatten keine Makroangiopathie, jedoch hatten jeweils 2 Patienten einen Myocardinfarkt und eine mit Stent versorgte KHK. Keiner dieser Patienten litt an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

8,3 % (18 von 218) hatten weder eine Mikro- noch eine Makroangiopathie, aber 6 von ihnen hatten eine KHK und einer einen Myocardinfarkt.

Bei einem Drittel aller Patienten war im CCT/MRT keine Mikroangiopathie zu finden. Bei Zweidrittel dieser Patienten (48 von 73) lag laut den Arztbriefen und Befunden keine koronare Herzerkrankung vor, aber 5 von ihnen hatten einen Herzinfarkt.

Die Beurteilung von intra- und extrakraniellen Gefäßen bei der Duplexsonographie hängt stark von den Schallbedingungen ab.

Ebenso unterschätzt eine Beurteilung der Mikroangiopathie rein nach CCT die Ausmaße, dort ist das Kernspin aussagekräftiger, wohingegen die Hirnatrophie besser nach CCT beurteilt wird, weil hier die Bildgebung des MRT eher übertreibt.

Weitere Daten zu Risikofaktoren wie erhöhte Blutfette und Nikotinabusus wurden nicht erhoben.

5.10 Hirnatrophie

Bei knapp einem Drittel der Patienten lag keine Hirnatrophie vor. Bei einem guten Drittel war sie leicht und bei einem wiederum knappen Drittel war eine mittelgradige Hirnatrophie zu erkennen. Eine schwere Hirnatrophie wiesen nur 3,2 % auf.

5.11 Todesrate und Komplikationen

Der Schlaganfall ist, wie vorne bereits erwähnt, die fünfthäufigste Todesursache in Deutschland (STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND, für 2008). In den Jahren zuvor war der Schlaganfall in der Mortalitätsstatistik auf Platz 3 (DIENER HC, 2002) und hatte einen Anteil von 9,5 % (HAUPTS M, SCHLEGEL U, 2009). Die WHO gab im Juli 2013 bekannt, dass der Schlaganfall die 2. häufigste Todesursache mit 6,2 Millionen Toten (10,6 %) im Jahr 2011 weltweit war. Das Erlanger Schlaganfallregister von 1994 – 1996 zeigt eine Sterblichkeit von 19,4 % innerhalb der ersten 4 Wochen, 28,5 % innerhalb der ersten 3 Monate und 37,3 % innerhalb des ersten Jahres nach Schlaganfallereignis.

Ein insuffizienter INR zwischen 1,5 – 1,9 ist für die Patienten mit einer ähnlichen Todesrate verbunden wie bei einem INR unter 1,5. Erst Werte über 2 reduzieren sowohl die Häufigkeit, die Schwere als auch die Todesfolge am Schlaganfall für VHF-Patienten (HYLEK EM et al, 2003). 12,8 % der Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern verstarben in den ersten 4 Wochen nach Ereignis und insgesamt 14,7 % verstarben in den ersten 3 Monaten. 46,9 % der Verstorbenen waren weiblich mit einem durchschnittlichen Alter von $82,3 \pm 9,4$ Jahren. Die männlichen Patienten unter den Verstorbenen machten 53,1 % aus mit einem mittleren Alter von $78,2 \pm 7,8$ Jahren.

Eigentlich ist die Letalität umso größer, je älter die Patienten bei dem Schlaganfallereignis sind. Ebenso haben Frauen im höheren Lebensalter eine höhere Letalität als Männer, da sie dann oft bereits verwitwet sind oder aber von ihrem Mann schlechter versorgt werden als umgekehrt (HÄUSSLER B, 1996).

Und die Letalität ist bei Erstereignis niedriger als bei Re-Infarkten. 7 von 17 (41,2%) männlichen Verstorbenen verstarben bei Erstinfarkt, bei den Frauen verstarben 9 von

15 (60%) bei Erstereignis. Allerdings ist hier das Patientengut eingeschränkt, da nur der Risikofaktor Vorhofflimmern ausschlaggebend war.

Eine Hauptkomplikation des Schlaganfalls war und bleibt die Aspirationspneumonie, hier bei 30,3 % vorhanden, die durch die meist vorhandene Schluckstörung bei einer akuten cerebralen Ischämie entsteht. Auch bei nur kurzer Bewusstlosigkeit muss von einer Aspiration ausgegangen werden (HAMANN GF et al, 2004).

Bei 43,1 % der Patienten traten diverse Komplikationen auf. Das ist eine um fast 16 % niedrigere Komplikationsrate als bei DAVENPORT RJ et al (1996) angegeben. Da die Untersuchung über 10 Jahre zurück liegt, hat sich im Therapieregime einiges zum Vorteil des Patienten verbessert.

5.12 Blutungskomplikationen

Schwerwiegende Hämorrhagien, wie sie immer wieder unter Antikoagulation (Inzidenz der intrakraniellen Blutungen unter OAK 0,4-0,5 % gegenüber 0,3 % mit ASS pro 100 Patientenjahren) auftreten und beschrieben wurden (GAGE et al, 2005), konnten hier nur bedingt nachgewiesen werden.

Schwere ICB-Patienten werden gleich in die Neurochirurgie gebracht und erscheinen somit nicht im Patientengut der Stroke Unit.

In der BAFTA-Studie zeigte sich unter Warfarin ein jährliches Risiko für extrakranielle Blutungen von 1,4 % zu 1,6 % unter ASS (MANT et al, 2007).

Das Blutungsrisiko beim älteren Patienten mit Vorhofflimmern muss individuell abgeschätzt werden (KAROLYI L, SPITZER SG, 2009). Dafür existiert der HAS-BLED-Score, der zur Abschätzung des Blutungsrisikos vor und während oraler Antikoagulation eingesetzt wird (PISTERS R et al, 2010, FANG MC et al, 2011). Dieses einfache 10-Punkte Schema mit 5 Faktoren, Anämie (3 Punkte), schwere Nierenerkrankung (3 Punkte), Alter ≥ 75 Jahre (2 Punkte), frühere Blutung (1 Punkt) und Hypertonie (1 Punkt) zeigt das Blutungsrisiko (0 Punkte 0,4 % bis 10 Punkte 17,3 %, mittleres Risiko bei 4 Punkten: 2,6 %).

Wegen Sturzgefahr, Incompliance des Patienten, Ablehnung der Antikoagulation und Medikamenteninteraktionen wird eine OAK den Patienten oftmals erst gar nicht angeboten.

Natürlich haben Patienten mit hoher Fallneigung ein steigendes Risiko für intrakranielle Blutungen (2,8 % zu 1,1 % pro 100 Patientenjahre), vor allem sind traumatische intrakranielle Blutungen 6 mal so häufig, allerdings haben sie auch ein viel höheres Risiko eine cerebrale Ischämie zu erleiden (13,7 % zu 6,9 %) (GAGE et al, 2005). Das Fazit dieser Studie ist, dass Patienten mit erhöhter Sturzgefahr und dementsprechend höherem Risiko für eine intrakranielle Blutung trotz allem von einer Therapie mit Antikoagulanzen profitieren, vorausgesetzt sie haben einen CHADS₂-Score von ≥ 2 . Bei geringerem CHADS₂-Score kann eine Prophylaxe mit ASS ausreichend sein (SALZER et al, 2007). In den neuen Leitlinien 2012 wurden die Kontraindikationen für orale Antikoagulanzen enger gefasst. Höheres Lebensalter, Sturzgefahr und Demenz stellen keine Kontraindikation per se mehr dar, lediglich die Sturzgefahr bei epileptischen Anfällen ist eine absolute Kontraindikation (DIENER HC, 2013).

Ein weiterer interessanter Aspekt scheint eine niedrigere Blutungsrate unter Fortführung einer Antikoagulation (1-2,7 %) als unter Neueinstellung einer OAK (5 -7,4 %) zu sein (KAROLYI L u. SPITZER SG, 2009).

Von allen 218 Schlaganfällen waren 6 intracerebrale Blutungen (2,8 %), von denen 2 unter Phenprocoumon im übertherapeutischen Bereich, 2 weitere unter Phenprocoumon-Pause mit NMH-Ersatz, bei einem Patienten ohne Prophylaxe (hypertensive Krise) und bei einem Patienten unter ASS 100-Therapie auftraten.

Für die meisten Patienten ist das erhöhte Blutungsrisiko geringer einzuschätzen als der Vorteil, den sie aus einer Antikoagulation ziehen (HART RG, BONAVENTE O et al, 1999, FRIBERG L et al, 2012).

5.13 Neue Entwicklungen

Seit September 2011 steht mit Dabigatran (Pradaxa®) ein neuer Wirkstoff zur Gerinnungshemmung bei Vorhofflimmern zur Verfügung.

Neben Dabigatranetexilat, einem Thrombininhibitor, gibt es in den letzten Jahren noch 2 weitere neue orale Antikoagulanzen (NOAK), die Faktor-Xa-Inhibitoren, Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®), die effektiv in der Schlaganfallprävention sind (MILLER CS et al, 2012).

Mit Einreichung des Zulassungsantrages im Januar 2014 für Edoxaban (Lixiana®) steht bald noch ein weiteres direktes orales Antikoagulanzen zur Schlaganfallprophylaxe zur Verfügung.

Dabigatran wurde in der RE-LY-Studie untersucht. Bezüglich des Endpunktes Schlaganfall war Dabigatran in der Dosierung 2 x 110 mg vergleichbar mit der Wirkung von Warfarin, in der höheren Dosierung mit 2 x 150 mg war Dabigatran überlegen (CONNOLLY SJ et al, 2009; DIENER HC, 2011).

Rivaroxaban 1 x 20 mg wurde in der ROCKET-AF-Studie gegenüber Warfarin untersucht und war diesem überlegen (PATEL MR et al, 2011), ebenso war Apixaban (2 x 5 mg Apixaban) in der ARISTOTLE-Studie Warfarin überlegen (GRANGER CB et al, 2011).

In der ENGAGE-AF-TIMI 48 Studie wurde belegt, dass Edoxaban Warfarin in Wirksamkeit nicht unterlegen ist (GIUGLIANO RP et al, 2013).

Das Risiko intracranieller und intracerebraler Blutungen reduziert sich mit diesen NOAK gegenüber Vitamin-K-Antagonisten.

Dabigatran in niedriger Dosierung und Apixaban haben das günstigste Nutzen-Risiko-Profil (HARENBERG J et al, 2012) bei Patienten mit niedrigem Hirninfarktrisiko (CHADS₂, 0 Punkte).

Außerdem entfällt für alle neuen oralen Antikoagulanzen die regelmäßige Blutkontrolle wie bei dem Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon.

Für die NOAK gilt eine noch bessere Compliance des Patienten wegen deutlich kürzerer Halbwertszeiten.

Somit scheint mit den neuen oralen Antikoagulanzen eine echte Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten gefunden worden zu sein, was sich in den bisherigen Studien bestätigt und was auch schon als Empfehlung in die Leitlinien zur Schlaganfallprävention Einzug gefunden hat.

Allerdings können Patienten mit gut eingestelltem INR-Werten, optimal 2,5 INR, bei ihrem Vitamin-K-Antagonisten bleiben, da hierfür seit Jahren Therapiesicherheit besteht (DÜBGEN S et al 2012).

Der Schlaganfall ist nicht nur für den Patienten selbst und seine Angehörigen wegen möglicher dauerhafter Behinderungen von enormer Bedeutung, sondern auch volkswirtschaftlich gesehen wegen hoher Kosten und Folgekosten.

Deshalb sollte im Sinne aller eine adäquate und Leitlinien-gerechte Primär- und Sekundärprophylaxe angestrebt werden, um möglichst viele teure Schlaganfälle zu vermeiden, wenn schon Vorhofflimmern ein unvermeidbarer Risikofaktor beim Schlaganfall ist. In den USA wurden für 2010 die Kosten in Zusammenhang mit Schlaganfall auf 73,7 Milliarden US-Dollar geschätzt (LLOYD-JONES et al, 2010).

6 Literaturverzeichnis

1. ACC/AHA/ESC (2006) Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. EHJ 2006: 1979-2030
2. The ACTIVE Investigators (2009) The effect of clopiogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009: 2066-2078
3. Berthold H, Ludwig M (1999) Therapie mit Antikoagulantien und Thrombolytika. In: Berthold H. (ed) Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie. Fischer, Stuttgart 1999
4. Breuer L, Schwab S (2014) Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls. Nervenheilkunde 2014: 16-24
5. Budde T (2008) Patientenmanagement bei Vorhofflimmern und Schlaganfall, 81. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Hamburg, 11.09.2008
6. Carandang R, Beiser A, Seshadri S et al (2006) Trends in Incidence, Lifetime Risk, Severity, and 30-Day Mortality of Stroke Over the Past 50 Years. JAMA 2006: 2939-2946
7. Connolly SJ, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S et al (2006) Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006: 1903-1912
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, et al (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New Engl.J Med 2009: 1139-1151
9. Davenport RJ, Dennis MS, Warlow CP, Wellwood I (1996) Complications after acute stroke. Stroke 1996: 415-420

10. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2012
https://leitlinien.dgk.org/files/2012_Pocket-Leitlinien_Vorhofflimmern.pdf
11. DGN und DSG: Gemeinsame Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG), 2007 und 2012
www.dgn.org/inhalte-kapitel/418-leitlinien-der-dgn-primar-und-sekundaer-praevention-der-zerebralen-ischamie
www.dgn.org/inhalte-kapitel/534-leitlinien-der-dgn-diagnostik-zerebrovasculaerer-erkrankungen
www.dgn.org/inhalte-kapitel/535-leitlinien-der-dgn-akuttherapie-des-ischamischen-schlaganfalls
[https://www.dgn.org/leitlinien/2310-11-22-2012-akuttherapie-des- ischaemischen-schlaganfalls](https://www.dgn.org/leitlinien/2310-11-22-2012-akuttherapie-des-ischamischen-schlaganfalls)
[https://www.dgn.org/leitlinien/3024-11-23-11-sekundaerprophylaxe- ischaemischer-schlaganfall-und-transitorische-ischamische-attacke](https://www.dgn.org/leitlinien/3024-11-23-11-sekundaerprophylaxe-ischamischer-schlaganfall-und-transitorische-ischamische-attacke)
12. Diener HC (2002) Schlaganfall – 100 Fragen und 100 Antworten, Georg Thieme; Stuttgart
13. Diener HC, Weber, R (2011) Akuttherapie und Prävention des ischämischen Schlaganfalls. J Neurol Neurochir Psychiatr 2011: 50-54
14. Diener HC, Weimar C (2013) Die neue S3-Leitlinie „Schlaganfallprävention“ der DGN und der DSG. Psychopharmakotherapie 2013: 58-65
15. Dübgen S, Hoffmann U, Spannagl M (2012) Neue direkte Antikoagulanzen versus Vitamin-A-Antagonisten. Allgemeinarzt 2012: 42-46
16. Dünning T, Kirchhof P, Knecht S (2008) Vorhofflimmern in der Neurologie - Bedeutung und Management. Nervenheilkunde 2008: 175-186

17. EAFT Study Group (1993) European atrial fibrillation trial: secondary prevention of vascular events in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Lancet* 1993: 1255-1266

18. Einhäupl KM, Diener HC, Hacke W, Hennerici M, Ringelstein B (1999) Behandlung des akuten ischämischen Insults. *Dtsch Arztebl* 1999: 1123-1130

19. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer D (2011) A new risk scheme to predict Warfarin-associated hemorrhage: The AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011: 395-401

20. Foerch C, Misselwitz B, Neumann-Haefelin T, Sitzer M, Steinmetz H für die Arbeitsgruppe Schlaganfall Hessen (ASH) (2008) Die Schlaganfallzahlen bis zum Jahr 2050. *Dtsch Arztebl* 2008: 467-473

21. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY (2012) Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012: 2298-2307

22. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW (2005) Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med* 2005: 612-617

23. Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D, Heneghan CJ: Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database of Systematic Review* 2010, Issue 4. Art. No.: CD003839. DOI: 10.1002/14651858.CD003839.pub2.

24. Giugliano, RP et al (2013) Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013: 2093-2104

25. Goto S, Alberts M, Aichner F, Bhatt D, Corbalán R, D'Agostino R, Hill M, Hirsch A, Ikeda Y, Liao CS, Mas JL, Ohman M, Röther J, Steg G, Uchiyama S, Wilson P (2008) Prevalence, Clinical Profile, and Cardiovascular Outcomes of Atrial Fibrillation Patients with Atherothrombosis. *American Heart Journal* 2008: 855-863

26. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahi MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L (2011) Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011: 981-992

27. Hamann GF, Siebler M, Steiner T (2004) Komplikationen nach akutem Schlaganfall. In: Diener HD, Hacke W, Forsting M (eds) Schlaganfall. 1. Aufl., Thieme, Stuttgart, pp 86-94

28. Harenberg J, Marx S, Diener HC, Lip GY, Marder VJ, Wehling M, Weiss C (2012) Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *Int Angiol.* 2012: 330-339

29. Hart RG, Asinger RW, McBride R, Pearce LA, Rothbart RM (1999) Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation. Analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke* 1999: 1223-1229

30. Hart RG, Bonavente O, McBride R, Pearce LA (1999) Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *ANN Intern Med* 1999: 492-501

31. Hasenbein U, Busse R, Kuß O, Schulze A, Wallesch C-W (2006) Leitlinienkonformes Praxiswissen am Beispiel Schlaganfall. Dtsch Arztebl 2006: 1672-1679

32. Haupts M, Schlegel U (2009) Störungen des Nervensystems. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Böhm M, Hallek M, Schmiegel W (eds) Innere Medizin. 6. Auflage, Elsevier, München, pp 1345-1348

33. Hohnloser S, Grönefeld G, Israel C (2005) Prophylaxe und Therapie von Vorhofflimmern, 1. Auflage, UNI-MED, Bremen

34. Hylek EM, Chang Y, Go AS, Henault LE, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE (2003) Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. N Engl J M 2003: 1019-1026

35. Jørgensen HS, Nakayama H, Olsen TS, Raaschou HO, Reith J (1996) Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. Stroke 1996: 1765-1769

36. Kalra L, Melbourn A, Perez I (1999) Risk assessment and anticoagulation for primary stroke prevention in atrial fibrillation. Stroke 1999: 1218-1222

37. Karolyi I, Spitzer SG (2009) Schlaganfallprävention versus Blutungsrisiko beim älteren Vorhofflimmernpatienten. Clin Res Cardiol Suppl 2009: 165-169

38. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM, for the FASTER Investigators (2007) Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. Lancet Neurol. 2007: 961-969

39. Kolominsky-Rabas PL, et al. (1998) A prospective community-based study of stroke in Germany - the Erlangen Stroke Project (ESPRO) incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. Stroke 1998: 2501-2506

40. Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D'Agostino RB, (1995) Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1995: 1527-1530

41. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J et al (2010) Heart Disease and Stroke Statistics-2010 Update, A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2010: 121-170

42. Mant J, Fitzmaurice D, Fletcher K, Hobbs FD, Lip GY, Murray E, Roalfe A; BAFTA investigators (2007) Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007: 493-503

43. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ (2012), Meta-Analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012: 453-460

44. Norris JW, Froggatt GM, Hachinski VC (1978) Cardiac arrhythmias in acute stroke. *Stroke* 1978: 392-396

45. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Schurmann Tolstrup J, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehojff o, Schjerning Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C (2011) Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Nationwide cohort study. *BMJ* 2011: 124

46. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM (2011) Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl. J Med.* 2011: 883-891
47. Petersen P, Boysen G, Brun B, Gyldensted C, Madsen EB, Pedersen F (1987) Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987: 1098-1100
48. Pisters R et al (2010) A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010: 1093-1100
49. Ringelstein EB, Busse O, Grond M (1999) Akutversorgung von Patienten mit zerebralen Insulten. *Dtsch Arztebl* 1999: 1131-1133
50. Ringelstein EB, Nabavi DG (2004) Der akute Schlaganfall. Klinische Differentialdiagnose. In: Diener HD, Hacke W, Forsting M (eds) *Schlaganfall*. 1. Aufl., Thieme, Stuttgart, pp 1-9
51. Salzer F, Karolyi L, Spitzer SG (2007) Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern – Sorgfältige Risikoabschätzung schützt vor Schlaganfall. *Notfall & Hausarztmedizin* 2007: 190-193
52. Somerfield J, Anderson NE, Baker Y, Barber PA, Bennett P, Charleston A, Kumar A, Ross L, Spriggs D (2006) Not all patients with atrial fibrillation-associated ischemic stroke can be started on anticoagulant therapy. *Stroke* 2006: 1217-1220
53. Sørensen R, Abildstrom SZ, Andersson C, Gislason GH, Hansen ML, Hansen PR, Hvelplund A, Jørgensen C, Køber L, Madsen JK, Torp-Pedersen C (2009) Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009: 1967-1974

54. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group (2008) Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008: 1901-1910

55. Wascher TC, Aichner F, Huber K, Kvas E, Sourij H (2007) Das "Reduction of Atherothrombosis for Continued Health-(REACH-)Register": Basisdaten der österreichischen Population. *J Kardiol* 2007: 71-77

56. Weiller C (1996) Ätiologie und Pathogenese des Schlaganfalls. In: Mäurer HCh, Diener HCh (eds) *Der Schlaganfall: praxisbezogene, aktive Konzepte für Prävention, Diagnostik, Akutbehandlung und Rehabilitation*. Georg Thieme, Stuttgart, pp 35-46

57. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Bauersachs R, Breithardt G (2013) Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace* 15(4), 486-493. DOI: 10.1093/europace/eus333

58. Wolf PA, Dawber TR, Kannel WB, Thomas HE Jr (1978) Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham Study. *Neurology* 1978: 973-977

59. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991: 983-988

7 Dank

Mein ganz persönlicher Dank gilt Herrn Prof. Anton Haaß für die Überlassung des Themas und die fortwährend gute Unterstützung und Betreuung der Dissertation.

Weiterhin möchte ich an dieser Stelle all jenen danken, die zur Entstehung und Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders zu erwähnen ist hier Herr Dipl.-Physiker Martin Lesmeister, der mir bei Fragen rund um den Computer und die Statistik immer hilfreich war und Familie Gutwenger, die in der Endphase für mein leibliches Wohl gesorgt hat.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie, vor allem meinem Ehemann, Herrn Prof. Dr.-Ing. Dirk Reister, und meinen 3 Kindern, Christina, Tobias und Thorsten, die mich in letzter Zeit öfter entbehren mussten und ohne deren tatkräftige Unterstützung die Arbeit nie fertig geworden wäre.