

Moderne echokardiographische Charakteristika bei Patient:innen mit akutem ischämischem Schlaganfall

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Siuzanna Kulyk, geb. Belal

aus

Charkiw, Ukraine

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Renate Bonin-Schnabel

Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Bastian Cheng

Vorsitz der Prüfungskommission: PD Dr. Bastian Cheng

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Friederike Cuello

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Constantin Trepte

Datum der mündlichen Prüfung: 15.06.2026

Inhaltverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	7
2. Einleitung	9
2.1. Hintergrund der Arbeit	9
2.2. Ischämischer Schlaganfall und transiente ischämische Attacke	10
2.2.1. Allgemeines	10
2.2.2. Epidemiologie	11
2.2.3. Risikofaktoren.....	12
2.2.4. Klassifikationen.....	13
2.2.5. Diagnosestellung	13
2.2.6. Behandlung.....	16
2.2.7. Rehabilitation	17
2.2.8. Prävention	18
2.3. Echokardiographie.....	20
2.3.1. Allgemeines	20
2.3.2. Transthorakale Echokardiographie	20
2.3.3. Transösophageale Echokardiographie	23
2.4. Schlaganfall und Echokardiographie	25
2.4.1. Allgemeines	25
2.4.2. Transthorakale versus transösophageale Echokardiographie bei ischämischem Schlaganfall	26
2.4.3. Aktuelle Studien zu den echokardiographischen Charakteristika der Patienten mit ischämischem Schlaganfall	28
2.4.4. Aktuelle Leitlinien-Empfehlungen zur Echokardiographie bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall.....	34
3. Material und Methoden	37
3.1. Studiendesign	37
3.1.1. Allgemeines	37
3.1.2. Ziel der Studie.....	37
3.1.3. Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie	37
3.1.4. Rekrutierung der Teilnehmer	38

3.1.5.	Aufklärung der Teilnehmer	38
3.1.6.	Studienablauf	38
3.1.7.	Ethik.....	39
3.1.8.	Datenschutz	39
3.2.	Feststellung des Schlaganfalls	39
3.3.	Erfassung der kardiovaskulären Risikofaktoren.....	40
3.3.1.	Persönliches Interview mittels Fragebogen.....	40
3.3.2.	Bestimmung von Body-Maß-Index	41
3.3.3.	Venöse Blutentnahme	41
3.3.4.	Blutdruckmessung.....	42
3.3.5.	EKG und 24-stündige kontinuierliche EKG-Überwachung	42
3.4.	Erfassung der echokardiographischen Charakteristika des Herzens.....	43
3.4.1.	Vorbereitung der Teilnehmer und Durchführung der Untersuchung	43
3.4.2.	Gemessenen Parametern	43
3.5.	Datenmanagement	44
3.6.	Qualitätskontrolle	44
3.7.	Statistische Auswertung.....	44
4.	Ergebnisse	47
4.1.	Allgemeines.....	47
4.2.	Charakteristika der Patienten	47
4.3.	Echokardiographische Charakteristika der Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall.....	51
4.3.1.	Übersicht.....	51
4.3.1.1.	Kardiale Struktur und kardioembolischer Schlaganfall	58
4.3.1.2.	Kardiale Funktion und kardioembolischer Schlaganfall	59
4.3.1.3.	Echokardiographische Charakteristika der Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall und klassische Risikofaktoren.....	60
5.	Diskussion	65
5.1.	Allgemeines.....	65
5.1.1.	Echokardiographische Charakteristika der Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall.....	72

5.1.2. Echokardiographische Charakteristika der Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall und klassische Risikofaktoren	73
5.2. Bedeutung der Ergebnisse.....	74
5.3. Limitationen.....	76
5.4. Aussichten für weitere Forschung.....	77
6. Zusammenfassung	79
6.1. Zusammenfassung auf Deutsch.....	79
6.2. Zusammenfassung auf Englisch / Summary in English	80
7. Literaturverzeichnis	81
8. Abkürzungsverzeichnis	103
9. Abbildungsverzeichnis	107
10. Tabellenverzeichnis	109
11. Vorveröffentlichungen.....	111
12. Erklärung des Eigenanteils	113
13. Eidesstattliche Versicherung	115
14. Danksagung.....	117

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Der ischämische Schlaganfall stellt eine der häufigsten Gefäßerkrankungen dar und kann zu schwerwiegenden Behinderungen sowie zum Tod führen. Bis zu einem Viertel aller Schlaganfälle ist kardioembolischer Natur und wird vor allem durch Vorhofflimmern und schwere Herzinsuffizienz begünstigt. Es ist zudem festzustellen, dass Herz- und Gefäßerkrankungen häufig systemische Erkrankungen sind und klassische Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Rauchen, Adipositas, Dyslipidämie und ungesunde Lebensweise nachweisen. Derzeit existieren spezifische Empfehlungen zur Diagnostik bei Patient:innen¹ mit zerebralen ischämischen Ereignissen, die als Grundlage für die Behandlungsplanung, Rehabilitation und Sekundärprävention dienen. Es ist jedoch anzunehmen, dass bei einem signifikanten Anteil der Fälle eine kardiovaskuläre Komponente eine zentrale Rolle spielt. Die transthorakale Echokardiographie kann sowohl zur Klärung der Schlaganfallursache als auch zur Anpassung der Behandlung beitragen. Obwohl es unterstützende Studien gibt, gehört die Echokardiographie immer noch nicht zu den routinemäßigen Untersuchungen bei diesen Patienten. Die vorliegende Studie basiert sich auf der Hypothese, dass aufgrund des systemischen Charakters der Erkrankung und des sogenannten kardiovaskulären Kontinuums ein direkter Zusammenhang zwischen morphologischen und funktionellen echokardiographischen Charakteristika des Herzens und dem ischämischen Schlaganfall besteht. Von besonderem Interesse ist dabei die Verbindung von strukturellen und funktionellen Veränderungen des Herzens mit Subtypen des ischämischen Schlaganfalls gemäß der TOAST-Klassifikation, die auf der Ätiologie des ischämischen Ereignisses basiert. Im Rahmen der Studie wurde zudem die Korrelation von strukturellen und funktionellen Eigenschaften des Herzens mit klassischen Risikofaktoren einschließlich neu aufgetretenem Vorhofflimmern (VHF) überprüft, um ein spezifisches Profil von Patienten mit hohem Risiko zu erstellen.

Die Bestätigung dieser Hypothese könnte eine genauere Klassifizierung ischämischer Ereignisse ermöglichen, insbesondere bei Fällen mit ursprünglich kryptogener Ätiologie, sowie relevante kardiale Komorbiditäten zur weiteren Abklärung und Sekundärprävention identifizieren. Zusätzlich wird die Korrelation zwischen klassischen Risikofaktoren und strukturellen und funktionellen kardialen Charakteristika untersucht, um ein spezifisches Risikoprofil zur Verbesserung der Primärprävention zu generieren.

¹ hier sind ausdrücklich alle Geschlechter mitgemeint, zur besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text der Begriff „Patienten“ verwendet

2. Einleitung

2.1. Hintergrund der Arbeit

Die Schlaganfälle stellen weltweit die häufigste Ursache für Tod und Behinderungen bei Erwachsenen dar (Yan et al., 2017). In Deutschland werden jährlich ca. 200.000 Erstdiagnosen gestellt und ca. 70.000 Rezidive verzeichnet. Etwa 40 % der Patienten sind danach dauerhaft körperlich und/oder kognitiv behindert und ca. 30 % der Fälle enden innerhalb des ersten Jahres an Komplikationen (Butsing et al., 2022; Yan et al., 2017; Yasaka et al., 2018).

Der Begriff des Schlaganfalls bezeichnet eine Gefäßerkrankung des Gehirns mit Schädigung des Parenchyms, wobei die ischämische Form durch einen Gefäßverschluss (im Durchschnitt in ca. 85 % der Fälle) und die hämorrhagische Form durch eine Blutung (in ca. 15 % der Fälle) hervorgerufen wird (Hennerici M. G., 2017).

Angesichts des demografischen Wandels und der signifikanten Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie der damit einhergehenden erhöhten Inzidenz ischämischer Ereignisse in der Bevölkerung besteht ein dringender Bedarf an neuen Prädiktoren, um die Präventionsansätze zu modifizieren (Rothwell et al., 2011).

Hirnschädigungen nach ischämischem Schlaganfall sind das Resultat einer komplexen Folge pathophysiologischer Ereignisse, wie Exzitotoxizität, oxidativer und nitrativer Stress, Entzündung und Apoptose (Li et al., 2018; Liu et al., 2018; Sargento-Freitas et al., 2018). Bei der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen lassen sich ähnliche Prozesse beobachten, was die pathogenetische Affinität dieser Nosologien verdeutlicht. Bis zu einem Viertel der ischämischen Schlaganfälle sind kardioembolischer Genese mit Vorhofflimmern (VHF) als der häufigsten zugrunde liegenden kardialen Erkrankung (Bisson et al., 2018; Wendelboe et al., 2018). Die Feststellung dieser Herzrhythmusstörung erweist sich oft als schwierig, insbesondere bei paroxysmaler Form der Erkrankung. Das klinische Spektrum dieser Störung kann von einem asymptomatischen Verlauf bis zu schweren Palpitationen, Dyspnoe, Schwindel und Synkope reichen. Das standardmäßige 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) stellt das primäre Diagnoseinstrument dar, jedoch ist bei intermittierenden Formen eine strikte Aufzeichnung am Zeitpunkt des Paroxysmus erforderlich. VHF wird häufig erst nach einem Schlaganfall mittels Monitorings in der Stroke Unit oder noch später nach Entlassung mittels mehrstündigen (in der Regel 72 Stunden) Langzeit-EKG (LZ-EKG) diagnostiziert (Lip et al., 2017; Mairesse et al., 2017).

Darüber hinaus sind kardiovaskuläre Erkrankungen als Systemerkrankungen aufzufassen, die gemeinsame zugrunde liegende Risikofaktoren aufweisen, wie Hypertonie, Rauchen,

Übergewicht sowie Adipositas, Dyslipidämie und ungesundem Lebensstil (Ajay et al., 2017; Yan et al., 2017). Obwohl bei einem Schlaganfall zunächst die neurologische Symptomatik und zerebrale Befunde im Vordergrund stehen, kann in einer Vielzahl der Fälle, insbesondere bei älteren Patienten, eine kardiale und systemische vaskuläre Komponente als Grunderkrankung angenommen werden.

Die Echokardiographie etabliert sich in diesem Kontext weiterhin als der Goldstandard der Diagnostik. Sie kann zur Ursachenklärung beitragen und ggf. eine Anpassung oder Umstellung der Therapie ermöglichen, auch wenn keine kardiale Emboliequelle im Verdacht steht (Powers, 2021; Spektor et al., 2020). Obwohl unterstützende Empfehlungen existieren, wird eine echokardiographische Untersuchung derzeit noch nicht routinemäßig bei Schlaganfallpatienten durchgeführt (Kim, 2018; Stewart & Gilliland, 2018).

Es ist daher von signifikanter Relevanz, die Korrelation zwischen kardialen Struktur- und Funktionsveränderungen und ischämischem Schlaganfall zu untersuchen, um eine fundierte Beurteilung darüber vornehmen zu können, ob eine verstärkte Empfehlung zur systematischen Durchführung einer Echokardiographie im Rahmen der Schlaganfallbehandlung auszusprechen ist. Von besonderem Interesse ist dabei die Frage, ob echokardiographische Parameter mit verschiedenen Schlaganfallssubtypen assoziiert sind.

Zur Klassifizierung von Schlaganfällen wurde die TOAST-Klassifikation eingeführt, die einer ätiologischen Einteilung folgt und insbesondere auch bei der Untersuchung von Risikofaktoren für die stattgehabten Schlaganfälle (Adams et al., 1993) breit angewendet wird. Die TOAST-Klassifikation unterteilt die Ursachen von Schlaganfällen in fünf Kategorien: Makroangiopathie, Mikroangiopathie, kardiale Emboliequelle und andere gesicherte Ursachen sowie unklare Ätiologie mit ausreichender Reproduzierbarkeit zwischen Untersuchern.

In dieser Studie werden die Routineparameter der Echokardiographie in Beziehung zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und den Schlaganfallssubtypen analysiert. Ziel ist die Untersuchung der Assoziation echokardiographischer Charakteristika des Herzens bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall mit den Subtypen nach TOAST-Klassifikation und die Identifizierung von Hinweisen auf ein kardiovaskuläres Kontinuum der Erkrankung mit Systemcharakter.

2.2. Ischämischer Schlaganfall und transiente ischämische Attacke

2.2.1. Allgemeines

Der ischämische Schlaganfall ist definiert als eine akute Durchblutungsstörung des Gehirns, die durch eine Stenose oder einen kompletten Verschluss der Arterien aufgrund von Atherosklerose oder Embolie im arteriellen Stromgebiet bedingt ist. Die Lokalisation der Arterienverstopfung oder -verschluss bestimmt maßgeblich das klinische Bild der Erkrankung. Die häufigsten Manifestationen sind akute neu aufgetretene Motorik- und Gehstörungen sowie verschiedene Sprach- und Sehstörungen unterschiedlicher Intensität (Ojaghihaghghi et al., 2017). Das geschädigte Parenchym wird in der Regel bei bildgebenden Verfahren des Kopfes identifiziert.

Eine weitere Form des ischämischen Ereignisses ist die transitorische ischämische Attacke (TIA), bei der es zu fokalen neurologischen Funktionsstörungen des Gehirns, des Rückenmarks oder der Augennetzhaut ohne akuten Gewebsinfarkt kommt. In der Regel bildet sich die klinische Symptomatik innerhalb von 24 Stunden vollständig zurück (Yan et al., 2017). Die American Heart Association und die American Stroke Association haben die Definition dahingehend ergänzt, dass auch die Bildgebung des Kopfes unauffällig bleiben sollte (Uchiyama, 2010).

2.2.2. Epidemiologie

Die Prävalenz des Schlaganfalls weist weltweit signifikante Unterschiede auf (Elkind, 2011). Diese Diskrepanz lässt sich durch verschiedene Faktoren erklären, darunter die medizinische Infrastruktur, die Verfügbarkeit von Gesundheitsversorgung, die medizinische Kompetenz der Bevölkerung sowie die Organisation der Primär- und Sekundärprävention. Faktoren wie Geographie, Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, sozioökonomischer Status und ihre Wechselwirkung sind ebenfalls von Relevanz (Huang et al., 2022; Jacob et al., 2022; "Stroke epidemiological data of nine Asian countries. Asian Acute Stroke Advisory Panel (AASAP)," 2000).

Gemäß den Weltstatistiken belief sich die Zahl der Schlaganfallüberlebenden im Jahr 2013 auf fast 25,7 Millionen, während es 6,5 Millionen Todesfälle, 113 Millionen Menschen mit Behinderungen und 10,3 Millionen neue Fälle von ischämischem Schlaganfall gab. In den meisten europäischen Ländern konnte die Schlaganfallsterblichkeit zwischen 1975 und 2005 um 30–50 % gesenkt werden, wobei die größten Fortschritte in Ländern wie Island, Italien, Österreich und Deutschland erzielt wurden (Donkor, 2018).

In Deutschland wurde zwischen 2014 und 2015 nach Angaben des Robert-Koch-Instituts bei insgesamt 1,6 % der erwachsenen Bevölkerung ein Schlaganfall oder eine damit verbundene

Komplikation registriert (1,7 % bei Frauen und 1,5 % bei Männern) (Busch, 2013). In der Alterskohorte der unter 55-Jährigen ist die Prävalenz des Schlaganfalls mit weniger als 1 % unabhängig vom Geschlecht als niedrig zu verzeichnen. Bei den über 75-Jährigen ist hingegen ein signifikanter Anstieg der Prävalenz zu beobachten, der im Durchschnitt bei 6,3 % liegt. Zudem zeigt sich, dass Frauen aus der unteren Bildungsgruppe eine höhere Inzidenz von Schlaganfällen aufweisen als Frauen aus der oberen Bildungsgruppe (3,6 % gegenüber 1,3 %). Bei Männern blieb die Inzidenz mit 1,6 % auf demselben Niveau, unabhängig von der Bildung. Die Rezidiv-Rate von Schlaganfällen lag in Deutschland zwischen 2010 und 2011 nach einem Monat bei 1,2 %, nach drei Monaten bei 3,4 %, nach einem Jahr bei 7,4 % und nach fünf Jahren bei 19,4 %. Die Mortalität ist dabei abhängig von der Form des Schlaganfalls und lag im Durchschnitt im gleichen Zeitraum nach einem Monat bei 6,8 %, nach drei Monaten bei 9,4 %, nach einem Jahr bei 17,0 % und nach fünf Jahren bei 45 % (Busch, 2013).

Des Weiteren ist festzustellen, dass circa 40 % der Patienten nach einem Schlaganfall von einer schweren Behinderung mit verminderter Arbeitsfähigkeit betroffen sind. Dies geht mit einem erheblichen Rückgang der Lebensqualität einher und führt zu einer Abhängigkeit von externer Hilfe im Alltag (Hu et al., 2022; Neale et al., 2020).

2.2.3. Risikofaktoren

Im Falle eines ischämischen Schlaganfalls lassen sich beeinflussbare und nicht-beeinflussbare Risikofaktoren unterscheiden. Zu klassischen beeinflussbaren Risikofaktoren gehören arterielle Hypertonie, VHF, persistierendes Foramen ovale (PFO), Diabetes mellitus, Bewegungsmangel, Übergewicht sowie Adipositas, Stenosen/ Verschlüsse oder Dissektionen der hirnersorgenden Arterien, Alkoholmissbrauch; Rauchen, Hypercholesterinämie sowie psychosoziale Belastung (O'Donnell et al., 2016; Wang et al., 2022). Darüber hinaus ist das Auftreten eines ischämischen Ereignisses bei Polyglobulie, Erkrankungen mit erhöhtem Thromboserisiko, Schwangerschaft, Einnahme oraler Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie, Migräne, Kokainabusus deutlich erhöht. Zirkulierende Entzündungsmarker in der Blutbahn können auch die Entwicklung eines Schlaganfalls beeinflussen (O'Donnell et al., 2016). Alter, männliches Geschlecht, genetische familiäre Prädisposition und ethnische Zugehörigkeit bilden die Gruppe von nicht-beeinflussbaren Risikofaktoren (O'Donnell et al., 2016; Wang et al., 2022). Patienten mit Blutgruppe AB neigen auch zu einer höheren Inzidenz von ischämischen Ereignissen im Vergleich mit restlicher Bevölkerung (Jaworek et al., 2022).

2.2.4. Klassifikationen

Eine optimale Klassifizierung der Krankheit ermöglicht einen gezielteren Einsatz von weiterer Diagnostik und Therapie sowohl in der akuten Phase als auch während der Rehabilitation.

Es gibt mehrere Klassifikationen für ischämische Schlaganfälle, z. B. nach dem Zeitpunkt des Ereignisses, nach der Lokalisation der Ischämie oder betroffenen Gefäß, nach der Morphologie (Hennerici M. G., 2017; Sacco et al., 2013).

Eine der international anerkannten Klassifizierungen ist die Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) (Hui et al., 2022), die sich an den jeweiligen pathophysiologischen Mechanismen orientiert. Es werden insgesamt 5 Hauptkategorien des ischämischen Schlaganfalls je nach der klinischen Beurteilung sowie radiologischen, elektrokardiografischen, sonographischen und laborchemischen Zusatzbefunden unterschieden:

- Makroangiopathie, bei der eine Stenose von mehr als 50% bis zum vollständigen Verschluss der das Gehirn versorgenden Blutgefäße vorliegt;
- Kardioembolie infolge kardialer Erkrankungen bzw. struktureller Veränderungen;
- Mikroangiopathie, bei der es zu einem Verschluss kleiner Hirngefäße mit typischerweise lakunären Infarkten, hauptsächlich verursacht durch Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie;
- andere gesicherte Ätiologie;
- unklare Ätiologie, wenn die Ursache unklar bleibt oder wenn mehrere konkurrierende Faktoren vorliegen und ein führender nicht identifiziert werden kann.

2.2.5. Diagnosestellung

Die Diagnose eines Schlaganfalls kann bereits klinisch vermutet werden. Für die Prähospitalphase wurde 1997 die Cincinnati Prehospital Stroke Scale entwickelt, mit der vor allem kortikale ischämische Schlaganfälle erfolgreich erkannt werden können (Alijanpour et al., 2021). Diese Skala ist besser bekannt unter dem englischen Akronym „FAST“:

- „Face“: akute einseitige zentrale Fazialisparese;
- „Arms“: akute einseitige Parese oder Plegie der Hand;
- „Sprache“: akute Sprachstörung;
- „Time“: notfallmäßige Vorstellung des Patienten mit Verdachtsdiagnose in ein Fachkrankenhaus mit Stroke Unit.

Im Jahr 2017 wurde diese Skala mit 2 weiteren Kriterien erweitert, um eine breitere Abdeckung der klinischen Manifestationen des extrakortikalen Schlaganfalls zu ermöglichen (Chen et al., 2021):

- „Balance“: akute Gleichgewichtsstörungen;
- „Eyes“: akute Sehstörungen in einem oder beiden Augen.

So hat die oben genannte Abkürzung inzwischen die Form „BE FAST“ angenommen und wird im Rettungsdienstsystem und in Erste-Hilfe-Kursen für die Bevölkerung aktiv verwendet.

Zur Beurteilung der Schwere eines akuten Schlaganfalls im Krankenhaus wird die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (Tabelle 1) verwendet (Cummock et al., 2023).

Tabelle 1: National Institutes of Health Stroke Scale

Parameter	Neurologischer Befund	Punkte
Vigilanz	wach	0
	somnolent	1
	soporös	2
	komatös	3
Orientierung ^o	beide Fragen richtig beantwortet	0
	eine Frage richtig beantwortet	1
	keine Fragen richtig beantwortet	2
Befolgung von Aufforderungen*	beide Aufforderungen richtig gemacht	0
	eine Aufforderung richtig gemacht	1
	keine Aufforderungen richtig gemacht	2
Blickbewegungen	Normalbefund	0
	partielle Blickparese	1
	Blickdeviation oder Blickparese	2
Gesichtsfeldtestung aller Quadranten	keine Einschränkung	0
	partielle Hemianopsie	1
	komplette Hemianopsie	2
	bilaterale Hemianopsie	3
Fazialisparese	Normalbefund	0
	gering	1
	partiell	2
	vollständig	3
Motorik der Arme [®]	kein Absinken	0
	Absinken	1
	Anheben gegen Schwerkraft möglich	2
	kein Anheben gegen Schwerkraft	3
	keine Bewegung	4

Motorik der Beine	kein Absinken	0
	Absinken	1
	Anheben gegen Schwerkraft möglich	2
	kein Anheben gegen Schwerkraft	3
	keine Bewegung	4
Ataxie der Extremitäten	fehlend	0
	in einer Extremität vorhanden	1
	in zwei Extremitäten vorhanden	2
Sensibilität	kein Sensibilitätsverlust	0
	leichter bis mittelschweren Verlust	1
	schwerer bis vollständigen Verlust	2
Sprache	Normalbefund	0
	leichte bis mittelschwere Aphasie	1
	schwere Aphasie	2
	stumm, globale Aphasie	3
Dysarthrie	Normalbefund	0
	leicht bis mittelschwer	1
	Anarthrie	2
Neglect	Normalbefund	0
	visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Abnormalitäten	1
	schwere halbseitige Unaufmerksamkeit bzw. kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes	2
Gesamtsumme	minimal	0
	maximal	42

^o- der Parameter wird mit Fragen nach dem aktuellen Monat und dem Alter des Patienten geprüft; •- der Parameter wird mit Aufforderung geprüft, die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen; ⊗ - links und rechts separat untersuchen und berechnen.

Jeder Patient mit Verdacht auf einen Schlaganfall kann zwischen 0 und 42 Punkten erhalten. Bei ischämischem Schlaganfall gilt ein Intervall zwischen 6 und 22 Punkten als optimal für die Thrombolysetherapie, falls keine Kontraindikationen vorhanden sind. Außerdem kann diese Skala verwendet werden, um den weiteren klinischen Verlauf zu beurteilen.

Da die Prognose eines Patienten bei jeder Schlaganfallform direkt von der Schnelligkeit des Behandlungsbeginns abhängig ist („Time is Brain“), sollte zusätzlich zur klinischen Beurteilung des Zustands eine unverzügliche Bildgebung des Kopfes durchgeführt werden (Yan et al., 2017).

Der Goldstandard der Diagnostik bei Verdacht auf Schlaganfall bleibt die Computertomographie (CT) des Schädels, die eine schnelle Diagnosestellung und Ausschluss einer intrakraniellen Blutung ermöglicht (Andree et al., 2023). Ischämische Veränderungen im Hirngewebe werden etwa 6 Stunden nach Beginn der neurologischen Symptome auf einer nativen CT-Untersuchung sichtbar und können durch eine Perfusionsanalyse zur Beurteilung des Volumens des irreversibel geschädigten Gewebes und eine Angiographie zur genauen Darstellung der Hirngefäße ergänzt werden. Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine bessere Methode zur Diagnose von ischämischen Hirnveränderungen, wird aber aufgrund der Untersuchungsdauer in der Akutphase selten eingesetzt (Li et al., 2023; Vincent et al., 2023). Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) sowie Doppler-/Duplex-Sonographie der hirnversorgenden Gefäße, Elektrokardiographie (EKG), Langzeit-Elektrokardiographie (LZ-EKG) und Echokardiographie sollten zusätzlich zur Abklärung der Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls durchgeführt werden (Yaghi, 2023; Yang & Elkind, 2023). Außerdem ist zu bedenken, dass nicht jede SAB in den bildgebenden Verfahren sichtbar ist und ggf. eine Lumbalpunktion erforderlich sein kann (Kawahigashi et al., 2021; Vincent et al., 2022).

2.2.6. Behandlung

Die akute Behandlung des Schlaganfalls sollte so früh wie möglich eingeleitet werden. Beim ischämischen Schlaganfall ist die intravenöse Behandlung mit rekombinantem Plasminogenaktivator (rtPA) innerhalb von ersten 4,5-Stunden indiziert. Bei insgesamt zeitabhängiger Wirkung sollte die Therapie auch innerhalb von Zeit-Fenster so schnell wie möglich begonnen werden. Seit 2016 ist die Behandlung mit rtPA auch bei Patienten mit geringem Schlaganfallsschweregrad, rückläufigen Symptomen, Diabetes mellitus, größerer Operation in den letzten 3 Monaten, epileptischem Anfall oder vorbestehender Antikoagulation möglich, falls der erwartete Nutzen gegenüber einem möglichen Risiko überwiegt (Ringleb P., 2022). Bei selektierten Patienten kann die Behandlung mit rtPA auch zwischen 4,5 und 6 Stunden nach Symptombeginn als individueller Versuch zur Anwendung kommen (Ringleb P., 2022).

Bei Patienten mit großem arteriellem Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf ist eine mechanische Thrombektomie innerhalb der ersten 6 Stunden nach Beginn des neurologischen Defizits empfohlen (Ringleb P., 2022). Bei fehlenden Kontraindikationen für Thrombolyse sollte vor invasiver Behandlung im Zeitfenster von 4,5-Stunden trotzdem die systemische rtPA-Therapie eingeleitet werden, dies darf aber auf keinen Fall zur Verzögerung von

mechanischer Rekanalisation führen. Wenn eine intravenöse Thrombolyse kontraindiziert ist, muss die mechanische Thrombektomie als Erstlinien-Therapie diskutiert werden. Solche Patienten sollten unverzüglich eine nicht-invasive Gefäßdiagnostik mittels CT oder MRT bekommen, um das weitere Vorgehen zu planen. Ein großer Infarkt ist aktuell auch keine Kontraindikation für eine mechanische Thrombektomie, wenn ein relevantes rettbares Hirngewebe nachgewiesen wird. Bei fehlenden Kapazitäten für eine invasive Rekanalisation im Krankenhaus sollte ein sogenanntes „Bridging-Konzept“ verwendet werden. Dies bedeutet, dass bei den Patienten mit Schlaganfall eine intravenöse Thrombolyse mit rtPA eingeleitet und unverzüglich die Verlegung in ein Zentrum mit endovaskulärer Therapiemöglichkeit organisiert wird. Einige Studien zeigen, dass die mechanische Thrombektomie bei selektierten Patienten auch außerhalb des Zeit-Fensters je nach Bildgebungsparameter erfolgreich sein könnte (Dittrich et al., 2023; Feil et al., 2020). Zusätzlich sollte nach dem ischämischen Ereignis die folgende medikamentöse Therapie eingeleitet werden: Acetylsalicylsäure, ggf. Cholesterin-Senker, ggf. Anpassung oder Einleitung einer blutdrucksenkenden Therapie, niedermolekulare Heparine in prophylaktischer Dosierung zur Vermeidung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bzw. eine Antikoagulationstherapie bei Indikation und unter Berücksichtigung von Kontraindikationen (Bangad et al., 2023). Darüber hinaus haben mehrere kleine randomisierte Studien gezeigt, dass die Verabreichung von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern bei Patienten mit Hemiparese vor dem Hintergrund eines ischämischen Schlaganfalls zu einem schnelleren Aufbau der Mobilität und Selbstständigkeit im Alltag führten könnte (Asadollahi et al., 2018).

2.2.7. Rehabilitation

Der Grad der Funktionseinschränkung nach einem Schlaganfall wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst, darunter die Lokalisation und das Ausmaß der Läsion, das Alter des Patienten, bestehende Komorbiditäten, der Lebensstil und die Zügigkeit der Versorgung (Medeiros et al., 2019; Miaary et al., 2019). Darüber hinaus ist der frühzeitige Beginn der Rehabilitation bereits im akuten Stadium des Schlaganfalls mit einer signifikant besseren Prognose für die körperliche und geistige Genesung des Patienten assoziiert (Neale et al., 2020).

Die motorische Wiederherstellung ist in drei Hauptschritte unterteilt: zunächst wird der bettlägerige Patient vom Bett in den Rollstuhl mobilisiert; darauf folgt die Mobilisierung aus dem Rollstuhl; abschließend wird das sichere und stabile Gehen ohne oder mit Hilfsmitteln

geübt. Darüber hinaus sind die folgenden Vorteile einer frühen aufrechten Mobilisation zu vermerken: Training des Herz-Kreislauf-Systems; Vorbeugung von Lungenentzündungen und Thrombosen; Stimulation des vegetativen Nervensystems; Aktivierung der sensorischen Funktionen. Die Belastungsintensität sollte entsprechend der Komorbiditäten und Komplikationen des Schlaganfalls angepasst werden, ggf. sollten zusätzlich Hilfsmittel ausgewählt werden (Rahayu et al., 2020; Roenn-Smidt et al., 2021; Yang et al., 2020).

Darüber hinaus ist ein zeitabhängiger Effekt auf die Wiederherstellung der Körpermotorik zu berücksichtigen, sodass die Rehabilitation idealerweise so früh wie möglich, vorzugsweise bereits auf der Stroke Unit, beginnen sollte. Die Chance, eine für das tägliche Leben relevante Funktion der oberen Extremitäten sechs Monate nach dem Ereignis zurückzuerlangen, liegt zum Beispiel bei weniger als 5 %. Eine regelmäßige Rehabilitation kann jedoch Gelenkschmerzen und spastische Verformungen des betroffenen Arms verhindern (Ringleb P., 2022).

Nach einem Schlaganfall sind sowohl die neurokognitive Funktion des Gehirns als auch die motorische Funktion beeinträchtigt, was eine stufenweise Rehabilitation erforderlich macht (El Husseini et al., 2023). Eine zusätzliche Schwierigkeit besteht darin, dass die Patienten sich ihrer Einschränkungen oft nicht bewusst sind, insbesondere wenn es um Gedächtnis und Aufmerksamkeit geht. Neben den etablierten Methoden des kognitiven Trainings hat sich die Neuromodulation, bei der durch die exogene Verabreichung von Neurotransmittern eine potenzierende Wirkung der pharmakologischen und physiotherapeutischen Behandlung erreicht wird, als effektiv erwiesen (Amantea & Bagetta, 2017; Pluta & Januszewski, 2023).

Die rehabilitativen Maßnahmen zielen darauf ab, ein Maximum an Selbstständigkeit zu erreichen sowie Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit zu erhalten. Um einen multidisziplinären Ansatz zu gewährleisten, werden in Deutschland je nach neurologischen Defiziten ambulante und stationäre Abschlussheilbehandlungen in unterschiedlichen Phasen angeboten. Für ältere Patienten besteht zudem die Möglichkeit einer geriatrischen Frührehabilitation, die stationär durchgeführt wird. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Erfolg von Rehabilitationsmaßnahmen bei älteren Patienten aufgrund von Begleiterkrankungen und einer verminderten Plastizität des Gehirns tendenziell geringer ist als bei jüngeren Patienten.

2.2.8. Prävention

Die Schlaganfallprävention wird unabhängig von ihrer Form in primär und sekundär unterteilt.

Die Primärprävention umfasst die Erfassung und mögliche Modifikation der Risikofaktoren der Patienten vor Auftreten eines Schlaganfalls. In der Framingham-Studie wurde gezeigt, dass die Kombination von Hauptrisikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Koronare Herzerkrankung (KHK), VHF und Rauchen das Schlaganfallrisiko bei Patienten über 65 Jahren um durchschnittlich 88 % erhöht (ca. 90 % bei Frauen und ca. 85 % bei Männern) (Aparicio et al., 2019).

Die Sekundärprävention nach erfolgtem Schlaganfall basiert sich immer noch auf der Arbeit an Risikofaktoren mit strengeren Zielwerten. Zudem werden manchmal die spezifische Maßnahmen in Abhängigkeit von der Schlaganfallursache eingeleitet (Hamann et al., 2022).

Für Patienten mit arterieller Hypertonie wird die Einstellung eines Blutdrucks unter 140/90 mmHg empfohlen. Für Patienten, bei denen das erste Mal eine arterielle Hypertonie diagnostiziert wird, wird der Beginn der Therapie bei Basisblutdruckwerten erst über 120/70 mmHg empfohlen. Im Allgemeinen liegen die Zielwerte für den Blutdruck zwischen 120/70 mmHg und 140/90 mmHg, aber individuelle Abweichungen sind im Hinblick auf den klinischen Zustand und die Komorbiditäten des Patienten zulässig (Hamann et al., 2022).

Bei Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten haben, wird eine antithrombotische Therapie zur Vorbeugung eines erneuten Ereignisses empfohlen. Zu den zugelassenen Medikamenten gehören Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und Dipyridamol. Eine Monotherapie mit einem der Medikamente ist in der Regel ausreichend, aber eine kurzfristige duale antithrombotische Therapie kann bei Patienten mit einem hohen Risiko für das Wiederauftreten von ischämischen Geschehen und Atherosklerose der großen intrakraniellen Arterien diskutiert werden (Hamann et al., 2022).

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der präventiven Therapie sind Statine, die das Low-Density-Lipoproteine-Cholesterin (LDL) senken und bei Patienten mit einer Vorgeschichte von ischämischen Ereignissen bereits in der akuten Phase indiziert sind (Hamann et al., 2022).

Der nächste Schritt in der Prävention des ischämischen Schlaganfalls ist das Laborscreening auf Diabetes mellitus mittels glykiertem Hämoglobin (HbA1c), der Zielwert dieses Parameters liegt bei unter 7% bei Patienten bis 65 Jahre alt, danach wird eine leichte bis auf unter 7,5% erlaubt. Diese Werte sollten auch unter der Therapie erreicht werden. Bei Abweichungen von der Norm wird eine strenge Kontrolle des Zuckers nahe der Normoglykämie empfohlen, um das Risiko von mikrovaskulären Komplikationen zu verringern (Olma et al., 2022).

Änderungen des Lebensstils spielen eine der wichtigsten Rollen bei der Verhinderung eines erneuten Schlaganfalls unabhängig von der Form. Zu den wichtigsten Punkten gehören die

Raucherentwöhnung, begrenzter oder kein Alkoholkonsum, Gewichtskontrolle, regelmäßige aerobe körperliche Aktivität für 30-40 Minuten an 3-4 Tagen pro Woche, Salzrestriktion und eine mediterrane Ernährung. Studien zufolge senkt eine Gewichtsnormalisierung nicht direkt das Schlaganfallrisiko, aber sie hilft bei der Kontrolle von Blutdruck, Serumglukose und LDL (Oikarinen et al., 2023).

Darüber hinaus kann eine Revaskularisation der A. carotis interna durch Endarterektomie oder Stenting bei Patienten mit neu diagnostizierter atherosklerotischer Stenose als Sekundärprävention bei ischämischem Schlaganfall in Betracht gezogen werden (Naylor, 2018). Die invasive Behandlung anderer hirnversorgenden Blutgefäße hat bisher keinen Nutzen gezeigt, bzw. noch nicht ausreichend untersucht.

2.3. Echokardiographie

2.3.1. Allgemeines

Die Echokardiographie ist die primäre nicht-invasive Bildgebungsmethode zur quantitativen und qualitativen Beurteilung der kardialen Anatomie, Physiologie und Funktion. Eine Kombination verschiedener Ultraschalltechniken ermöglicht eine gezielte Untersuchung und die Klärung spezifischer klinischer Fragen. Bislang wurden keine Nebenwirkungen durch die direkte Einwirkung von Ultraschall auf menschliches Gewebe festgestellt, so dass die Methode nicht nur informativ, sondern auch sicher für den Patienten ist (Dudwiesus & Merz, 2020, 2021).

2.3.2. Transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist die häufigste und sicherste Methode der kardialen Untersuchung, deren Daten reproduzierbar sind und oft keiner weiteren Bestätigung bedürfen (Bennett et al., 2022).

Da das Herz durch die Rippen und die Lunge teilweise verdeckt ist, wurde ein standardisiertes Protokoll entwickelt, um die Struktur und Funktion des Herzens und der Aorta so gut wie möglich zu beurteilen.

Wichtig ist vor allem die Position des Patienten auf der Liege: relativ standardisiert ist die Linksseitenlage des Patienten mit einer Winkelvariation zwischen 30° und 90°, in einzelnen Fällen auch bis etwa 120°; bei sehr schlanken Patienten ist eine extreme Linksseitenlage zur Darstellung der apikalen Schnittebenen erforderlich; bei einigen Patienten kann die gute Darstellung des Herzens nur in Rückenlage erzielt werden. Wenn der Patient eine

Nachkontrolle der Herzparameter benötigt, muss die Position, in der die Werte gemessen wurden, im Hinblick auf mögliche Schwankungen im Untersuchungsprotokoll angegeben werden.

Es gibt noch keine offiziellen Empfehlungen für die Ausrichtung des Herzens auf dem Bildschirm. In der klinischen Praxis wird hauptsächlich der Methode der American Society of Echokardiography gefolgt, bei der sich der Apex oben auf dem Bildschirm, die linke Seite rechts und die rechte Seite links befindet. Darüber hinaus wird das Bild durch die Schallkopfposition (parasternal, apikal, subcostal, suprasternal) und die Ansicht (lange Achse, kurze Achse, Vierkammerblick, Fünfkammerblick) definiert, die vom Kippwinkel und der Drehung abhängt. Zusätzlich ist eine lineare Kalibrierskala für alle zweidimensionalen (2D) und M-Mode-Messungen vorhanden.

Beim transthorakalen Herzultraschall werden folgende Positionen zur Beurteilung der Struktur und Funktion von Herz und Aorta unterschieden (Nair et al., 2023):

- Die **parasternale Längsachse** (PLA) wird erreicht, indem der Schallkopf im 3.-4. Interkostalraum (ICR) auf der linken Seite in der Nähe des Sternums platziert wird, wobei die Markierung auf die rechte Schulter zeigt. Dies erlaubt die Beurteilung der Aorten- (AK) und Mitralklappen (MK) sowie des Perikards, die Messung der Aortenwurzel, des rechten Vorhofs (RA) und der Teichholz-Dimensionen.
- Die **parasternale Kurzachse** (PSA) wird durch weitere Drehung und Bewegung des Schallkopfes aus der Position der PLA erreicht und ist in 3 Ebenen unterteilt: bei Bewegung des Schallkopfes im Uhrzeigersinn um 70-110° (im Durchschnitt 90°) öffnet sich die Aortenklappenebene (PSA-AK), wobei die Beurteilung der Aorten-, Trikuspidal- und ggf. Pulmonalklappe (AK, TK, PK) und die Messung des Gradienten über der TK möglich ist; mit weiteren Kippen von PSA-AK nach unten werden erst die Mitralklappenebene (PSA-MK) und dann Papillarmuskelebene (PSA-Pap Muscle) sichtbar, wo die Beurteilung von regionalen Wandbewegungsstörungen, MK, Rechtsherzbelastung sowie Perikard erfolgt. Eine weitere Angulation des Schallkopfs ermöglicht die Visualisierung der mehr apikalen Segmente (anterior, lateral, inferior und septal) der linken Ventrikel (LV).
- Der **apikale Vierkammerblick** wird im 5. ICR entlang der medialen Axillarlinie sichtbar, wenn die Schallkopfmarkierung nach unten bzw. zur linken Patientenseite zeigt. Dies ermöglicht die Beurteilung der Funktion von rechtem Ventrikel (RV)- und LV, TK und MK, Perikard und Dimensionen aller 4 Kammern.

- Der **apikale Fünfkammerblick** erscheint bei leichter Kippung des Schallkopfs aus dem apikalen Vierkammerblick nach unten und ermöglicht die Beurteilung insbesondere von Gradienten/Geschwindigkeiten über linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und AK, AK-Funktion sowie Perikard.
- Der **apikale Zweikammerblick** wird mit Rotation des Schallkopfs vom apikalen Vierkammerblick um ca. 60° gegen den Uhrzeigersinn erreicht, die Markierung sollte dann auf die linke Clavicula zeigen. Diese Position dient zur Auswertung von LV-Funktion, MK und Perikard. Durch weitere Drehung des Ultraschallwandlers und leichte Angulation könnte die apikale Längsachse dargestellt werden, wo der LVOT, das vordere Septum, die AK und die Aorta besser beurteilbar sind.
- Der **apikale Dreikammerblick** wird durch weitere Rotation um 60° des Schallkopfs gegen den Uhrzeigersinn mit leichten Kippen nach anterior dargestellt, der Marker sollte in Richtung Jugulum zeigen. Mit diesem Schnitt könnten die MK, AK und Perikard sowie die Geschwindigkeiten über AK beurteilt werden.
- Der **subcostale Vierkammerblick** kann erreicht werden, indem der Schallkopf direkt unter oder rechts neben dem Xiphoidfortsatz des Brustbeins platziert wird. Dies ermöglicht die Visualisierung der basalen, mittelventrikulären und apikalen Regionen des RV, des inferioren Interventrikelseptums und der anterolateralen Wand des LV. Außerdem sind aus dieser Position das vordere Perikard und bei weiterer medialer Angulation sowohl die Lebervenen als auch die untere Hohlvene und die abdominale Aorta deutlich sichtbar.
- Die **subcostale Kurzachse** wird durch eine weitere Drehung des Schallkopfs aus dem subcostalen Vierkammerblick gebildet und liefert eine bessere Darstellung der inferioren Herzwand.
- Mit der Rotation um 90° vom subcostalen Vierkammerblick gegen den Uhrzeigersinn wird das **subcostale Schallfenster** erreicht, in welchem die Beurteilung von Vena cava inferior und systolischen Rückfluss in die Lebervenen durchgeführt wird.
- Der **suprasternale Schnitt** wird durch die Platzierung von Ultraschallsonde in der Drosselkerbe erreicht und ermöglicht die Beurteilung der Aorta Aszendenz und manchmal des Bogens und des proximalen Teils der Aorta Deszendenz.
- Beim **rechtsparasternalen Schnitt** wird der Schallkopf im 3-4 ICR platziert, was zu einer detaillierten Darstellung der Aorta Aszendenz und AK führt.

- Bei Patienten mit großen Pleuraergüssen insbesondere links kann ein **posteriorer** oder **posterolateraler Schnitt** für bessere Bildqualität des Herzens benutzt werden.

Die Beherrschung der TTE liefert somit umfassende Informationen über die Struktur und Funktion des Herzens und der Aorta sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Forschung.

2.3.3. Transösophageale Echokardiographie

Seit 1976 steht eine neue Ultraschallmethode zur Beurteilung des Herzens, die transösophageale Echokardiographie (TEE), zur Verfügung (Vitarelli, 1996). Seine Hauptvorteile sind die bessere Visualisierung der Hinterwand sowie der Klappen des Herzes und gute Darstellung von möglichen Zusatzstrukturen wie z. B. Tromben oder Klappenvitien. Obwohl die transösophagealen Sonden erheblich verbessert wurden, bleibt die Untersuchung selbst semi-invasiv und sollte nur durchgeführt werden, wenn der potenzielle Nutzen einer Diagnose die mit dem Verfahren verbundenen Risiken überwiegt (Niedeggen & Kuhl, 2004). Bei einigen lebensbedrohlichen klinischen Zuständen, wie z. B. akuter Aortenpathologie, prothetischer Klappenfehlfunktion und Endokarditis, ist die TEE immer noch die führende diagnostische Methode. Darüber hinaus ist eine routinemäßige TEE indiziert bei Patienten vor einer elektrischen oder medikamentösen Kardioversion, um einen Thrombus im linken Vorhof (LA) oder linkem Vorhofohr (LAA) auszuschließen (Dentamaro et al., 2017).

Absolute Kontraindikationen für eine TEE sind folgende Erkrankungen: Ulzera, Perforationen, Strikturen, Tumore und Divertikel der Speiseröhre sowie aktive Blutungen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt. Darüber hinaus werden folgende relative Kontraindikationen für die Methode unterschieden: kognitive oder psychiatrische Störungen beim Patienten, geringe Kooperation des Patienten, Vorgeschichte von Kopf-, Hals- oder Mediastinalbestrahlung, Vorgeschichte von gastrointestinalen Operationen, Vorgeschichte von Blutungen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt, Barrett-Ösophagus, Ösophagusvarizen, aktive Ösophagitis, peptisches Ulkus, symptomatische Ösophagushernie, schwer eingeschränkter kardiorespiratorischer Status, Odynophagie oder Dysphagie in der Vorgeschichte, eingeschränkte Beweglichkeit der Halswirbelsäule, Gerinnungsstörungen, obstruktive Schlafapnoe. Zudem ist bei der geplanten TEE eine schriftliche Zustimmung des Patienten nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung und ausreichender Bedenkzeit erforderlich .

Neben der Analyse der Anamnese und des aktuellen klinischen Zustands sollte eine gewisse Vorbereitung des Patienten auf die TEE unternommen werden. Vor einer geplanten Untersuchung ist eine Nüchtern-Phase für idealerweise ca. 6-8 Stunden (mindestens 4

Stunden) notwendig. Der Patient muss außerdem einen peripheren Venenzugang für die Verabreichung von Sedierungs- sowie Kontrastmitteln sowie zur möglichen Notfallbehandlung haben. Im Allgemeinen könnte die TEE bei ausreichender Mitarbeit des Patienten jedoch auch unter lokaler Rachenanästhesie durchgeführt werden (Apple & Thurkauf, 1992).

Schwerwiegende Komplikationen der TEE sind trotz ihrer Semi-Invasivität extrem selten, zu den häufigsten gehören (Patel et al., 2022): Ösophagusperforation; gastrointestinale Blutungen, die vor allem durch Gerinnungsstörungen oder auf dem Hintergrund der Einnahme von gerinnungs- und thrombozytenaggregationshemmenden Medikamenten verursacht werden; Hämatome der oberen Atemwege durch Traumatisierung des hinteren Rachens; Methämoglobinämie bei Lokalanästhesie des Rachens mit Benzocain. Darüber hinaus können vorübergehende klinische Reaktionen in Form von Bronchospasmus, vorübergehender Hypoxie, instabiler ventrikulärer Tachykardie oder VHF, minimaler Hämoptyse oder Erbrechen auftreten.

Die Untersuchungsfenster hängen vom Zweck bzw. der Fragestellung der Untersuchung ab. Im Allgemeinen werden folgende Schallkopfpositionen unterschieden (Vitarelli, 1996):

- Der **midösophageale Vierkammerblick** wird mit Retroflexion um 20° erreicht, was die Beurteilung der systolischen Funktion von RV und LV sowie die Messung von Gradienten über TK und MK ermöglicht.
- Der **midösophageale Zweikammerblick** stellt sich bei der Rotation um 90° dar und wird für die Beurteilung von LV, MK und Perikard benutzt.
- Die **midösophageale Längsachse** (MLA) wird durch eine weitere Rotation des Schallkopfs von 120-135° gebildet und dient der Beurteilung von LV, LVOT, MK, AK und Aorta Aszendenz.
- Die **midösophageale Aorta Aszendenz Längsachse** (MLA Asc aortic) kommt bei Anteflexion um 90° und wird für Darstellung von Plaques und Dissektion der Aorta benutzt.
- Die **midösophageale Aorta Aszendenz Kurzachse** (MSA Asc aortic) erscheint bei 0° Anteflexion und dient neben dem Ausschluss von Plaques und Dissektionen der Aorta zur Beurteilung des Hauptstamms von Pulmonalarterie.
- Die **midösophageale Aortenklappe Kurzachse** (MSA-AK) wird bei einer Anterflexion von 45° konstruiert und dient der Analyse von AK.

- Der **midösophageale RV-Ausflustrakt** (M-RVOT) wird auch aus der Anteflexionsposition um 60-70° erreicht und hilft bei der Beurteilung von TK, PK, RVOT, RV-Funktion und Perikardzustand.
- Der **midösophageale Bikavalblick** erscheint, wenn sich der Schallkopf in der 90-110°-Position befindet und hilft, PFO und Vorhofseptumdefekte zu erkennen.
- Die **Aorta Deszendenz Kurzachse** (SA Desc aortic) wird bei 0° sichtbar und hilft, Plaques und Dissektion zu erkennen.
- Die **Aorta Deszendenz Längsachse** (LA Desc aorta) erscheint bei 90° und dient ebenfalls zur Beurteilung von Plaques und Dissektion.
- Die **transgastrische midpapilläre Kurzachse** (TGSA-Mid papillary) wird bei 0-15° Anteflexion erreicht und ermöglicht die Beurteilung von LV- und RV-Funktion sowie RV-Belastung.

Somit umfasst die routinemäßige TEE die Bildgebung aller Teile des Herzens und der großen Gefäße, wenn der Zustand des Patienten dies zulässt. In akuten Fällen wird die Untersuchung in der Regel an die jeweilige klinische Indikation angepasst.

2.4. Schlaganfall und Echokardiographie

2.4.1. Allgemeines

Etwa 20 % aller Schlaganfälle sind auf kardiale Ursachen zurückzuführen, die teilweise durch die Darstellung der Herzstrukturen und -funktion erkannt werden können (Vahedi & Amarenco, 2000). Zu den einfachsten und aussagekräftigsten Untersuchungsmethoden gehören die transthorakale und transösophageale Echokardiographie. Allerdings gibt es in der wissenschaftlichen Welt die Diskussionen darüber, welche Vorteile TTE und TEE haben und ob diese (insbesondere TEE) in die Routineuntersuchung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall aufgenommen werden sollten (Rizos et al., 2023). Einige Studien sehen die kardiale Bildgebung als eindeutig notwendig für eine genauere Klassifizierung des Schlaganfalls und Spezifizierung der Diagnosen an (Zhang et al., 2022). Zudem können die echokardiographische Befunde den wichtigen Einfluss auf die weitere Behandlung der Patienten haben (Strecker et al., 2020).

W. J. Powers betrachtete in seiner Arbeit die Bedeutung der Echokardiographie für die Sekundärprävention ischämischer Schlaganfälle, da der Erfolg unter anderem von der rechtzeitigen Erkennung begleitender Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems abhängig ist (Powers, 2021). Intrakardialer Thrombus, Klappenerkrankung und PFO wurden als die

therapeutisch bedeutsamsten Veränderungen der Herzstruktur angesehen. Die Datenanalyse zeigte, dass die routinemäßige Echokardiographie keinen relevanten Einfluss auf die weitere Behandlung von Patienten hatte und nicht kosteneffektiv war. Der Autor stellt jedoch fest, dass die selektive Auswahl von Patienten sowohl für TTE als auch für TEE diese Nachteile ausgleichen kann und die Qualität der Prophylaxe deutlich verbessert.

A. Hadi und Kollegen führten eine retrospektive Analyse von Patienten mit ischämischem Schlaganfall und stellten fest, dass die echokardiographische Diagnostik in 40% der Fälle eine Vervollständigung der strukturellen und funktionellen Charakteristika der Herzstruktur ermöglichte und ein wichtiges Präventionsinstrument darstellt, auch wenn sie keinen signifikanten Einfluss auf die Behandlung hat (Hadi et al., 2018).

H.-L. Kim empfiehlt die TTE bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall nicht nur zur Suche nach der Emboliequelle oder Verbesserung der Behandlung, sondern auch zur Beurteilung der echokardiographischen Auffälligkeiten, die wiederum mit schwereren neurologischen Komplikationen und einer schlechten kardiovaskulären Prognose verbunden sind (Kim, 2018).

2.4.2. Transthorakale versus transösophageale Echokardiographie bei ischämischem Schlaganfall

Der Nutzen von TTE und TEE bei ischämischem Schlaganfall wird in der medizinischen Fachwelt kontrovers diskutiert, jedoch sind die Empfehlungen zur Echokardiographie noch unspezifisch und bedürfen weiterer Forschungen.

Die prospektive, randomisierte, multizentrische Studie Find-AFRANDOMISED untersuchte den Effekt von Echokardiographie und Langzeit-EKG-Monitoring auf therapeutische Konzepte zur Behandlung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall (Wasser et al., 2019). Insgesamt wurden 398 Probanden über 60 Jahre mit einem akuten ischämischen Ereignis untersucht, von denen sich 82,9% einer TTE, 38,9% einer TEE und 25,6% beiden Untersuchungen unterzogen. Insgesamt wurden 179 Auffälligkeiten bei 112 Patienten festgestellt, 90 davon bei TTE und 89 bei TEE. Allerdings führten nur 15 festgestellte Pathologien (1 bei TTE und 14 bei TEE) zu einer Umstellung des Behandlungsplans. PFO und Vorhofseptumaneurysma in isolierter Form (3 versus 2 Fälle) und in Kombination (5 Fälle) waren die Hauptgründe für Therapieänderungen, da die Antikoagulation ergänzt werden sollte. Obwohl der Einfluss der Echokardiographie auf die Therapieoptimierung minimal blieb, stellten die Autoren eine bedeutende Rolle beider Methoden bei der Erkennung von Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko fest. So wurde bei 44 Patienten eine Hypokinese und/oder Akinese

mindestens eines Myokardsegments, bei 40 Patienten ein PFO und/oder ein Vorhofseptumaneurysma, bei 34 Patienten eine Aortenplaque und bei 27 Patienten eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) (< 50%) festgestellt.

A. M. Brunser und Kollegen bewerteten die Rolle der Echokardiographie bei zerebralen ischämischen Ereignissen in einer monozentrischen Kohortenstudie (Brunser et al., 2019). 696 Patienten (Durchschnittsalter $70 \pm 15,3$ Jahre) mit Schlaganfall unterzogen sich einer TTE, 36 davon erhielten zusätzlich die TEE. Bei 142 Probanden wurden klinisch signifikante Veränderungen der Myokardstruktur und -funktion gefunden, die hauptsächlich mit einem erhöhten Vorhofvolumen verbunden waren. Bei 76 Personen führten die Ergebnisse der Echokardiographie zur Änderung des Behandlungskonzepts, einschließlich der Notwendigkeit einer Herzoperation.

In der multizentrischen Kohortenstudie von M. Fralick und Kollegen wurde ebenso die Bedeutung der Echokardiographie bei Patienten mit zerebralen ischämischen Ereignissen untersucht (Fralick et al., 2019). In der Studie nahmen 1862 Probanden zwischen 2010 und 2015 an 2 akademischen Krankenhäusern in Toronto teil. Insgesamt wurden 1272 TTEs durchgeführt, davon: in 1097 Fälle zeigten sich keine signifikante Abnormalitäten; in einem Fall - ein Vorhofmyxom; in 2 Fälle – Klappenvegetationen; in 11 Fälle – Herzhöhlethrombus; in 66 Fälle - ein PFO. Somit ermöglicht die Echokardiographie die Klärung der Ätiologie des Schlaganfalls und die Verbesserung der Sekundärprävention von ischämischen Ereignissen in einer geringen Patientenpopulation.

In der Studie von J. Harris und Kollegen wurde die Eisetzbarkeit der TTE bei zerebralen ischämischen Ereignissen untersucht (Harris et al., 2020). 548 Patienten (Durchschnittsalter 71 Jahre) mit einem durch Neuroimaging bestätigten Schlaganfall im Alter von über 18 Jahren wurden zwischen dem 01.07.2016 und 30.09.2017 eingeschlossen. Vorhofseptumdefekt, PFO, linke Vorhofvergrößerung, linksventrikuläre Thrombose und Ejektionsfraktion unter 35% wurden als signifikante Veränderungen in der Echokardiographie angenommen. Die Auswirkung der TTE-Befunde auf die Behandlung wurde ebenfalls berücksichtigt. Von den 482 untersuchten Probanden zeigte sich in 183 Fälle die bis dato unentdeckten o.g. Anomalien des Herzens, die mit dem jungen Alter assoziiert waren. Bei 24 Personen führten die echokardiographischen Veränderungen zur Reevaluation der Behandlung. Somit zeigten die Ergebnisse der Studie, dass die Patienten bei der klaren Selektion von TTE schon profitieren können.

B. G. Schwartz und Kollegen untersuchten die Anwendbarkeit der Routine-TEE bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall (Schwartz et al., 2018). Unter den relevanten Befunden wurden PFO, Vorhofseptum-Aneurysmen, linksatriale und linksventrikuläre Thromben, Aortenatherosklerose, Valvular-Vegetationen und kardiale Neoplasien identifiziert. In die Studie wurden 219 Probanden mit ischämischem Schlaganfall oder TIA eingeschlossen, das Durchschnittsalter betrug 61 Jahre, alle Patienten erhielten gemäß den Studiendesign eine TEE ohne Berücksichtigung von Indikationen. Insgesamt wurden 44 Fälle von PFO, 10 Fälle von Vorhofseptum-Aneurysma mit PFO, 6 Fälle von Vorhofseptum-Aneurysma ohne PFO, 2 Fälle von Mitralklappenstenose, 3 Fälle von linker Vorhofthrombose und 13 Fälle von Aortenatherosklerose identifiziert. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die erkannten Auffälligkeiten auch mit der TTE erkannt werden können, möglicherweise durch Ergänzung der Methode mit einem Kontrastmittel. Die Suche nach Aortenatherosklerose mittels Echokardiographie wurde in der SPARCL-Studie allerdings als nicht sinnvoll dargestellt, da die Indikation für eine Statin-Therapie durch die Cholesterin- und Low-Density-Lipoprotein-Werte bestimmt wurde (Packard et al., 2021).

Die Literaturlauswertung zeigt, dass die Echokardiographie zwar nur einen minimalen Einfluss auf die Behandlung des ischämischen Schlaganfalls hat, aber die Erkennung neuer struktureller und funktioneller Veränderungen am Herzen ermöglicht. Dadurch werden die Krankheiten und kardiovaskuläre Risikofaktoren von Patienten deutlich besser ergänzt und strukturiert. Um die unnötige ökonomische Verluste zu minimieren, wäre ein selektives Vorgehen sinnvoll.

Somit bleibt die Echokardiographie einer der effektivsten diagnostischen Untersuchungen, um die Quelle der Embolie bei ischämischem Schlaganfall zu finden. Da die TTE eine nicht-invasive, sichere und einfache Methode der kardialen Bildgebung ist, wird die bei jedem Patienten sinnvoll. Aufgrund von Kontraindikationen und möglichen Komplikationen stellt die TEE zum jetzigen Zeitpunkt eine zusätzliche Maßnahme, über deren Einsatz individuell in Abhängigkeit von der klinischen Situation entschieden werden sollte.

2.4.3. Aktuelle Studien zu den echokardiographischen Charakteristika der Patienten mit ischämischem Schlaganfall

Derzeit ist die Echokardiographie ein Bestandteil aller Untersuchungsprotokolle für Patienten mit kardialen und vaskulären Pathologien, und der differenzierte Einsatz von transthorakalen und transösophagealen Zugängen erweitert die diagnostischen Möglichkeiten der Methode

erheblich. Die Zuordnung einiger Parameter zu den anthropometrischen Daten der Patienten, insbesondere zur Körperoberfläche, ermöglicht es, nicht nur strukturelle und funktionelle Störungen aufzudecken, sondern auch deren Schweregrad recht genau zu objektivieren.

Da die Methode der Echokardiographie standardisiert ist und die ermittelten Parameter normiert sind, ist eine objektive vergleichende Analyse der Ergebnisse von Studien in verschiedenen Zentren auf der ganzen Welt möglich (Lang et al., 2015).

Die in der Bevölkerung am häufigsten festgestellte kardiale Pathologie ist die Herzinsuffizienz (Writing Group et al., 2016), die nicht nur als eigenständige Erkrankung, sondern auch als Symptom anderer Krankheiten und nicht nur des kardiovaskulären Systems betrachtet werden kann (Ponikowski et al., 2016). Nach der TOAST-Klassifikation gehört die erworbene Herzinsuffizienz zu den Emboliequelle mit mittlerem Risiko (Adams et al., 1993), andererseits ist der ischämische Schlaganfall eine häufige Komplikation dieser Pathologie und hat einen starken negativen Einfluss auf ihren Verlauf (Barkhudaryan et al., 2021). Nach den Ergebnissen von Studien des Nationalen Krankenversicherungsprogramms von Taiwan erhöht eine Herzinsuffizienz nicht nur das Risiko eines Schlaganfalls, sondern auch die Sterblichkeit und das Auftreten von Folgekomplikationen (Tai et al., 2020).

Celaj und Kollegen untersuchten die echokardiographischen Charakteristiken von Patienten mit kleinen einzelnen subkortikalen Infarkten kardioembolischer Genese (Celaj & Prabhakaran, 2019). In einer einzentralen retrospektiven Studie wurden 908 Patienten mit Läsionen der Corona Radiata, der Basalganglien, des Thalamus oder des Hirnstamms mit einem Durchmesser von weniger als 1,5 cm gemäß MRT-Daten untersucht. Patienten mit VHF (4 Fälle) und großen Arterienstenosen mehr als 50% (6 Fälle) wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Bei insgesamt 413 Probanden wurden Anomalien der Herzmuskelstruktur und -funktion festgestellt, wobei die linke Vorhofdilatation (29%), das PFO (14%) und das Vorhofseptum-Aneurysma (7,7%) am häufigsten vorkamen.

Bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion liegt die jährliche Inzidenz eines primären Schlaganfalls bei 5,8 %. Die Risikobewertung bei diesen Patienten anhand von sechs Variablen (Alter, VHF, tiefe Venenthrombose, D-Dimer-Konzentration, spontaner Echokontrast und Einnahme von Antikoagulanzen) hat die Vorhersage des primären Schlaganfalls verbessert (Zhou et al., 2021). Es wurde auch festgestellt, dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit dem Grad der Behinderung bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall korreliert (Li et al., 2019).

Interessante Ergebnisse wurden in einer Studie von J.Y. Lee et al. gezeigt, die den Einfluss der linksventrikulären Auswurffraktion auf die Folgen eines ischämischen Schlaganfalls bei Patienten ohne VHF und Koronararterienpathologie untersuchten (Lee et al., 2018). Die Forscher fanden heraus, dass die kumulative Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen und die Gesamtmortalität in der Gruppe mit einer reduzierten Ejektionsfraktion bereits unter 55% signifikant höher war.

Die diastolische Dysfunktion des Herzens gilt ebenfalls als Prädiktor für VHF und als Risikofaktor für Schlaganfälle, insbesondere bei älteren und senilen Personen (Donal et al., 2016).

Anomalien der linksventrikulären Wandbewegungen, die im TTE bei 10% der Patienten mit ischämischem Schlaganfall festgestellt werden, können als Prädiktoren für ein zukünftiges Wiederauftreten des Schlaganfalls dienen, selbst wenn diese Veränderungen nicht mit kardioembolischen Hochrisikoquellen in Verbindung gebracht werden (Choi et al., 2017).

In einer Studie wurde der Index für den Umbau des linken Vorhofs (LARI) entwickelt, der das Verhältnis zwischen der systolischen Spitzendeformation des linken Vorhofs mittels 2D-Speckle-Tracking-Bildgebung und dem auf die Körperoberfläche bezogenen Volumen des linken Vorhofs wiedergibt. Es wurde festgestellt, dass der LARI bei Patienten mit rezidivierenden zerebrovaskulären Ereignissen niedriger war als bei Patienten ohne Rezidiv ($0,50 \pm 0,45$ vs. $1,10 \pm 0,95$, $p < 0,001$). Die Autoren glauben, dass dieser Index ein unabhängiger Prädiktor für das Wiederauftreten eines ischämischen Schlaganfalls sein könnte (Hashimoto et al., 2019).

In der Studie von Schnieder und Kollegen wurde als Risikofaktor für einen Schlaganfall und zur prognostischen Einschätzung seiner Schwere die Blutflussgeschwindigkeit im Vorhof des linken Atriums verwendet und dieser Parameter ergab eine signifikante Korrelation bei einer Geschwindigkeit von weniger als 60 cm pro Sekunde, selbst nach Ausschluss von Patienten mit VHF und Herzinsuffizienz (Schnieder et al., 2019).

Der Umbau des linken Vorhofs ist auch unabhängig mit paroxysmale VHF bei Patienten mit transitorischen ischämischen Attacken assoziiert und kann eine kardioembolische Ätiologie des neurologischen Defizits auch ohne Vorliegen eines VHF im EKG wie z. B. bei paroxysmalen Formen bestätigen und ein Grund für die Verschreibung einer therapeutischen Antikoagulation sein (Arnautu et al., 2022).

In einer Studie von Kim Y. und Kollegen wurde festgestellt, dass bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall embolischer Natur während der TTE eine Zunahme der systolischen

und diastolischen Größe des linken Ventrikels, eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion, eine Zunahme des E/A-Verhältnisses und vor allem regionale Wandbewegungsanomalien zu beobachten waren, was dieser Parameter zu Prädiktoren für zerebrale ischämische Ereignisse machen könnte (Kim et al., 2020).

Eine retrospektive Studie an einem Einzelzentrum ergab, dass normale Größen des linken Vorhofs in TTE die Thrombose des Herzes ausschließen, was diese diagnostische Methode zu einem geeigneten Screening zur Erkennung eines Thrombus im linken Vorhof bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall machen könnte (Anaissie et al., 2016).

Johansen et al. zeigten, dass neben dem systolischen Durchmesser des linken Vorhofs auch die LVEF (invers) und die frühere transmitrale Einfluss-Spitzengeschwindigkeit mit einem kardioembolischen Schlaganfall bei 322 Patienten mit ischämischem Schlaganfall assoziiert waren, bei denen vor der Krankenhausaufnahme kein VHF bekannt war, auch unabhängig davon ob dies neu diagnostiziert wurde (Johansen et al., 2019).

Einer der Vorteile der TEE gegenüber der TTE bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall ist die Fähigkeit, das Phänomen des spontanen Echokontrasts zu erkennen und seinen Schweregrad zu beurteilen, da dieser als Anfangsstadium der Thrombenbildung gilt und unabhängiger Prädiktor für den kardiovaskulären Tod ist (Donal et al., 2016).

H.T. Nguyen et al. zeigten in einer Einzelzentrumsstudie, dass bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall trotz Sinusrhythmus im EKG in 15 von 223 Fällen (6,7%) ein Thrombus im linken Vorhof festgestellt wurde und bei 14 von 15 Personen (93,3%) wurde während der Langzeit-EKG-Überwachung paroxysmales VHF festgestellt. Bei der TTE wurden bei Patienten mit und ohne Thrombus keine signifikanten Unterschiede in der linksventrikulären Ejektionsfraktion, der linksventrikulären Innendimension in der Diastole, der linksatrialen Dimension, dem E/A-Verhältnis und dem Grad der Aorten-, Mitrals- und Trikuspidalinsuffizienz festgestellt (Nguyen et al., 2021).

In einer retrospektiven Studie von Pianca und Kollegen wurde präsentiert, dass Patienten mit einem schlechteren neurologischen Ergebnis einen signifikant höheren linksatrialen Volumenindex aufwiesen als Patienten mit einem weniger hindernden Schlaganfall (52% vs. 25%; $p = 0,03$). Die Autoren glauben, dass dieser Parameter die Identifizierung von Patienten mit schlechter Prognose ermöglicht und auf eine wichtige Rolle der kardialen Architektur bei der Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls hinweist (Gatti Pianca et al., 2020).

Das zweidimensionale Speckle-Tracking wird von Wissenschaftlern auch als möglicher Prädiktor für einen ischämischen Schlaganfall angesehen. Insbesondere in einer aktuellen

Studie von A. Bhat et al. in einer Kohorte von 709 Patienten mit zerebralen ischämischen Ereignissen festgestellt, dass die Deformation des linken Vorhofs eine signifikante Korrelation mit kardioembolischen Ursachen aufweist und ein unabhängiger Prädiktor für ein Rezidiv bei kryptogenem Schlaganfall ist (Bhat et al., 2022).

Trotz zahlreicher Studien, die den Nutzen der Echokardiographie beim ischämischen Schlaganfall schlüssig belegt haben, ist der Stellenwert dieser Untersuchung jedoch nach wie vor umstritten.

In einer retrospektiven Studie an Patienten unter 50 Jahren mit MRT- oder CT-bestätigtem ischämischem Schlaganfall wurden TTE und TEE im Hinblick auf ihren diagnostischen Nutzen verglichen. Mittels TEE wurden in 13,2% der Patienten die Auffälligkeiten gefunden, die bei der TTE nicht erkennbar waren. Dabei handelte es sich hauptsächlich um einen Thrombus im linken Vorhof, eine infektiöse Endokarditis, Vorhofseptumaneurysmen, ein offenes Foramen ovale und einen spontanen Echokontrast. Bei 12,3% der Patienten führten die TEE-Ergebnisse zu einer Änderung der Strategie zur sekundären Schlaganfallprävention (Ahmed et al., 2021). In einer anderen Studie mit ähnlichem Design wies die TTE bei 14% der Patienten eine klinisch bedeutsame Pathologie nach und die TEE bei 16%, sodass die Autoren die beide Methoden als gleichermaßen aussagekräftig und ergänzend bezeichnet (Meinel et al., 2022).

Bei Patienten über 50 Jahren mit kryptogenem Schlaganfall war die TEE in 42,2% der Fälle aussagekräftiger als die TTE. Die wichtigsten Befunde waren atherosklerotische Aortenplaque, ein offenes Foramen ovale, Vorhofseptumaneurysmen und spontaner Echokontrast. Nur bei einem Patienten wurde ein linksatrialer Vorhofthrombus festgestellt, was zu einer Änderung der Behandlungstaktik führte. Die Autoren kommen daher zu dem Schluss, dass die TEE bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall einen hohen diagnostischen Wert und nur minimalen Einfluss auf die Behandlungstaktik hat (Marino et al., 2016).

Die Studie von Schnieder und Kollegen untersuchte auch die diagnostische Bedeutung von TTE und TEE bei ischämischem Schlaganfall. In einer Kohorte von 107 Patienten wurde festgestellt, dass die Echokardiographie insgesamt in 22 Fällen (22,5 %) klinisch signifikante Veränderungen aufzeigte, wobei bei 13 Patienten (13,3 %) sowohl TTE- als auch TEE-Ergebnisse zu ähnlichen Behandlungsänderungen führten. Der Hauptgrund für die Änderung der Therapie war ein offenes Foramen ovale, was durch beide Methoden festgestellt wurde. Somit ist die TTE ein effektives Screening-Instrument, insbesondere bei jungen Patienten mit kryptogenem Schlaganfall. Die TEE bleibt jedoch der Goldstandard bei der Diagnose von Endokarditis oder seltenen Ursachen von Kardioembolien wie Myxomen oder

Myokardfibroelastomen, zudem ist die Methode auch bei adipösen Patienten aussagekräftiger sein könnte (Schnieder et al., 2021).

Nach den Ergebnissen einer systematischen Überprüfung und Metaanalyse von sechs klinischen Studien zur Aussagekraft der Echokardiographie bei ischämischem Schlaganfall oder TIA unklarer Ätiologie wurde festgestellt, dass mit der TTE eine Hauptquelle der Kardioembolie bei 1,3% der Patienten und eine sekundäre Quelle bei 12,3% identifiziert werden konnte, bei der TEE beträgt dieses Verhältnis 5,9% und 20,6%. Die häufigste Ursache für eine Kardioembolie war ein linksatrialer Vorhofthrombus. Aufgrund der Ergebnisse der Studie kommen die Autoren zu dem Schluss, dass TTE und TEE nur selten Veränderungen aufzeigen, die die Behandlungstaktik beeinflussen (van der Maten et al., 2021).

Studien haben auch die wirtschaftlichen Aspekte der Echokardiographie bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall im stationären Rahmen untersucht.

Eine Studie von Fralick und Kollegen ergab, dass etwa 86% der Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA keine Auffälligkeiten in der TTE aufwiesen. Zu den wichtigsten Befunden gehörten intrakardiale Thromben (bei 11 von 1862 Patienten identifiziert) und ein offenes Foramen ovale (bei 66 von 1862 Patienten identifiziert). Darüber hinaus wurde bei 1 Patienten ein Vorhofmyxom und bei 2 Patienten Klappenvegetationen festgestellt. Gleichzeitig verlängerte sich durch die Durchführung der TTE die Dauer der Krankenhausbehandlung im Durchschnitt um 3 Tage (Fralick et al., 2019).

In einer Studie von M. Moores et al. wurden die klinische Bedeutung und die Kosteneffizienz der TTE bei ischämischem Schlaganfall untersucht. Auf der Grundlage der Ergebnisse der TTE wurde die Behandlungstaktik nur bei 3,3 % der Patienten geändert. Allerdings wurden in diesem Anteil die Patienten mit einem offenen Foramen ovale oder einem vergrößerten linken Vorhof nicht berücksichtigt, da diese Pathologie keinen direkten Einfluss auf die Behandlungstaktik hat. Das Warten auf eine TTE hat die stationären Kosten um durchschnittlich 555,52 USD erhöht (Moores et al., 2021).

In der Studie von Brunser und Kollegen halten die Autoren es für nicht sinnvoll, eine Echokardiographie ohne Selektion der Patienten durchzuführen, da sie nur geringe Auswirkungen auf die Änderung der Behandlungstaktik hat (Brunser et al., 2019). Rosol et al. untersuchten die Bedeutung der TEE bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall und raten ebenfalls vom routinemäßigen Einsatz der Methode ohne klinische Indikation ab (Rosol et al., 2020).

So belegen die Ergebnisse zahlreicher Studien einerseits den hohen diagnostischen Wert sowohl der transthorakalen als auch der transösophagealen Echokardiographie für die Klärung der Schlaganfall-Ätiologie, die Festlegung der weiteren Behandlung und die Einschätzung der Gesundheits- und Lebensprognose. Andererseits haben die durch die Echokardiographie entdeckten Veränderungen aus wirtschaftlicher Sicht nur sehr selten einen bedeutenden Einfluss auf die Therapie, erhöhen aber die Dauer und die Kosten der stationären Behandlung.

2.4.4. Aktuelle Leitlinien-Empfehlungen zur Echokardiographie bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall

Die Echokardiographie ist von großer Bedeutung für die Sekundärprävention ischämischer Ereignisse, da sie sowohl die Identifizierung von Risikofaktoren und der Ursache des Schlaganfalls als auch klinisch und therapeutisch bedeutsame Veränderungen des Herzens ermöglicht. Die Fachgesellschaften empfehlen die Echokardiographie hauptsächlich bei ausgewählten Patienten, ohne jedoch die spezifischen Indikationen und Vorteile der TTE oder TEE festzulegen (Powers, 2021).

In den gemeinsamen Leitlinien der American Heart Association und der American Stroke Association aus dem Jahr 2019 wird die Echokardiographie bei ausgewählten Patienten zur Verbesserung der Sekundärprophylaxe als sinnvoll erachtet. Darüber hinaus wird die Echokardiographie als nützliche diagnostische Methode bei Patienten mit offenem Foramen ovale zur Planung des mechanischen Verschlusses empfohlen. Die Effektivität der routinemäßigen Echokardiographie zur Steuerung der Behandlung und Prävention von rezidivierenden Schlaganfällen blieb weiterhin unklar (Powers et al., 2019).

Auch die European Stroke Organisation empfiehlt die Echokardiographie bei Patienten mit zerebralen ischämischen Ereignissen, wenn eine Herzerkrankung in der Vorgeschichte oder bei der aktuellen Vorstellung vorliegt, der Verdacht auf eine Kardioembolie besteht oder wenn die Ätiologie für Schlaganfall/TIA unklar bleibt, die Vorteile oder Nachteile von TTE oder TEE in Abhängigkeit vom Patientenprofil werden nicht erwähnt (European Stroke Organisation Executive & Committee, 2008).

In den Leitlinien von deutscher Gesellschaft für Neurologie sowie Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin wird die TTE beim Schlaganfall unklarer Genese empfohlen, ggf. sollte bei weiteren Unklarheiten auch die TEE ergänzt werden (Mader, 2020; Ringleb P., 2022). Die routinemäßige Anwendung der Echokardiographie wird weiterhin nicht erwähnt.

Wenn der ischämische Schlaganfall jedoch als systemische kardiovaskuläre Erkrankung betrachtet wird, würden die Empfehlungen für die Echokardiographie sicherlich eine breitere Anwendung finden. Zum Beispiel, ist die TTE für alle Patienten mit VHF obligatorisch, um strukturelle Herzerkrankungen zu erkennen und die systolische und diastolische Funktion der linken Ventrikel zu beurteilen, was anschließend die Behandlungstaktik bestimmt. Die TEE ergänzt die Diagnose mit Informationen über den Zustand der Herzklappen und das Vorliegen von intrakardialen Thromben, was eine Optimierung der Therapie mit einschließlich Kardioversion oder Katheterablation ermöglicht (Kirchhof et al., 2016; Lang et al., 2015). Die Herzinsuffizienz ist auch eine der Hauptquellen für Embolien und daraus resultierende ischämische Ereignisse und erfordert eine TTE zur Beurteilung der systolischen und diastolischen Funktion des linken Ventrikels. Die TEE kann bei Patienten mit Klappen- sowie Aortenerkrankungen, Verdacht auf Endokarditis und angeborenen Herzerkrankungen sowie zum Ausschluss von intrakardialen Thromben nützlich sein (Ponikowski et al., 2016). Somit gibt es in den aktuellen klinischen Leitlinien der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften noch keine ausreichende Daten für eine routinemäßige Echokardiographie bei allen Patienten mit ischämischem Schlaganfall. Andererseits wird die TTE und in ausgewählten Fällen die TEE als obligatorischer Bestandteil der Untersuchung von Patienten mit kardialer Pathologie mit potenziell hohem Risiko einer kardiovaskulären Embolie empfohlen. Die Studie über die Abhängigkeit der strukturellen und funktionellen Veränderungen des Herzens von dem Typen des ischämischen Schlaganfalls gemäß der TOAS-Klassifikation wird die Formulierung der spezifischeren Empfehlungen für den Einsatz der Echokardiographie signifikant unterstützen.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

3.1.1. Allgemeines

Die Daten für diese Arbeit wurden während der prospektiven, multizentrischen Studie CONTEST (Comparative Effectiveness Study of Transthoracic and Transoesophageal Echocardiography in Stroke) erhoben. Der primäre Zweck der Studie lag in der Untersuchung von Wirksamkeit der TTE und TEE bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall. CONTEST wurde vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf organisiert und zwischen dem 1. Juli 2017 und dem 30. Juni 2019 in folgenden Kliniken durchgeführt: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Albertinen Krankenhaus Hamburg, Regio Klinikum Pinneberg, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Kreiskliniken Reutlingen und SRH Klinikum Karlsbad-Langensteinbach. Für alle Zentren wurde ein standardisierter Auswertungsbogen zur Dokumentation der mittels TTE und TEE erhobenen echokardiographischen Parameter entwickelt.

3.1.2. Ziel der Studie

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, die mittels transthorakaler Echokardiographie gewonnenen Charakteristika von Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall zu untersuchen, um deren Zusammenhang mit der Ätiologie der zerebralen ischämischen Ereignisse nach TOEFL-Klassifikation festzustellen. Diese erlaubt, die Ursache für den Insult auf der Grundlage der TTE zu vermuten, was bei einem kryptogenen Ereignis von besonderer Relevanz ist.

Im Rahmen der Studie wurde zudem die Korrelation von strukturellen und funktionellen Eigenschaften des Herzens mit klassischen Risikofaktoren überprüft, um ein spezifisches Profil von Patienten mit hohem Risiko zu erstellen. Die erzielten Ergebnisse werden sowohl zu einer Optimierung der Primär- und Sekundärprävention von Patienten mit ischämischem Schlaganfall als auch zu einer Präzisierung der Empfehlungen für echokardiographische Untersuchungen in dieser Patientengruppe beitragen.

3.1.3. Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie

In die Studie konnten alle volljährigen Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall, TIA oder retinaler Ischämie innerhalb der letzten 48 Stunden eingeschlossen werden.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit bereits bekannter Ätiologie und definierter Sekundärpräventionsstrategie vor der Echokardiographie (z. B. VHF, symptomatische Karotisstenose, Dissektion zervikaler Arterien) sowie nicht einwilligungsfähige Patienten.

3.1.4. Rekrutierung der Teilnehmer

Zunächst wurden neue Patienten der Stroke Unit in jedem Zentrum auf Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie überprüft. Passende Kandidaten wurden über die CONTEST-Studie informiert inklusive Aufklärung über den Zweck der Studie, die bevorstehenden diagnostischen Tests und die Bedeutung der Teilnahme an dem Projekt. Die Patienten hatten die Möglichkeit, Fragen über die Unklarheiten zu stellen und sich bei Bedarf Zeit zum Nachdenken zu nehmen.

3.1.5. Aufklärung der Teilnehmer

Das Gespräch wurde mit jedem Kandidaten persönlich in einer entspannten Umgebung auf der Stroke Unit geführt. Den Patienten wurde eine Papierversion der schriftlichen Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie zur Unterschrift vorgelegt. Speziell geschulte Mitarbeiter des Zentrums informierten jeden Probanden ausführlich über die Pseudoanonymisierung und den Umgang mit persönlichen Daten, geplante Untersuchungen und deren Risiken sowie die Weitergabe von Daten an akademische und industrielle Kooperationspartner.

Bei der Zustimmung wurde von jedem Probanden nach Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP) und Good Epidemiological Practice (GEP) eine schriftliche Einwilligungserklärung unterschrieben. Die Kandidaten konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für sich die einzelnen Punkte oder die Teilnahme an der Studie insgesamt zurückziehen und die weitere Verarbeitung der Proben und Daten jederzeit widersprechen. Ein möglicher Widerruf hatte keine Auswirkung auf die weitere medizinische Betreuung.

3.1.6. Studienablauf

Alle Studienteilnehmer wurden in der Stroke Unit eines der Zentren stationär aufgenommen. Jeder Proband wurde sorgfältig nach den aktuellen Behandlungsrichtlinien für Patienten mit ischämischem Schlaganfall untersucht. Zur Routinediagnostik gehörten die Bildgebung des Gehirns mittels CT und/oder MRT, eine Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Gefäße, ein 12-Kanal-EKG, eine mindestens 24-stündige kontinuierliche EKG-Überwachung und eine

Laboruntersuchung mit Analyse von Blutbild, Gerinnung, Elektrolyten, Nierenwerten, C-reaktivem Protein (CRP), Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH), Blutzucker und HbA1c. Nach Einwilligung in die Studienteilnahme wurden zusätzlich die Baselinedaten mittels Fragebogen erhoben sowie TTE und TEE geplant.

Alle Daten zu Anamnese, klinischer Untersuchung, Labor und instrumenteller Diagnostik wurden zunächst in die Krankenakte der Patienten eingetragen und dann von speziell geschultem Personal der Studie gemäß Standard Operating Procedures (SOP)-Richtlinien in die Datenbank übertragen.

3.1.7. Ethik

Die Studie wurde unter Berücksichtigung den GSP- und GEP-Kriterien organisiert. Die Durchführung von CONTEST wurde von der unabhängigen Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg geprüft und genehmigt (PV5225). Für die Interviews und Dokumentation der Daten wurden die involvierten Mitarbeiter des Zentrums gemäß den entwickelten SOPs eingearbeitet.

3.1.8. Datenschutz

Zum Schutz der persönlichen Daten der Patienten wurde eine Pseudoanonymisierungsmethode verwendet. Jedem Probanden wurde während des Aufklärungsgesprächs randomisiert eine Studien-Identifikationsnummer (Studien-ID) zugewiesen, die keinen Zusammenhang mit dem Nachnamen, Vornamen oder Geburtsdatum des Probanden hatte. Zugriff auf die personenbezogenen Daten und zugehörigen IDs hatte ausschließlich der Stammdatenverwalter, der deren sichere Speicherung unter anderem durch mehrstufige Verschlüsselungskontrollen sicherstellte.

3.2. Feststellung des Schlaganfalls

Die Diagnose des ischämischen Schlaganfalls wurde nach aktuellen nationalen und internationalen Richtlinien gestellt. Die erste Verdachtsdiagnose wurde anhand des klinischen Bildes und der Ergebnisse der neurologischen Untersuchung mit Erfassung von Punkten des NIHSS gestellt. Anschließend wurden die Bildgebung des Gehirns mit CT und/oder MRT, die Ultraschalluntersuchung der hirnversorgenden Blutgefäße, ein 12-Kanal-EKG sowie ein 24-Stunden-Herzrhythmus-Monitoring und standardisierte Laboruntersuchungen durchgeführt.

Basierend auf den Ergebnissen aller Untersuchungen wurde die Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls entsprechend der TOAST-Klassifikation bestimmt und in die folgenden Gruppen eingeteilt:

- **Gruppe 1:** Probanden mit Makroangiopathie als Ursache des ischämischen Schlaganfalls;
- **Gruppe 2:** Probanden mit ischämischem Ereignis aufgrund einer kardialen Embolie;
- **Gruppe 3:** Probanden mit Mikroangiopathie als Ursache der Ischämie;
- **Gruppe 4:** Probanden mit anderen definierten Ursachen für einen Schlaganfall, die sich von den Gruppen 1-3 unterscheiden
- **Gruppe 5:** Probanden mit nicht definierter Ursache des ischämischen Schlaganfalls.

Es ist zu beachten, dass Patienten mit PFO im Vergleich zu den übrigen Schlaganfallpatienten meist deutlich jünger sind und nur wenige bis gar keine Risikofaktoren und Komorbiditäten aufweisen. Darüber hinaus handelt es sich in diesem Fall um einen besonderen Mechanismus der Ischämie - die paradoxe Embolie, die durch die Kombination aus einer Vorhoföffnung mit einem Rechts-Links-Shunt und einem Druckanstieg im kleinen Kreislauf wie zum Beispiel bei einer Lungenembolie, heftigem Husten, Niesen oder Pressen bei der Darmentleerung entsteht. Aufgrund der signifikanten Unterschiede in den Baseline-Charakteristika dieser Kohorte wurde die Gruppe 2 weiter in 2 Subgruppen unterteilt:

- **a:** Probanden mit einem kardioembolischen Schlaganfall, der nicht auf eine PFO zurückzuführen ist;
- **b:** Probanden mit einer paradoxen Embolie durch PFO als vermutete Ursache des ischämischen Ereignisses.

3.3. Erfassung der kardiovaskulären Risikofaktoren

3.3.1. Persönliches Interview mittels Fragebogen

Jeder Teilnehmer wurde einzeln anhand eines detaillierten Fragebogens befragt, der gemäß der SOP für die CONTEST-Studie entwickelt wurde. Das Interview fand unter vier Augen mit einem speziell geschulten Mitarbeiter des Zentrums in einer entspannten Umgebung statt. Jede Frage wurde laut vorgelesen, wenn nötig auch mehrmals, bei nicht korrekten oder unvollständigen Antworten wurde diese umformuliert. Die Antworten des Probanden wurden an den dafür vorgesehenen Stellen des Fragebogens detailliert dokumentiert.

In den Interviews wurde unter anderem nach bestehenden Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, KHK, VHF, ein Schlaganfall in der

Vorgeschichte, aktive Rauchen, Übergewicht sowie Adipositas gefragt. Diese Informationen wurden anschließend mit den Ergebnissen von Labor- und instrumentellen Tests aus den Krankenakten des Patienten ergänzt.

3.3.2. Bestimmung von Body-Maß-Index

Der Body-Maß-Index (BMI) ist ein praktischer internationaler Parameter zur Bestimmung des optimalen Gewichts. Dieser Wert wird auf der Grundlage der Größe und des Gewichts des Patienten in kg/m^2 mit der folgenden Formel berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

Größe und Gewicht der Patienten wurden anhand von anamnestischen Daten ermittelt. Die Gewichtsmessung sollte spätestens 2 Wochen vor Aufnahme in die Studie morgens nach dem Toilettengang unbedeckt durchgeführt werden. Die Größe wurde anhand der letzten bekannten Messung dokumentiert. Wenn der Patient die erforderlichen Daten nicht angeben konnte, wurde der Parameter als fehlend tabelliert.

Wenn der BMI zwischen 25 und 30 kg/m^2 lag, galt dies als Übergewichtig und wenn mehr als 30 kg/m^2 , dann als Adipositas und somit auch als Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall.

3.3.3. Venöse Blutentnahme

Die primäre venöse Blutentnahme wurde bei der Aufnahme des Patienten in die Klinik vom medizinischen Personal durchgeführt. Dies erfolgte in Rückenlage oder im Sitzen unter Einhaltung der aktuellen methodischen und hygienischen Richtlinien. Grundlegende Parameter waren Blutbild, Gerinnung, Elektrolyten, Nierenwerte, CRP, TSH, Blutzucker und HbA1c.

Sofern Diabetes mellitus nicht aus der anamnestischen Vorgeschichte bekannt war, jedoch ein HbA1c-Wert über 6,5 % oder eine Nüchternplasmaglukose über 126 mg/dl gemessen wurde, wurde dies als neu diagnostiziert bewertet. Eine weitere Differenzierung des Typs wurde in der Studie nicht vorgenommen.

Wenn der Gesamtcholesterinspiegel über 200 mg/dl oder sein LDL-Anteil über 160 mg/dl lag, wurde dies als Hypercholesterinämie bewertet.

Anhand der Labortestergebnisse wurden die Diagnosen und Risikofaktoren der Probanden ergänzt.

3.3.4. Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung wurde bei der Aufnahme und während des stationären Aufenthalts gemäß den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie durchgeführt. Bei Verdacht auf neu aufgetretene arterielle Hypertonie wurde den Patienten eine kontinuierliche Blutdruck-Überwachung verordnet.

Wenn der systolische Blutdruck über 140 mmHg und/oder der diastolische Blutdruck über 90 mmHg lag, wurde dies als arterielle Hypertonie betrachtet und entsprechend behandelt.

3.3.5. EKG und 24-stündige kontinuierliche EKG-Überwachung

Das EKG ist eine zweidimensionale Darstellung der Variabilität der elektrischen Aktivität des Herzens über die Zeit. Die durch die Herzströme erzeugte Potentialdifferenz variiert je nach Ort der Registrierung am menschlichen Körper, wodurch bestimmte Ableitungen hervorgehoben wurden.

Bei den Teilnehmern an der CONTEST-Studie wurde das EKG in 12 Ableitungen aufgezeichnet:

- Standard-Extremitätenableitungen nach Einthoven (I, II, III);
- Extremitätenableitungen nach Goldberger (aVR, aVL, aVF);
- Brustwandableitungen nach Wilson (V1-V6).

Das EKG wurde auf einem zertifizierten Gerät, das für die Verwendung in der klinischen Praxis zugelassen ist, in Rückenlage nach 5 Minuten Ruhe in einem ruhigen, warmen Raum mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/sec aufgezeichnet. Die Elektrodenpositionen entsprachen den internationalen Standards in Bezug auf die Ableitungen. Um Artefakte zu vermeiden, mussten die Patienten den Oberkörper von der Kleidung befreien, auch wurden bei starker Behaarung notwendige Bereiche abrasiert. Die Hautvorbereitung und die Technik der Elektrodenanlage wurden gemäß den Anweisungen in Abhängigkeit vom verwendeten EKG-Gerät durchgeführt. Die Patienten wurden gebeten, sich zu entspannen und während der Untersuchung nicht zu sprechen.

24-stündige kontinuierliche EKG-Überwachung wurde mit dem zugelassenen bettseitigen Monitor durchgeführt. In diesem Fall konnte die Aufzeichnung in von 2 bis 6 Ableitungen abhängig von den Möglichkeiten des verwendeten Apparats registriert werden. Die Hautvorbereitung, Technik der Anlage und Anbringungsort der Elektroden entsprachen den Anweisungen je nach Art der Untersuchung und des Gerätes.

Die EKGs und 24-stündige kontinuierliche EKG-Überwachungen wurden durch erfahrene Ärzte der Stroke Unit mit ausreichendem Fachwissen befundet. Neu diagnostiziertes VHF wurde als

Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall bewertet und entsprechend in die Datenmaske eingegeben.

3.4. Erfassung der echokardiographischen Charakteristika des Herzens

3.4.1. Vorbereitung der Teilnehmer und Durchführung der Untersuchung

Die Patienten benötigten keine spezielle Vorbereitung zur Durchführung der TTE.

Die TEE erfolgten ebenfalls geplant unter Berücksichtigung möglicher Kontraindikationen und Aufklärung des Patienten über mögliche Risiken und Komplikationen. Die Probanden mussten mindestens 4 Stunden vor der Untersuchung nüchtern bleiben.

Die TTE- sowie die TEE -Untersuchungen erfolgten durch in der Echokardiographie erfahrene Ärzte der jeweiligen kardiologischen Abteilung unter Berücksichtigung aktueller nationaler und internationaler Empfehlungen zur Durchführung der Echokardiographie.

Diese Untersuchungen wurden in vollem Umfang unter Verwendung aller nötigen Schallkopfpositionen mit Messung aller relevanten Werte durchgeführt. Die in der Studie untersuchten Parameter waren in dem verwendeten Protokoll enthalten und erforderten keinen zusätzlichen Aufwand.

3.4.2. Gemessenen Parametern

Zur Vergleichbarkeit der TTE- und TEE-Ergebnisse wurde ein einheitlicher Dokumentationsstandard für alle beteiligten Kliniken entwickelt.

Zu den gemessenen Parametern gehörten regionale Wandbewegungsstörungen (WBST), spontaner Echokontrast (SEC) im LAA, Ventrikelseptumdicke (IVS), linksventrikuläre Hinterwanddicke (LV-PW-Dicke), linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD), berechnet nach Scheibchensummationsmethode biplan nach Simpson linksatriales Volumen (LAV), rechtsatriales Volumen (RAV), LVEF, frühe transmitrale Spitzengeschwindigkeit (E), späte transmitrale Spitzengeschwindigkeit (A), E/A-Verhältnis, Dezelerationszeit der Mitralklappe (MV-DCT), Zeit der Vorhofkontraktion, isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), linksventrikuläre Ejektionszeit (LVET), Spitzengeschwindigkeit der Trikuspidalregurgitation (TRV), frühdiastolische passive Mitralanulusgeschwindigkeit (e'), echokardiographisch ermittelte gesamte atriale Erregungsleitungszeit (PA-TDI), gemessen vom Beginn der P-Welle bis zur Spitze der A-Welle im Gewebedoppler, Entleerungsgeschwindigkeit des LAA (LAAV) im TEE. Zudem wurden im Anschluss gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlung das linksatriale

(LAVI) und rechtsatriale Volumenindex (RAVI) bezogen auf die Körperoberfläche berechnet. Die Körperoberfläche wurde hierzu nach der Formel von Dubois wie folgt berechnet:

$$KOF = 0,007184 * Größe\ in\ cm^{0,725} * Gewicht\ in\ kg^{0,425}$$

Die gewonnenen Daten wurden vom Mitarbeiter der Studie entsprechend dokumentiert.

3.5. Datenmanagement

Die Daten für die Studie wurden doppelt in Papier- und digitaler Form gemäß den aktuellen Anforderungen zur Datenschutz-Grundverordnung in der teilnehmenden Klinik gespeichert. Jedes Papierdokument wurde mit der ID des Probanden versehen und in den Studien-Ordner je nach Art der Information weggeheftet. Dies wurde wiederum in einem verschlossenen Schrank aufbewahrt, der nur für speziell berechtigtes Personal zugänglich war.

Für die elektronische Speicherung der Information wurde mit Hilfe von Microsoft Office eine passwort-geschützte Excel-Tabelle entwickelt, in der alle untersuchten Parameter unter Verwendung der individuellen Kennung des Probanden eingegeben wurden. Dieses Dokument wurde auf einem Personal Computer ohne Internetzugang gespeichert, für den außerdem ein individuelles Login und Passwort erforderlich war.

3.6. Qualitätskontrolle

Alle Daten wurden vor der statistischen Auswertung einer Qualitätskontrolle und Plausibilitätsprüfung unterzogen. Zu diesem Zweck wurden für jeden der untersuchten Parameter minimal und maximal zulässige Werte ermittelt. Zusätzlich wurde die Korrelation von voneinander abhängigen Daten wie zum Beispiel Größe und Gewicht überprüft. Die unangemessenen Parameter wurden zusätzlich durch ärztliches Personal der Studie kontrolliert, ggf. korrigiert oder aus der Analyse herausgenommen.

Fehlten für die Studie erforderliche Daten, wurden die medizinischen Patientenakten erneut auf zusätzliche Angaben überprüft. Wenn die Information nicht ergänzt werden konnte, wurde diese als fehlend gekennzeichnet.

3.7. Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden mit der statistischen Software R Version 4.0.3 (The R Project for Statistical Computing) durchgeführt. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation durch Chained Equations ergänzt. Dies wurde für Individuen aus verschiedenen Zentren durchgeführt, aber nur wenn dies generell gemessen wurde. Wenn der

interessierende Parameter im Allgemeinen nicht erfasst wurde, wurde diese Methode nicht verwendet.

Baseline-Patientencharakteristika und erhaltene echokardiographische Parameter für kontinuierliche Variablen wurden als Median, 25. und 75. Perzentile tabelliert, dichotome Variablen als Absolutwert und % von der Gesamtzahl der Patienten.

Die Verteilung der Ausgangscharakteristika zwischen kardioembolischem und nicht-kardioembolischem Schlaganfall wurde mit Hilfe von Mann-Whitney-U-Tests für kontinuierliche Variablen sowie dem exakten Test von Fisher für binäre Variablen analysiert.

Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang der echokardiographischen Charakteristika von Patienten mit kardioembolischem und nicht-kardioembolischem Schlaganfall untersucht, zudem wurde diese sekundär auf Alter, Geschlecht, Risikofaktoren und Vorerkrankungen stratifiziert. Das Ergebnis wurde als Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) dargestellt.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als Signifikanzniveau für alle Test festgelegt. Es erfolgte keine Korrektur für multiples Testen. Ergebnisse sind als explorativ zu interpretieren.

Da Größe und Gewicht der Patienten nur im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Albertinen Krankenhaus Hamburg und Regio Klinikum Pinneberg dokumentiert wurden, konnte die Berechnung der von Körperoberfläche abhängigen Parameter nur bei einer begrenzten Anzahl von Probanden durchgeführt werden. Auch aus diesem Grund war die Korrelation der echokardiographischen Charakteristiken mit BMI als Risikofaktor nicht möglich. Der Raucherstatus wurde ebenso nur in oben genannten Zentren abgefragt, was die Regressionsanalyse für diesen Risikofaktor einschränkte.

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeines

Insgesamt wurden 494 Patienten in die Studie eingeschlossen, von welchen 14 Personen aufgrund der nachfolgenden Gründe von den weiteren Analysen ausgeschlossen wurden: bei zwei Personen wurde keine TTE durchgeführt; bei elf Personen ließ die Qualität der echokardiographischen Untersuchung aufgrund von Patientencharakteristika wie Adipositas oder Lungenerkrankungen keine Messung der interessierenden kardialen Parameter zu; bei einer Person lag keine TOAST-Klassifikation vor.

Die verbleibenden 480 Patienten wurden nach der TOAST-Klassifikation in 5 Gruppen eingeteilt. Die Gruppe 4 wurde aufgrund der geringen Teilnehmerzahl (nur fünf Personen) und der generell sehr heterogenen Zusammensetzung dieser Schlaganfallsgruppe von der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden, sodass 475 Patienten für die weitere Analyse verblieben.

Um aussagekräftige echokardiographische Charakteristika zu identifizieren, wurden alle Probanden in zwei große Gruppen eingeteilt: Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke aufgrund einer kardialen Embolie (Gruppe 2a) und Patienten mit einem zerebralen ischämischen Ereignis auf dem Boden einer Atherosklerose der großen oder kleinen zerebralen Gefäße oder unbekannter Ursache (Gruppen 1, 3, 5). Die Probanden mit PFO aus der Gruppe 2 Subgruppe b wurden bei deutlicher Heterogenität aus dem Vergleich ausgeschlossen. Somit wurden zwei definitive ätiologische Kategorien von akuten ischämischen Schlaganfällen unterschieden: kardioembolische und nicht-kardioembolische.

4.2. Charakteristika der Patienten

Insgesamt konnten 475 Teilnehmer in die Studie eingeschlossen werden, davon 280 (59%) Männer und 195 (41%) Frauen. Das durchschnittliche Alter zum Studienbeginn lag bei 65 Jahren. Folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren waren in der Studiengruppe bekannt: arterielle Hypertonie – 340 (71%), Diabetes mellitus – 94 (20%), Hypercholesterinämie – 246 (52%), Rauchen – 160 (42%) Patienten. Durchschnittlicher BMI betrug 26 kg/m². Ca. 16% der Teilnehmer waren an KHK erkrankt, das VHF war nur bei 16 (3%) bekannt. Ein zerebrales ischämisches Ereignis in der Anamnese erlitten bereits 91 (19%) Probanden, eine neue Ischämie wurde mittels Bildgebung bei 332 (70%) Personen bestätigt. Bei 442 (93%) Patienten

wurde ein TEE durchgeführt, die TTE wurde bei allen 475 Teilnehmer durchgeführt. Die Übersicht der Patienten ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika der Gesamtkohorte von Patienten

Parameter	Wert	NAs
Alter (Jahre)	65,0 (54,0; 76,0)	0
Männlich (%) / Weiblich (%)	280 (58,9) / 195 (41,1)	0
Arterielle Hypertonie (%)	340 (71,6)	0
Diabetes mellitus (%)	94 (19,8)	0
Hypercholesterinämie (%)	246 (51,8)	0
Rauchen (%)	160 (41,8)	92
BMI (kg/m ²)	25,9 (23,4; 29,1)	92
KHK (%)	75 (15,7)	0
Zerebrale Ischämie in der Anamnese (%)	91 (19,1)	0
VHF (%)	16 (3,4)	0
Durch Bildgebung bestätigte neue Ischämie (%)	332 (69,8)	0
TTE (%)	475 (100)	0
TEE (%)	442 (93,1)	0
Gesamtzahl der Patienten	475	

Kontinuierliche Daten sind als Median und 25. sowie 75. Perzentile dargestellt, dichotome Variablen als Absolutwert und % von der Gesamtzahl der Patienten. Unter NAs (not available) ist die Anzahl der fehlenden Daten angegeben. Abkürzungen: BMI, Body-mass-index; KHK, koronare Herzkrankheit; VHF, Vorhofflimmern; TTE, transthorakale Echokardiographie; TEE, transösophageale Echokardiographie.

Die Verteilung der recherchierten klinischen Zeichen nach Schlaganfallsubtyp gemäß der TOAST-Klassifikation ist in Tabelle 3 dargestellt.

In Gruppe 1 wurden die meisten Patienten eingeschlossen (170 Probanden), in den Gruppen 3 und 5 waren es 117 bzw. 136 Patienten. Gruppe 2 war die kleinste mit nur 52 Patienten (27 in Subgruppe a und 25 in Subgruppe b). Das Durchschnittsalter der Patienten war in etwa gleich (54-76 Jahre), obwohl in Gruppe 2 Subgruppe b die jüngsten Teilnehmer eingeschlossen waren (durchschnittlich 51 Jahre). In allen Subgruppen überwog das männliche Geschlecht. Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren war die Verteilung inhomogen: Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus waren in Gruppe 2 Subgruppe b am wenigsten und in Gruppe 3 am häufigsten vertreten; Hypercholesterinämie und Nikotinabusus waren in Gruppe 5 am wenigsten und in Gruppe 1 am häufigsten beobachtet. Unabhängig vom Schlaganfallsubtyp waren alle Patienten präadipös (BMI 25,1-26,8), die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit war

etwa gleich. Die maximale Anzahl von Studienteilnehmern mit ischämischem Schlaganfall und TIA in der Anamnese fand sich in der Gruppe mit Schlaganfall-Subtyp 3 (27%), gleichzeitig blieb die Anamnese der Probanden der Gruppe 2 Subgruppe b bezüglich zerebraler ischämischer Ereignisse völlig leer. Das VHF trat bei ca. 48% der Teilnehmer der Gruppe 2 Subgruppe a auf, was durch die Einteilung der Patienten nach der TOEFL-Klassifikation zu erklären ist, da in dieser Gruppe die Probanden mit einem ischämischen Ereignis aufgrund einer kardialen Embolie eingeschlossen wurden. In der 1. Gruppe konnte in 3 Fällen VHF nachgewiesen werden, die anderen Probanden hatten keine VHF in der Vorgeschichte. In der 2. Gruppe konnte in ca. 86% der Fälle eine Ischämie mittels bildgebender Verfahren diagnostiziert werden, in den anderen Gruppen war der Wert geringer, lag aber mindestens über 64%. Bei allen Studienteilnehmern wurde eine TTE und bei ca. 93% der Patienten zusätzlich eine TEE durchgeführt.

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika der Patienten stratifiziert nach Schlaganfall-Subtypen laut TOAST-Klassifikation

Parameter	Schlaganfall-Subtypen nach TOAST-Klassifikation					
	Gesamt	1	2		3	5
			a	b		
Alter (Jahre)	65,0 (54,0; 76,0)	68,0 (57,0; 75,0)	64,0 (56,5; 77,0)	51,0 (47,0; 55,0)	64,0 (56,0; 74,0)	67,0 (53,0; 77,0)
Männlich (%) ²	280 (58,9)	112 (65,9)	17 (63,0)	15 (60,0)	63 (53,8)	73 (53,7)
Arterielle Hypertonie (%)	340 (71,6)	128 (75,3)	21 (77,8)	9 (36,0)	100 (85,5)	82 (60,3)
Diabetes mellitus (%)	94 (19,8)	33 (19,6)	9 (33,3)	3 (12,0)	27 (23,1)	22 (16,0)
Hypercholesterinämie (%)	246 (51,8)	108 (63,6)	16 (59,3)	12 (48,0)	60 (51,7)	50 (36,5)
Rauchen (%)	160 (41,8)	62 (49,6)	9 (39,1)	5 (35,7)	44 (42,7)	40 (33,9)
BMI (kg/m ²)	25,9 (23,4; 29,1)	25,7 (22,9; 28,5)	26,8 (24,4; 32,9)	25,1 (22,8; 28,1)	25,9 (23,8; 29,3)	26,0 (23,4; 29,0)
KHK (%)	75 (15,7)	30 (17,7)	5 (18,5)	1 (4,0)	18 (15,6)	20 (14,9)

² Nur männliche und weibliche Probanden nahmen an der Studie teil, das männliche Geschlecht wurde hier und weiter als Parameter für die Tabelle spontan gewählt

Zerebrale Ischämie in der Anamnese (%)	91 (19,1)	32 (18,9)	3 (11,1)	0	32 (27,0)	24 (17,8)
VHF (%)	16 (3,4)	3 (1,8)	13 (48,1)	0	0	0
Durch Bildgebung bestätigte neue Ischämie (%)	332 (69,8)	119 (70,0)	25 (90,9)	21 (84,0)	75 (64,1)	92 (67,7)
TTE (%)	475 (100)	170 (100)	27 (100)	25 (100)	117 (100)	136 (100)
TEE (%)	442 (93,1)	153 (90,0)	24 (88,9)	25 (100)	108 (92,3)	132 (97,1)
Gesamtzahl der Patienten	475	170	27	25	117	136

Kontinuierliche Daten sind als Median und 25. sowie 75. Perzentile dargestellt, dichotome Variablen als Absolutwert und % von der Gesamtzahl der Patienten. Abkürzungen: BMI, Body Mass Index; KHK, koronare Herzkrankheit; VHF, Vorhofflimmern; TTE, transthorakale Echokardiographie; TEE, transösophageale Echokardiographie.

In Tabelle 4 werden die Baseline-Charakteristika der Teilnehmer mit kardioembolischem und nicht-kardioembolischem Schlaganfall gemäß TOAST-Klassifikation verglichen.

Tabelle 4: Baseline-Charakteristika der Patienten mit kardioembolischem und nicht-kardioembolischem Schlaganfall Gemäß TOAST-Klassifikation

Parameter	Schlaganfall-Subtypen nach TOAST-Klassifikation			p-Wert
	Gesamt	1, 3, 5	2a	
Alter (Jahre)	65,0 (54,0; 76,0)	67,0 (55,0; 76,0)	64,0 (56,5; 77,0)	0,91
Männlich (%)	280 (58,9)	248 (58,6)	17 (63,0)	0,69
Arterielle Hypertonie (%)	340 (71,6)	310 (73,3)	21 (77,8)	0,82
Diabetes mellitus (%)	94 (19,8)	82 (19,4)	9 (33,3)	0,10
Hypercholesterinämie (%)	246 (51,8)	218 (51,6)	16 (59,3)	0,52
Rauchen (%)	160 (41,8)	146 (42,2)	9 (39,1)	0,83
BMI (kg/m ²)	25,9 (23,4; 29,1)	25,8 (23,4; 28,9)	26,8 (24,4; 32,9)	0,13
KHK (%)	75 (15,7)	69 (16,2)	5 (18,5)	0,79
Zerebrale Ischämie in der Anamnese (%)	91 (19,1)	88 (20,8)	3 (11,1)	0,32
VHF (%)	16 (3,4)	3 (0,7)	13 (48,1)	<0,001

Durch Bildgebung bestätigte neue Ischämie (%)	332 (69,8)	286 (67,6)	25 (90,9)	0,012
TEE (%)	442 (93,1)	393 (92,9)	24 (88,9)	0,44
Gesamtzahl der Patienten	475	423	27	

Kontinuierliche Daten sind als Median und 25. sowie 75. Perzentile dargestellt, dichotome Variablen als Absolutwert und % von der Gesamtzahl der Patienten. Ein p-Wert < 0,05 wurde als Signifikanzniveau festgelegt. Parameter mit statistisch signifikantem Unterschied sind fett und kursiv markiert. Abkürzungen: BMI, Body-mass-index; KHK, koronare Herzkrankheit; VHF, Vorhofflimmern; TEE, transösophageale Echokardiographie.

Das Durchschnittsalter in beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant, der Anteil männlicher Patienten war ebenfalls nicht wesentlich höher ($p > 0,05$). Die Inzidenz kardiovaskulärer Risikofaktoren war in beiden Gruppen statistisch vergleichbar mit einem p-Wert größer als 0,05. Der Nachweis eines ischämischen Schlaganfalls oder einer TIA in der Anamnese wurde in der Gruppe mit nicht-kardioembolischem Schlaganfall doppelt so häufig dokumentiert, blieb allerdings auch hier unter Signifikanzniveau. Der einzige deutliche Unterschied bestand in der Inzidenz von VHF, die in der 2. Gruppe Subgruppe a mit 47% ($p < 0,001$) eindeutig höher war, was natürlich durch den Einschluss der Probanden mit kardiovaskulären Embolien erklärbar ist. Der Nachweis einer frischen zerebralen Ischämie konnte in der 2. Gruppe Subgruppe a weit häufiger bestätigt werden (91% vs. 68%, $p = 0,012$). Die TEE wurde in beiden Gruppen bei ähnlicher Anzahl den Patienten durchgeführt (89% vs. 93%, $p > 0,05$).

Die für die Analyse ausgewählten Probandengruppen weisen demnach keine zuverlässigen Unterschiede untereinander auf, sodass die Identifizierung echokardiographischer Charakteristika bei Patienten mit unterschiedlichen Schlaganfallursachen gemäß der TOEFL-Klassifikation ohne Berücksichtigung dieser Abweichungen erfolgte.

4.3. Echokardiographische Charakteristika der Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall

4.3.1. Übersicht

In der vorliegenden Tabelle 5 wurden die echokardiographischen Charakteristika der Patienten mit akutem Schlaganfall stratifiziert nach TOAST-Klassifikation dargestellt.

Die Mehrheit der regionalen WBST wurde in der Gruppe 2a nachgewiesen (22 % der Patienten), während die übrigen Gruppen eine gleichmäßige Verteilung mit je ca. 5 % aufwiesen.

Des Weiteren konnte ein signifikant höherer Anteil an SEC im LAA in der Gruppe 2a im Vergleich zu den anderen Gruppen festgestellt werden (12,5 % vs. 0 % in Gruppe 2b und 3 sowie 2 % in Gruppe 1).

Die Messwerte der IVS, der LV-PW-Dicke sowie des LVEDD wichen in allen Gruppen nur geringfügig vom durchschnittlichen Wert ab.

Die Werte des LAV sowie des LAVI waren in der Gruppe 2a höher als in den übrigen Gruppen sowie im Vergleich zum Mittelwert (63,1 ml versus 52,1 ml im Durchschnitt sowie 31,7 ml/m² versus 27,0 ml/m² im Durchschnitt).

In den Gruppen 2a und 5 wurden beim RAV und RAVI signifikant höhere Werte beobachtet, die über den jeweiligen Medianen lagen (39,0 ml bzw. 37,3 ml gegenüber einem Durchschnitt von 34,6 ml für RAV und 18,4 ml/m² bzw. 19,0 ml/m² gegenüber einem Durchschnitt von 17,2 ml/m² für RAVI im jeweiligen Vergleichsintervall). Im Durchschnitt wurden 7,2 ml/m² für das RAVI gemessen, wobei diese Werte in der Gruppe 2b unter dem Mittelwert blieben (31,1 ml versus 34,6 ml für das RAV und 14,7 ml/m² versus 17,2 ml/m² für das RAVI).

Die LVEF präsentierte sich in sämtlichen Gruppen im Normwerten Bereich mit einem mittleren Wert von 60 Prozent.

Die E zeigte in Gruppe 2a einen signifikant abweichenden Wert (76,9 cm/s) im Vergleich zum Gesamtdurchschnitt, während die übrigen Gruppen eine hohe Konformität mit dem Median von 64,9 cm/s aufwiesen. Die A wurde in sämtlichen Gruppen nahezu identisch vereinbart, jedoch wies die Subgruppe 2 eine geringfügige Abweichung auf (74,3 cm/s in Subgruppe a, 73,5 cm/s in Subgruppe b und 77,9 cm/s im Durchschnitt). Dabei wurde in allen Gruppen ein identisches E/A-Verhältnis mit einem Durchschnittswert von 0,8 beobachtet.

Im Gegensatz zum vorherigen Parameter konnte bei der MV-DCT eine höhere Vielfalt nachgewiesen werden. In den Gruppen 2b und 3 konnten ähnliche Werte mit 196,9 ms sowie 196,7 ms beobachtet werden.

Des Weiteren konnte eine Variation der Zeit der Vorhofkontraktion in allen Gruppen festgestellt werden, wobei ein Mittelwert von 137,0 ms ermittelt wurde.

Die Ergebnisse der IVRT zeigten in Gruppe 2a einen signifikant höheren Wert von 120,3 ms im Vergleich zu den übrigen Gruppen, bei denen lediglich geringe Abweichungen vom Mittelwert von 103,7 ms beobachtet wurden.

Die LVET wies in allen Gruppen unterschiedliche Werte auf. Bei den Patienten der Gruppe 5 wurde ein Maximalwert von 302,3 ms festgestellt, während die Probanden der Gruppe 2b einen Minimumwert von 274,7 ms zeigten. Der Mittelwert lag bei 292,0 ms.

Bezüglich der TRV ließ sich eine annähernd homogene Verteilung innerhalb aller Gruppen beobachten, wobei ein Mittelwert von etwa 2,6 m/s errechnet wurde.

Die Berechnung der e' erfolgte ausschließlich bei den Studienteilnehmern des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Der echokardiographische Parameter wurde sowohl lateral als auch septal gemessen und zusätzlich der Mittelwert berechnet. In sämtlichen Gruppen ließ sich ein deutlich inhomogenes Spektrum der lateral gemessenen e'-Werte mit einem Mittelwert von 9,2 cm/s beobachten. Der Wert des e' an der Septumregion wies eine geringere Variation auf. In den Gruppen 2b und 5 betrug er 8,0 cm/s, in den Gruppen 1 und 3 6,1 cm/s bzw. 6,0 cm/s. Der Mittelwert lag bei 6,8 cm/s. Die mittleren e'-Werte variierten ebenfalls vom Minimum in Gruppe 1 (7,5 cm/s) bis zum Maximum in Gruppe 2b (10,1 cm/s). Der Mittelwert lag bei 8,0 cm/s. Des Weiteren konnte eine beträchtliche Spannweite hinsichtlich des E/e'-Verhältnisses festgestellt werden, welches von einem Wert von 6,2 in Gruppe 2b bis zu einem Wert von 10,3 in Gruppe 2a reicht. Der ermittelte Mittelwert liegt bei 8,0.

Die durchschnittliche PA-TDI-Zeit lag bei 124,7 ms und zeigte eine maximale Ausprägung von 129,8 ms bei Probanden der 3. Gruppe, in der Gruppe 2b lag die mit 113,8 ms auf dem niedrigsten Niveau.

Die LAAV wies in den Gruppen 1 und 5 beinahe identische Werte auf (66,0 cm/s bzw. 65,9 cm/s). In den übrigen Gruppen war eine inhomogene Verteilung mit Schwankungen zwischen 60,3 cm/s und 75,0 cm/s zu beobachten, wobei ein Mittelwert von 67,4 cm/s berechnet wurde.

Tabelle 5: Echokardiographische Charakteristika der Teilnehmer stratifiziert nach Schlaganfall-Subtypen laut TOAST-Klassifikation

Parameter	Schlaganfall-Subtypen nach TOAST-Klassifikation											
	Gesamt		1		2				3		5	
	Wert	NAs	Wert	NAs	a		b		Wert	NAs	Wert	NAs
					Wert	NAs	Wert	NAs				
regionale WBST (%)	30 (6,2)	0	9 (5,0)	0	6 (22,0)	0	1 (5,0)	0	7 (5,7)	0	7 (5,3)	0
SEC im LAA (%)	7 (1,6)	33	3 (2,0)	17	3 (12,5)	3	0 (0)	0	0 (0)	9	1 (0,8)	4
IVS (cm)	1,1	0	1,1 (1,0; 1,2)	0	1,2	0	1,1	0	1,2	0	1,2	0

Parameter	Schlaganfall-Subtypen nach TOAST-Klassifikation											
	Gesamt		1		2				3		5	
	Wert	NAS	Wert	NAS	a		b		Wert	NAS	Wert	NAS
					Wert	NAS	Wert	NAS				
	(1,0; 1,3)				(1,0; 1,3)		(0,9; 1,3)		(1,0; 1,3)		(1,0; 1,4)	
LV-PW-Dicke (cm)	1,0 (0,9; 1,2)	0	1,1 (1,0; 1,2)	0	1,1 (1,0; 1,2)	0	1,0 (0,8; 1,1)	0	1,0 (0,9; 1,2)	0	1,0 (0,9; 1,1)	0
LVEDD (cm)	4,6 (4,2; 5,1)	0	4,7 (4,2; 5,1)	0	4,9 (4,4; 5,3)	0	4,7 (4,3; 5,1)	0	4,6 (4,2; 5,1)	0	4,5 (4,1; 4,9)	0
LAV* (ml)	52,1 (40,9; 68,6)	0	51,9 (40,9; 67,3)	0	63,1 (53,5; 86,8)	0	50,7 (37,8; 61,6)	0	50,9 (40,5; 67,1)	0	51,4 (41,2; 69,9)	0
LAVI (ml/m ²)	27,0 (21,6; 34,2)	92	25,7 (21,1; 31,9)	45	31,7 (26,4; 43,6)	4	26,8 (20,6; 31,6)	11	27,9 (21,5; 35,2)	14	27,4 (22,4; 36,2)	18
RAV (ml)	34,6 (25,3; 46,9)	0	32,2 (24,7; 43,5)	0	39,0 (33,7; 54,5)	0	31,1 (24,4; 43,4)	0	33,5 (24,9; 43,5)	0	37,3 (27,0; 50,7)	0
RAVI (ml/m ²)	17,2 (13,1; 22,7)	92	15,7 (11,9; 20,7)	45	18,4 (16,9; 24,5)	4	14,7 (12,3; 18,7)	11	17,1 (13,1; 22,2)	14	19,0 (14,4; 25,3)	18
LVEF (%)	60,0 (55,9; 63,4)	0	61,4 (56,4; 64,6)	0	58,5 (53,1; 61,6)	0	60,0 (59,0; 64,0)	0	59,0 (55,1; 62,0)	0	59,3 (55,7; 63,0)	0
E (cm/s)	64,9 (53,1; 79,7)	0	66,1 (53,2; 79,2)	0	76,9 (61,5; 102,9)	0	67,3 (54,6; 76,9)	0	61,0 (51,0; 73,0)	0	63,2 (54,0; 85,0)	0
A (cm/s)	77,9 (64,0; 91,1)	16	78,2 (63,3; 93,4)	3	74,3 (60,7; 89,6)	13	73,5 (63,9; 85,8)	0	78,0 (66,0; 90,0)	0	77,7 (65,0; 91,7)	0
E/A-Verhältnis	0,8 (0,7; 1,1)	16	0,9 (0,7; 1,1)	3	0,9 (0,6; 1,4)	13	0,9 (0,7; 1,1)	0	0,8 (0,7; 0,9)	0	0,9 (0,6; 1,1)	0
MV-DCT (ms)	199,2 (163,7; 241,4)	0	193,8 (161,5; 229,7)	0	210,2 (159,8; 242,4)	0	196,9 (161,8; 233,6)	0	196,7 (165,8; 238,4)	0	207,7 (168,9; 251,9)	0
Zeit der Vorhofkontraktionen (ms)	137,0 (120,2; 153,9)	11 8	135,5 (122,2; 153,2)	52	126,5 (110,6; 157,0)	15	137,0 (128,3; 145,4)	12	130,7 (113,1; 151,9)	18	144,0 (123,2; 155,2)	21
IVRT (ms)	103,7	10 4	102,5	49	120,3	4	102,8	12	102,2	18	106,2	21

Parameter	Schlaganfall-Subtypen nach TOAST-Klassifikation											
	Gesamt		1		2				3		5	
	Wert	NAs	Wert	NAs	a		b		Wert	NAs	Wert	NAs
					Wert	NAs	Wert	NAs				
	(85,0; 130,1)		(84,2; 127,8)		(88,7; 144,2)		(84,2; 123,0)		(83,2; 126,3)		(86,4; 133,4)	
LVET (ms)	292,0 (264,1; 317,1)	84	286,3 (246,4; 313,5)	46	291,1 (266,2; 311,0)	2	274,7 (247,8; 290,5)	6	287,4 (261,6; 314,6)	12	302,3 (278,0; 323,8)	18
TRV (m/s)	2,6 (2,4; 2,8)	18	2,5 (2,3; 2,8)	3	2,7 (2,4; 2,8)	2	2,5 (2,4; 2,7)	6	2,6 (2,4; 2,7)	6	2,7 (2,5; 2,8)	1
e' lateral (cm/s)	9,2 (7,0; 11,8)	26 2	9,0 (7,0; 11,0)	66	10,2 (8,6; 12,1)	14	11,9 (10,8; 12,7)	17	8,8 (6,9; 11,2)	60	10,8 (8,4; 12,5)	10 5
e' septal (cm/s)	6,8 (5,0; 8,0)	26 2	6,1 (5,0; 8,0)	66	7,0 (6,0; 8,6)	14	8,0 (7,0; 9,6)	17	6,0 (5,0; 7,6)	60	8,0 (5,0; 9,0)	10 5
e' Mittelwert (cm/s)	8,0 (6,5; 9,9)	26 2	7,5 (6,5; 9,0)	66	8,7 (8,0; 9,5)	14	10,1 (8,9; 11,8)	17	7,8 (6,1; 9,5)	60	9,1 (7,0; 11,0)	10 5
E/e'	8,0 (6,6; 10,2)	26 2	8,1 (6,6; 10,5)	66	10,3 (7,2; 12,3)	14	6,2 (5,2; 7,2)	17	8,3 (6,9; 9,8)	60	7,3 (6,1; 8,7)	10 5
PA-TDI (ms)	124,7 (111,2; 142,7)	27 3	127,0 (114,2; 144,4)	69	125,6 (122,7; 128,9)	22	113,8 (103,6; 126,0)	17	129,8 (115,4; 143,7)	60	114,5 (102,0; 129,8)	10 5
LAHV (cm/s)	67,4 (52,7; 80,9)	33	66,0 (53,3; 80,2)	17	60,3 (42,5; 80,0)	3	75,0 (60,4; 90,0)	0	69,6 (56,1; 83,6)	9	65,9 (50,3; 80,2)	4
Gesamtzahl der Patienten	475		170		27		25		117		136	

Kontinuierliche Daten sind als Median und 25. sowie 75. Perzentile dargestellt, dichotome Variablen als Absolutwert und % von der Gesamtzahl der Patienten. Unter NAs (not available) ist die Anzahl der fehlenden Daten angegeben. * Bestimmung mit Hilfe der Scheibchensummationsmethode biplan nach Simpson. Abkürzungen: WBST, Wandbewegungsstörungen; SEC, spontaner Echokontrast; IVS, Ventrikelseptumdicke; LV-PW, linksventrikuläre Hinterwand; LVEDD, linksventrikulärer enddiastolischen Durchmesser; LAV, linksatriales Volumen; LAVI, linksatrialer Volumenindex; RAV, rechtsatriales Volumen; RAVI, linksatrialer Volumenindex; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; E, frühe transmitrale Spitzengeschwindigkeit; A, späte transmitrale Spitzengeschwindigkeit; MV-DCT, Dezelerationszeit der Mitralklappe; IVRT, isovolumetrische Relaxationszeit; LVET, linksventrikuläre Ejektionszeit; TRV, Spitzengeschwindigkeit der Trikuspidalregurgitation; e', frühdiastrische passive Mitralanulusgeschwindigkeit; PA-TDI, echokardiographisch ermittelte gesamte atriale Erregungsleitungszeit; LAHV, Entleerungsgeschwindigkeit des linken Vorhofohrs.

Um die echokardiographischen Charakteristika der Patienten zu identifizieren, wurden auch hier alle Studienteilnehmer nach Ätiologie in die Gruppen mit kardioembolischem und nicht-kardioembolischem Schlaganfall eingeteilt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Echokardiographische Charakteristika der Teilnehmer mit kardioembolischem und nicht-kardioembolischem Schlaganfall gemäß TOAST-Klassifikation

Parameter	Schlaganfall-Subtypen nach TOAST-Klassifikation			p-Wert
	Gesamt	1, 3, 5	2a	
regionale WBST (%)	30 (6,2)	22 (5,3)	6 (22,0)	0,0050
SEC im LAA (%)	7 (1,6)	4 (1,0)	3 (12,5)	0,0051
IVS (cm)	1,1 (1,0; 1,3)	1,1 (1,0; 1,3)	1,2 (1,0; 1,3)	0,78
LV-PW-Dicke (cm)	1,0 (0,9; 1,2)	1,0 (0,9; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	0,23
LVEDD (cm)	4,6 (4,2; 5,1)	4,6 (4,2; 5,1)	4,9 (4,4; 5,3)	0,088
LAV* (ml)	52,1 (40,9; 68,6)	51,5 (40,8; 67,6)	63,1 (53,5; 86,8)	0,0037
LAVI (ml/m²)	27,0 (21,6; 34,2)	26,6 (21,5; 34,1)	31,7 (26,4; 43,6)	0,028
RAV (ml)	34,6 (25,3; 46,9)	34,5 (25,1; 46,8)	39,0 (33,7; 54,5)	0,056
RAVI (ml/m ²)	17,2 (13,1; 22,7)	17,1 (13,1; 22,7)	18,4 (16,9; 24,5)	0,15
LVEF (%)	60,0 (55,9; 63,4)	60,0 (55,9; 63,4)	58,5 (53,1; 61,6)	0,088
E (cm/s)	64,9 (53,1; 79,7)	63,9 (52,8; 79,0)	76,9 (61,5; 102,9)	0,018
A (cm/s)	77,9 (64,0; 91,1)	78,0 (64,3; 92,0)	74,3 (60,7; 89,6)	0,72
E/A-Verhältnis	0,8 (0,7; 1,1)	0,8 (0,7; 1,1)	0,9 (0,6; 1,4)	0,49
MV-DCT (ms)	199,2 (163,7; 241,4)	199,6 (164,1; 241,7)	210,2 (159,8; 242,4)	0,97
Zeit der Vorhofkontraktion (ms)	137,0 (120,2; 153,9)	137,0 (121,0; 153,8)	126,5 (110,6; 157,0)	0,47
IVRT (ms)	103,7 (85,0; 130,1)	103,2 (84,9; 129,4)	120,3 (88,7; 144,2)	0,30
LVET (ms)	292,0 (264,1; 317,1)	292,4 (264,7; 317,8)	291,1 (266,2; 311,0)	0,92
TRV (m/s)	2,6 (2,4; 2,8)	2,6 (2,4; 2,8)	2,7 (2,4; 2,8)	0,49

e' lateral (cm/s)	9,2 (7,0; 11,8)	9,0 (7,0; 11,1)	10,2 (8,6; 12,1)	0,34
e' septal (cm/s)	6,8 (5,0; 8,0)	6,2 (5,0; 8,0)	7,0 (6,0; 8,6)	0,31
e' Mittelwert (cm/s)	8,0 (6,5; 9,9)	7,8 (6,5; 9,7)	8,7 (8,0; 9,5)	0,25
E/e'	8,0 (6,6; 10,2)	8,1 (6,6; 10,0)	10,3 (7,2; 12,3)	0,18
PA-TDI (ms)	124,7 (111,2; 142,7)	125,9 (111,6; 143,8)	125,6 (122,7; 128,9)	0,98
LAHV (cm/s)	67,4 (52,7; 80,9)	66,8 (52,5; 80,4)	60,3 (42,5; 80,0)	0,27
Gesamtzahl der Patienten	475	423	27	

Kontinuierliche Daten sind als Median und 25. sowie 75. Perzentile dargestellt, dichotome Variablen als Absolutwert und % von der Gesamtzahl der Patienten. Parameter mit statistisch signifikantem Unterschied sind fett und kursiv markiert. * Bestimmung mit Hilfe der Scheibchensummationsmethode biplan nach Simpson. Abkürzungen: WBST, Wandbewegungsstörungen; SEC, spontaner Echokontrast; IVS, Ventrikelseptumdicke; LV-PW, linksventrikuläre Hinterwand; LVEDD, linksventrikulärer enddiastolischen Durchmesser; LAV, linksatriales Volumen; LAVI, linksatrialer Volumenindex; RAV, rechtsatriales Volumen; RAVI, linksatrialer Volumenindex; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; E, frühe transmitrale Spitzengeschwindigkeit; A, späte transmitrale Spitzengeschwindigkeit; MV-DCT, Dezelerationszeit der Mitralklappe; IVRT, isovolumetrische Relaxationszeit; LVET, linksventrikuläre Ejektionszeit; TRV, Spitzengeschwindigkeit der Trikuspidalregurgitation; e', frühdiastolische passive Mitralanulusgeschwindigkeit; PA-TDI, echokardiographisch ermittelte gesamte atriale Erregungsleitungszeit; LAHV, Entleerungsgeschwindigkeit des linken Vorhofohrs.

Die Analyse zeigt, dass, obwohl es fast keine wesentlichen Abweichungen zwischen den beiden Gruppen gibt, fünf echokardiographischen Parameter einen signifikanten Unterschied aufweisen.

Die Inzidenz der regionalen WBST war statistisch signifikant höher bei den Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall (Gruppe 2a) im Vergleich zu anderen Schlaganfall-Subtypen (22% und 5% entsprechend).

Ebenfalls SEC im LAA wurde statistisch signifikant häufiger in der Gruppe 2a als in anderen Gruppen (12% und 1% entsprechend) beobachtet.

Außerdem wies die Gruppe mit kardioembolischem Schlaganfall signifikant höhere LAV- sowie LAVI-Werte auf als die Gruppe mit nicht-kardioembolischer Genese des zerebralen ischämischen Ereignisses (63,1 ml versus 51,5 ml für LAV und 31,7 ml/m² versus 26,6 ml/m² für LAVI).

Darüber hinaus wurden statistisch deutliche Unterschiede in Gruppe 2a im Vergleich zu den Gruppen 1, 3 und 5 bei dem Parameter E (76,9 cm/s vs. 63,9 cm/s) festgestellt.

Im Rahmen der Suche nach signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen mit kardioembolischem und nicht-kardioembolischem Schlaganfall konnten drei zusätzliche

echokardiographische Parameter identifiziert werden, die grenzwertige p-Werte zwischen 0,05 und 0,1 aufwiesen.

Die statistisch signifikante Differenz für den LVEDD betrug 0,088 mit Werten von 4,9 cm in Gruppe 2a und 4,6 cm in den Gruppen 1, 3 und 5 sowie im Durchschnitt.

Die statistische Signifikanz der festgestellten Unterschiede für das RAV war mit einem Wert von 0,056 nahezu zuverlässig gegeben. Der Mittelwert in Gruppe 2a betrug 39,0 ml, während in den Gruppen 1, 3 und 5 ein Durchschnittswert von 34,5 ml ermittelt wurde. Der Gesamtdurchschnitt aller Gruppen lag bei 34,6 ml.

Der p-Wert der LVEF wies mit 0,088 eine ähnliche Tendenz auf. Dabei wurde in der Gruppe mit kardioembolischem Schlaganfall ein Wert von 58,5 % und in der Vergleichsgruppe von 60 % ermittelt. Der Durchschnitt aller Werte lag bei 60 %.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung legen nahe, dass eine systematische Auswertung echokardiographischer Parameter bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall dazu beitragen kann, nach Ausschluss von Patienten mit PFO auf eine kardioembolische oder nicht-kardioembolische Ätiologie zu schließen. Dies ist insbesondere von Bedeutung bei Patienten, bei denen die Ursache eines zerebralen ischämischen Ereignisses ungeklärt ist. Dies betrifft sowohl die erfolgreiche Behandlung als auch die angemessene Primär- und Sekundärprävention.

Die Ähnlichkeit der echokardiographischen Parameter bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall bestätigt die Annahme, dass es sich bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen um eine Systemerkrankung mit gemeinsam zugrundeliegenden Risikofaktoren wie Hypertonie, Rauchen, Adipositas, Dyslipidämie und ungesundem Lebensstil handelt. Daraus lässt sich schließen, dass Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall ein hohes kardiovaskuläres Risiko haben, mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von Veränderungen der Herzstruktur und/oder -funktion, die möglicherweise nicht bekannt sind.

Aufgrund signifikanter Unterschiede in den echokardiographischen Charakteristika im Vergleich zu Patienten mit anderen Ursachen für zerebrale ischämische Ereignisse in Gruppe 2a bestand das Interesse, Parameter zu identifizieren, die signifikant mit einem hohen Risiko für eine Kardioembolie assoziiert sind.

4.3.1.1. Kardiale Struktur und kardioembolischer Schlaganfall

Die logistische Regression der strukturellen echokardiographischen Charakteristika bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall ist in Tabelle 7 dargestellt. Es konnten keine

wesentlichen Assoziationen von kardialen Strukturen mit kardioembolischem Schlaganfall festgestellt werden. Allerdings wiesen die LV-PW-Dicke und die LAVI grenzwertige statistische Signifikanz auf (p-Wert von 0,079 und von 0,098 entsprechend). Es ist denkbar, dass sich bei einer größeren Anzahl von Patienten in Gruppe 2a ein signifikanterer Trend gezeigt hätte.

Tabelle 7: Die logistische Regression der kardialen Strukturen bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall gemäß TOAST-Klassifikation

Parameter	OR	Konfidenzintervall 95%		p-Wert
		niedrig	hoch	
IVS	1,31	0,17	10,42	0,796
LV-PW-Dicke	6,45	0,81	51,60	0,079
LAV*	1,01	0,99	1,03	0,163
LAVI	3,62	0,79	16,58	0,098
RAV	1,73	0,47	6,29	0,405
RAVI	1,91	0,55	6,66	0,308

OR – Odds-Ratio (Chancenverhältnis). Parameter mit statistisch signifikantem Unterschied sind fett und kursiv markiert. * Bestimmung mit Hilfe der Scheibchensummationsmethode biplan nach Simpson. Abkürzungen: IVS, Ventrikelseptumdicke; LV-PW, linksventrikuläre Hinterwand; LAV, linksatriales Volumen; LAVI, linksatrialer Volumenindex; RAV, rechtsatriales Volumen; RAVI, linksatrialer Volumenindex.

4.3.1.2. Kardiale Funktion und kardioembolischer Schlaganfall

Die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse der echokardiographischen Parameter der Herzfunktion bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall sind in Tabelle 8 dargestellt.

Die LVEF stellte sich als einziger echokardiographischer Parameter dar, der zuverlässig mit einem kardioembolischen Schlaganfall assoziiert. Das E/A-Verhältnis erreichte mit einem Wert von 0,104 nahezu das Signifikanzniveau. Alle übrigen Parameter wiesen keine signifikante Korrelation auf.

Tabelle 8: Die logistische Regression der kardialen Funktionen bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall gemäß TOAST-Klassifikation

Parameter	OR	Konfidenzintervall 95%		p-Wert
		niedrig	hoch	
LVEDD	1,45	0,05	40,83	0,828
LVEF	0,95	0,90	1,00	0,046
E	2,74	0,48	15,57	0,255
A	1,00	0,98	1,03	0,761
E/A-Verhältnis	1,99	0,87	4,55	0,104
MV-DCT	1,00	0,99	1,01	0,748
Zeit der Vorhofkontraktion	1,00	0,98	1,02	0,955

Parameter	OR	Konfidenzintervall 95%		p-Wert
		niedrig	hoch	
IVRT	1,01	0,99	1,03	0,247
LVET	1,00	0,99	1,00	0,588
TRV	1,61	0,47	5,57	0,446
e' lateral	0,95	0,73	1,24	0,716
e' septal	0,94	0,63	1,41	0,766
e' Mittelwert	0,93	0,65	1,33	0,700
E/e'	3,01	0,22	41,04	0,405
PA-TDI	1,02	0,98	1,06	0,363
LAHV	0,99	0,97	1,02	0,674

OR – Odds-Ratio (Chancenverhältnis). Parameter mit statistisch signifikantem Unterschied sind fett und kursiv markiert. Abkürzungen: LVEDD, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; E, frühe transmitrale Spitzengeschwindigkeit; A, späte transmitrale Spitzengeschwindigkeit; MV-DCT, Dezelerationszeit der Mitralklappe; IVRT, isovolumetrische Relaxationszeit; LVET, linksventrikuläre Ejektionszeit; TRV, Spitzengeschwindigkeit der Trikuspidalregurgitation; e', frühdiastolische passive Mitralannulusgeschwindigkeit; PA-TDI, echokardiographisch ermittelte gesamte atriale Erregungsleitungszeit; LAHV, Entleerungsgeschwindigkeit des linken Vorhofs.

4.3.1.3. Echokardiographische Charakteristika der Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall und klassische Risikofaktoren

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um die potenzielle Vorhersagekraft spezifischer echokardiographischer Parameter bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall zu bestimmen. Dabei wurden die klassischen Risikofaktoren in Form von Alter, Geschlecht, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, ischämischer Herzkrankheit, zerebralen ischämischen Ereignissen in der Vergangenheit und VHF berücksichtigt.

Abbildung 1 zeigt die logische Regression der Herzstruktur bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die sekundär nach den klassischen Risikofaktoren analysiert wurden.

Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen sämtlichen echokardiographisch erfassten anatomischen Parametern (IVS, LV-PW-Dicke, LAV, LAVI, RAV, RAVI) des Herzens und Vorhofflimmer als Risikofaktor feststellen. Diese Tatsache ist seit vielen Jahren bekannt und wurde in zahlreichen Studien bereits belegt.

Des Weiteren konnte eine grenzwertige Korrelation zwischen den Parametern IVS, LV-PW-Dicke und LAVI sowie dem Alter festgestellt werden, wobei ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,1 ermittelt wurde.

Zudem wies die LV-PW-Dicke sowie RAV eine ähnliche Beziehung zu Diabetes mellitus mit p-Wert von 0,085 und 0,091 entsprechend auf.

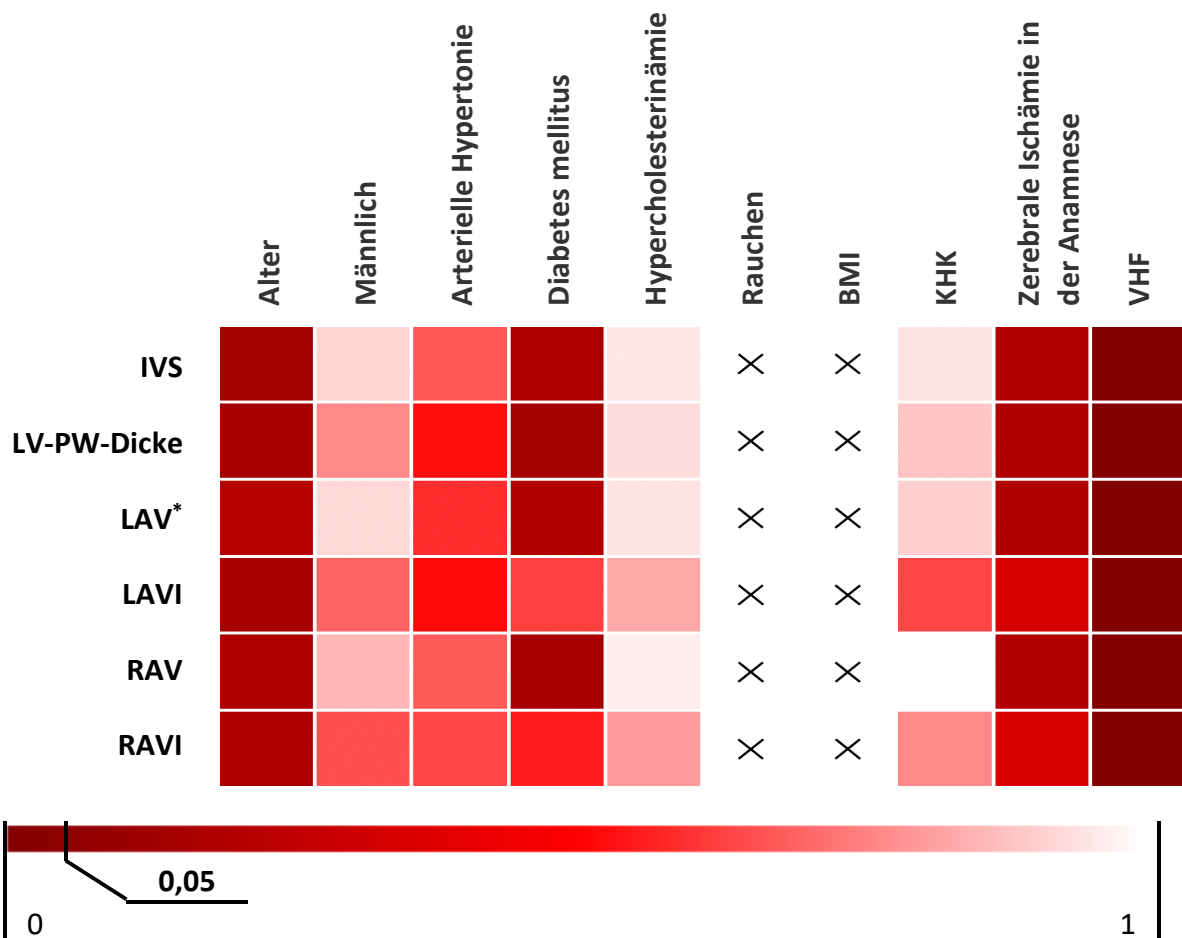


Abbildung 1: Die logistische Regression der kardialen Strukturen bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall gemäß TOAST-Klassifikation sekundär stratifiziert anhand klassischer Risikofaktoren

Die Intensität der Farbe entspricht der Größe des p -Werts. * Bestimmung mit Hilfe der Scheibchensummationsmethode biplan nach Simpson; x bei fehlenden Daten ist die Analyse nicht möglich. Abkürzungen: IVS, Ventrikelseptumdicke; LV-PW, linksventrikuläre Hinterwand; LAV, linksatriales Volumen; LAVI, linksatrialer Volumenindex; RAV, rechtsatriales Volumen; RAVI, linksatrialer Volumenindex.

Zusammenfassend konnte in der Regressionsanalyse keine neue statistisch signifikante Korrelation zwischen den echokardiographischen Strukturparametern des Herzens und dem ischämischen bzw. kardioembolischem Schlaganfall gefunden werden. Die bereits bekannte Assoziation zwischen kardialer Morphologie und VHF wurde jedoch reproduziert, was bestätigt, dass die in die Studie eingeschlossene Kohorte die Gesamtbevölkerung gut präsentiert.

Die Abbildung 2 zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalyse bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall nach Herzfunktion mit sekundärer Stratifizierung im Hinblick auf klassische Risikofaktoren.

Auch bei kardialer Funktion konnte eine signifikante Korrelation zwischen allen untersuchten echokardiographischen Parametern und VHF nachgewiesen bzw. erneut bestätigt werden. Des Weiteren konnte eine wesentliche Abhängigkeit der PA-TDI von arterieller Hypertonie sowie ischämischer Herzkrankheit festgestellt werden.

Die e' lateral, e' septal, e' Mittelwert und E/e' bei Patienten mit arterieller Hypertonie erreichten mit p-Werten von 0,055, 0,057, 0,054 sowie 0,053 nahezu die Grenze der Zuverlässigkeit. Die genannten Parameter wurden lediglich bei Teilnehmern des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf bestimmt, eine höhere Kohortenstärke hätte möglicherweise zu einer statistischen Signifikanz geführt.

Das E/A-Verhältnis wies bei Patienten mit Diabetes mellitus einen ähnlichen Trend mit einem p-Wert von 0,053 auf. Darüber hinaus ergab sich bei diesem Risikofaktor in sekundärer Stratifizierung mit LVEDD, LVEF, E, A und MV-DCT einen grenzwertigen p-Wert zwischen 0,05 und 0,1.

Auch das Alter als klassischer Risikofaktor erreichte in der logistischen Regression mit MV-DCT und TRV die marginale Signifikanz.

Die LVEF stellt folglich einen verlässlichen Indikator für einen kardioembolischen Schlaganfall dar. Ihr Einsatz ermöglicht nicht nur eine Optimierung der Primär- und Sekundärprävention, sondern auch die Klärung der Ätiologie eines Insultes, insbesondere bei initial kryptogener Genese.

Die Verbindung zwischen funktionellen echokardiographischen Parametern und Risikofaktoren, die bei der sekundären Stratifizierung ermittelt werden, können dazu beitragen, das Profil eines Patienten mit hohem Risiko für ein zerebrales ischämisches Ereignis zu vervollständigen.

Die nachgewiesene Korrelation der Veränderungen in kardialer Funktion mit VHF bestätigt die Ähnlichkeit der in die Studie einbezogenen Kohorte mit der Gesamtbevölkerung, da diese bereits mehrfach durch die großen Studien belegt wurde.

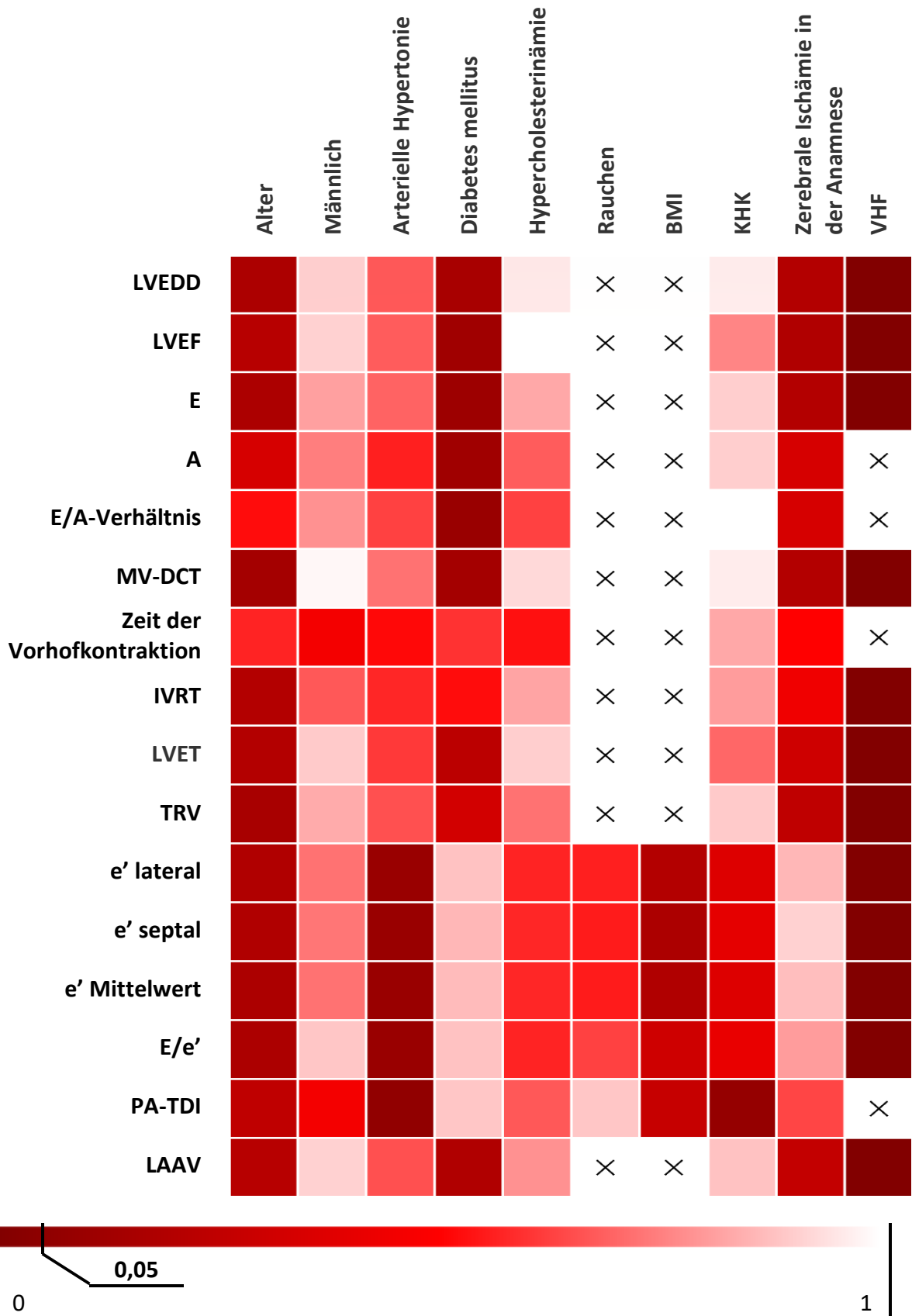


Abbildung 2: Die logistische Regression der kardialen Funktion bei Patienten mit kardiembolischem Schlaganfall gemäß TOAST-Klassifikation sekundär stratifiziert anhand klassischer Risikofaktoren

Die Intensität der Farbe entspricht der Größe des p-Werts. × bei fehlenden Daten ist die Analyse nicht möglich. Abkürzungen: LVEDD, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; E, frühe transmitrale Spitzengeschwindigkeit; A, späte transmitrale Spitzengeschwindigkeit; MV-DCT, Dezelerationszeit der Mitralklappe; IVRT, isovolumetrische Relaxationszeit; LVET, linksventrikuläre Ejektionszeit; TRV, Spitzengeschwindigkeit der Trikuspidalregurgitation; e', frühdiaastolische passive Mitralanulusgeschwindigkeit; PA-TDI, echokardiographisch ermittelte gesamte atriale Erregungsleitungszeit; LAAV, Entleerungsgeschwindigkeit des linken Vorhofohrs.

5. Diskussion

5.1. Allgemeines

Der ischämische Schlaganfall ist in fast allen Ländern eine der Hauptursachen für Mortalität und Behinderung in der Bevölkerung (Collaborators, 2021). Die unmittelbaren und langfristigen Ergebnisse der Schlaganfallbehandlung hängen von der rechtzeitigen und angemessenen Behandlung ab. Aus diesem Grund stehen Schlaganfallprävention, -diagnose und -behandlung weltweit im Fokus von Ärzten und Forschern.

Etwa 25% der ischämischen Schlaganfälle sind kardioembolischer Natur, hauptsächlich aufgrund von VHF, in selteneren Fällen aufgrund von Endokarditis und Herztumoren (Yan et al., 2017).

In den aktuellen internationalen Leitlinien wird die Echokardiographie in ausgewählten Fällen als Standarduntersuchung nach Schlaganfall empfohlen (European Stroke Organisation Executive & Committee, 2008; Powers et al., 2019), eine routinemäßige TTE bei allen Patienten mit zerebralen ischämischen Ereignissen wird jedoch noch diskutiert.

Das Vorliegen gemeinsamer Risikofaktoren für ischämischen Schlaganfall, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz erlaubt es, diese zu einer systemischen Gefäßerkrankung zusammenzufassen. In diesem Fall könnte kardiale Bildgebung, insbesondere die Echokardiographie nicht nur die Klärung der Ätiologie des Schlaganfalls, sondern auch die Identifizierung begleitender Herzerkrankungen beitragen (Camen et al., 2020).

Die vorliegende multizentrische prospektive Beobachtungsstudie klärte die echokardiographischen Charakteristika von Patienten mit ischämischem Schlaganfall. Darüber hinaus konnten strukturelle und funktionelle kardiale Eigenschaften mit klassischen Risikofaktoren für systemische Gefäßerkrankungen korreliert und ein Profil von Hochrisikopatienten für ischämische Ereignisse formuliert werden.

Eine initial durchgeführte Analyse der echokardiographischen Charakteristika ergab, dass Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall signifikant häufiger eine regionale WBST aufwiesen. Diese Korrelation ist nicht überraschend, da Wandbewegungsanomalien, insbesondere fortgeschrittene, eine Emboliequelle darstellen (Kamran et al., 2020). Zudem wird das Vorliegen von VHF als häufigste Emboliequelle durch eine WBST begleitet (Mawatari et al., 1988).

In der vorgestellten Studie wurde auch festgestellt, dass SEC im LAA bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall deutlich häufiger auftritt als bei anderen Subtypen zerebraler ischämischer Ereignisse. Es wird vermutet, dass dieses Phänomen mit der Blutstauung im LA

zusammenhängt (Ozeren et al., 1997). Darüber hinaus ist SEC mit erhöhten Fibrinogenwerten, Hämatokrit und Blutviskosität assoziiert, die alle zur Thromboembolie beitragen (Black & Stewart, 1993). D. Y. Leung und Kollegen führten eine Untersuchung durch, welche die direkten Auswirkungen von SEC in LA auf die Inzidenz nachfolgender Schlaganfälle bzw. embolischer Ereignisse und auf das Überleben bei Patienten mit nichtvalvulärem VHF analysierte. Dabei konnte festgestellt werden, dass diese Kohorte signifikant häufiger akute embolische Ereignisse erlitt und eine signifikant schlechtere Überlebensrate aufwies (Leung et al., 1994).

Die Annahme, dass eine Korrelation zwischen der IVS- und LV-PW-Dicke und kardioembolischen Schlaganfällen besteht, konnte in der Patientengruppe der CONTEST-Studie nicht bestätigt werden. In der Arbeit von M. R. Di Tullio konnte jedoch eine signifikante Korrelation zwischen LV-Wandhypertrophie und ischämischem Schlaganfall in sämtlichen Alters-, Geschlechts- und rassistisch-ethnischen Untergruppen nachgewiesen werden (Di Tullio et al., 2003). In der Arbeit von M. S. Hassan und Mitarbeitern wurde festgestellt, dass die Mehrheit der Patienten mit ischämischem Schlaganfall echokardiographische Anomalien, einschließlich einer LV-Wandhypertrophie, aufwies, während der kardioembolische Subtyp relativ selten war (Hassan et al., 2023).

Die LVEDD-Werte erreichten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit kardioembolischen und der Gruppe mit nicht-kardioembolischen Schlaganfällen, waren aber mit einem p-Wert von 0,088 grenzwertig. Die Studie von H. Wang und Kollegen untersuchte zwar primär den Zusammenhang zwischen dem Hirnnatriuretischen Peptid und thromboembolischen Ereignissen bei älteren Patienten mit nicht-valvulärem VHF, stellte aber fest, dass Patienten mit höheren LVEDD-Werten signifikant häufiger thromboembolische und atherosklerotische Ereignisse hatten, darunter ischämische Schlaganfälle, Myokardinfarkte und systemische Embolien (H. Wang et al., 2024). In einer anderen Studie des gleichen Kollegen wurde festgestellt, dass die LVEDD auch mit einem schweren SEC korreliert, die wiederum mit einem höheren langfristigen ischämischen Risiko assoziiert ist. Dieser echokardiographische Parameter hat somit das Potential, ischämische Ereignisse vorherzusagen und sollte weiter untersucht werden (Wang et al., 2023).

Des Weiteren konnte eine signifikant höhere Prävalenz einer veränderten linken Vorhofanatomie (LAV und LAVI) bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall festgestellt werden. In einer Studie von A. Setouhi und Kollegen wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet (Setouhi et al., 2024). Allerdings wurde festgestellt, dass die LA-Reservoir-Funktion eine

höhere Sensitivität und Spezifität gegenüber LAV und LAVI aufweist. Da die LA-Reservoir-Funktion in der CONTEST-Studie nicht gemessen wurde, ist die Aussage zur Reproduzierbarkeit nicht möglich.

Der Zusammenhang zwischen dem Umbau der LA und ungünstigen ischämischen Ereignissen ist seit langem bewiesen und wird jährlich durch neue Daten ergänzt. Demgegenüber ist der Einfluss der RA-Anatomie auf das Auftreten von Schlaganfällen noch nicht ausreichend untersucht worden. In der Studie von O. P. Brezinov wurde die Fraktion unreifer Thrombozyten sowie Faktoren, die mit Entzündung, Thrombose und Thrombozytenreaktivität assoziiert sind, zwischen dem linken und rechten Vorhof bei Patienten mit VHF verglichen (Brezinov et al., 2021). Im Rahmen der Studie konnten höhere Marker für Thrombogenität (P- und E-Selektin, unreife Thrombozytenfraktion und -anzahl) bei RA nachgewiesen werden, insbesondere bei Teilnehmern mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 oder mehr Punkten. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die RA generell als Emboliequelle fungieren kann. In der Studie von K. Y. Ko und seinem Team wurde die prognostische Relevanz eines RA-Anstiegs bei Patienten mit nichtvalvulärem VHF untersucht (Ko et al., 2022). Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass ein vergrößertes RA, insbesondere vergrößerte RAVI, mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz, eines Schlaganfalls, einer systemischen Embolie sowie eines Todes aus jeglicher Ursache assoziiert ist. Im Rahmen der CONTEST-Studie konnte für den RAV beim Vergleich von Patienten mit kardioembolischem und nicht kardioembolischem Schlaganfall kein glaubwürdiges Intervall ermittelt werden. Der p-Wert lag jedoch mit 0,056 sehr nah am Signifikanzniveau. Diese erlaubt die echokardiographischen Merkmale des rechten Vorhofs als vielversprechende Parameter zur Untersuchung der Beziehung zu den Subtypen ischämischer Schlaganfälle zu nennen.

Die LVEF gehört zu den besten untersuchten Prädiktoren sowohl für systemische als auch für zerebrale ischämische Ereignisse. In der Kohorte der CONTEST-Studie lag dieser echokardiographischen Parameter mit dem Signifikanzniveau zwischen Gruppen mit kardioembolischem und nicht-kardioembolischem Schlaganfall bei p-Wert von 0,088 und somit blieb grenzwertig. In den Studien konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer verminderten Herzfunktion und der Sterblichkeit nach einem ischämischen Schlaganfall nachgewiesen werden. In einer Arbeit von N. Wei und Kollegen wurde festgestellt, dass Patienten mit einer reduzierten LVEF von weniger als 60 % eine niedrigere 1-Jahres-Überlebensrate nach einem akuten ischämischen Schlaganfall aufweisen (Wei et al., 2023).

Zudem kann eine LVEF zwischen 50 und 60 % als Indikator für eine ungünstige Überlebensprognose herangezogen werden. Die Studie von Hosseini Farahabadi mit einer größeren Patientenkohorte ergab, dass das Risiko eines kardioembolischen Schlaganfalls bei Probanden mit mäßig reduzierter und bei Teilnehmern mit stark reduzierter Ejektionsfraktion um das 2-Fache und um das 8,8-Fache erhöht war (Hosseini Farahabadi et al., 2021). Es ist anzunehmen, dass die größere Stichprobe eine zuverlässigere Erkennung von Mustern zwischen diesem echokardiographischen Parameter und zerebralen ischämischen Ereignissen ermöglichte.

Des Weiteren erfolgt eine aktive Untersuchung der Parameter der linksventrikulären diastolischen Funktion hinsichtlich ihres diagnostischen Werts bei ischämischen Insulten. Y. Kim und Kollegen untersuchten eine Vielzahl von echokardiographischen Parametern, darunter auch E, A, E/A-Verhältnis und MV-DCT (Kim et al., 2016). Insgesamt wurden 1878 Probanden mit akuten ischämischen Ereignissen eingeschlossen, die anschließend in Gruppen mit kardioembolischem und nicht kardioembolischem Schlaganfall eingeteilt wurden. Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass ein E/A-Verhältnis von gleich oder größer als 1,5 mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer kardialen Embolie assoziiert ist. Eine Analyse derselben Parameter in der CONTEST-Studie bei ähnlichen Patientengruppen ergab, dass lediglich der E-Score eine signifikante Korrelation mit dem kardioembolischen Schlaganfall aufweist. Dies lag vor allem an der Anzahl der in die Studie einbezogenen Patienten und ihren individuellen Merkmalen, insbesondere Alter und Komorbiditäten.

Die Vorhofkontraktionszeit unterschied sich kaum zwischen kardioembolischen und nicht-kardioembolischen Schlaganfallgruppen. In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse zeigten Y. Hoshi und Kollegen, dass Alter, Antiarrhythmikaeinsatz und Vorhofkontraktionszeit bei Patienten mit VHF unabhängig mit einem kardioembolischen Schlaganfall assoziiert sind und zudem eine zuverlässigere Korrelation aufweisen als beispielsweise die LA-Größe (Hoshi et al., 2014).

Der IVRT-Wert wies auch in den verschiedenen Subgruppen des akuten ischämischen Schlaganfalls nach TOAST-Klassifikation keine signifikanten Unterschiede auf. Im Rahmen der Recherche konnten keine weiteren Studien mit einem ähnlichen Design identifiziert werden. Jedoch in der Arbeit von P. Gasiorek und Kollegen wurde festgestellt, dass der IVRT-Parameter bei Patienten mit embolischem Schlaganfall unklarer Ätiologie signifikant höher war als bei Probanden aus der Kontrollgruppe mit einem ähnlichen Risikoprofil, jedoch ohne akute ischämische Schlaganfallanamnese (Gasiorek et al., 2019).

Im Rahmen der CONTEST-Studie konnte keine signifikante Korrelation zwischen Teilnehmern mit kardioembolischem und nicht-kardioembolischem Schlaganfall hinsichtlich des LVET-Parameters festgestellt werden. Auch in anderen Forschungsbereichen findet der Parameter als Prädiktor für verschiedene Subtypen des ischämischen Schlaganfalls bislang wenig Beachtung. Unter der Prämisse einer systemischen Betrachtung kardialer und vaskulärer Erkrankungen lässt sich ableiten, dass der LVET ein unabhängiger Prädiktor für Herzinsuffizienzereignisse in der Allgemeinbevölkerung ist (Biering-Sorensen et al., 2018). Die Integration des LVET in die bereits etablierten Risikovorhersagemodelle erlaubt die Generierung zusätzlicher prognostischer Informationen bezüglich des Risikos einer zukünftigen Herzinsuffizienz und des Todes. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Herzinsuffizienz eine Ursache für kardiale Embolien darstellt, können die Ergebnisse dieser Studie am ehesten auf Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall übertragen werden.

Die TRV wies auch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientengruppen mit verschiedenen Schlaganfall-Subtypen, klassifiziert gemäß TOAST, auf. Die Datenlage zu diesem Thema ist ebenfalls eher begrenzt. Der echokardiographische Parameter findet in erster Linie als Prädiktor für die kardiale Prognose die Anwendung. In einer Studie von T. Wang und Kollegen wurde der Zusammenhang zwischen TRV und 1-Jahres-Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz bei Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion untersucht. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Teilnehmer mit hohen TRV-Werten signifikant häufiger wegen dekompensierter Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden als eine Kohorte mit normalen Werten. Der Zusammenhang war insbesondere bei Patienten im Alter von 80 Jahren, bei Männern sowie bei arterieller Hypertonie signifikant. In Anbetracht der Tatsache, dass Herzinsuffizienz eine Ursache für kardioembolische Insulte ist, ist eine weitere Untersuchung der TRV bei Schlaganfallpatienten wahrscheinlich relevant (T. Wang et al., 2024).

Die kardiale diastolische Dysfunktion, wie sie sich in e' und dem E/e' -Verhältnis widerspiegelt, hat sich seit langem als vielversprechender Prädiktor sowohl für kardiale als auch zerebrale und systemische ischämische Ereignisse und deren weitere Prognose für Patienten erwiesen. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie untersuchten H. K. Park und Kollegen 2827 Fälle von ischämischem Schlaganfall, bei denen innerhalb eines Monats nach dem ischämischen Ereignis eine echokardiographische Beurteilung der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion durchgeführt wurde. Das Risiko für eine funktionelle Abhängigkeit oder den Tod innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten sowie das Risiko für das Auftreten neuer vaskulärer Ereignisse innerhalb eines Zeitraums von einem Jahr war bei Patienten mit einem

E/e'-Verhältnis von 15 oder mehr erhöht. Auch in Untergruppen mit normaler Ejektionsfraktion und Sinusrhythmus konnte ein ähnlicher Trend beobachtet werden (Park et al., 2016). In ihrer Untersuchung zur Erklärung der Ursachen des kryptogenen ischämischen Schlaganfalls fokussierten sich J. Y. Seo und Mitarbeiter auf das Potenzial der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion (Seo et al., 2014). In Abhängigkeit von den Werten von e' , E/A und E/e' sowie MV-DCT bei der TTE erfolgte eine Differenzierung zwischen normaler linksventrikulärer diastolischer Funktion, abnormaler Entspannung (Schweregrad I), pseudonormaler und restriktiver diastolischer Füllung (Schweregrad II bzw. III). Eine schwere Dysfunktion wurde automatisch als Schweregrad III eingestuft. Es konnte festgestellt werden, dass der Schweregrad der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und Schlaganfall mit VHF keine signifikanten Unterschiede aufwies. Bei Teilnehmern ohne VHF hingegen war er signifikant höher. Des Weiteren konnte in der Kohorte mit kryptogenem Schlaganfall, bei der die Bildgebung eine Kardioembolie vortäuschte, ein höherer Grad an linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion festgestellt werden. Die Schweregrade II und III waren darüber hinaus unabhängig voneinander mit einem Schlaganfall bei VHF assoziiert. Somit lässt sich ableiten, dass eine schwere linksventrikuläre Dysfunktion als Prädiktor für einen kardioembolischen Schlaganfall vor dem Hintergrund von VHF fungieren könnte. Das Fehlen signifikanter Unterschiede zwischen dieser Kohorte und Patienten mit kryptogenem Schlaganfall könnte auf die kardioembolische Natur des Schlaganfalls hindeuten, die jedoch noch entschlüsselt werden muss. In der CONTEST-Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Subtypen des akuten ischämischen Schlaganfalls und den Parametern e' und E/e' festgestellt werden. Dies könnte jedoch auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen sein, da e' nur bei Teilnehmern gemessen wurde, die in die Studie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf aufgenommen wurden.

In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass PA-TDI ein verlässlicher Indikator für VHF ist. Daher kann PA-TDI auch als Indikator für einen kardioembolischen Schlaganfall sowie zur Klärung der Ursache eines akuten ischämischen Ereignisses herangezogen werden. In einer groß angelegten Kohortenstudie analysierte M. Leung mit Kollegen die Inzidenz zukünftiger ischämischer Schlaganfälle bei einer großen Gruppe von Patienten mit erstmals diagnostiziertem VHF (Leung et al., 2018). Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 7,9 Jahre. Die Belastung des linken Vorhofs sowie der PA-TDI wiesen eine unabhängige Assoziation mit dem Risiko eines kardioembolischen Schlaganfalls auf und ermöglichten eine zusätzliche Risikostratifizierung nach der initialen Berechnung der CHA₂DS₂-VASc-Score-

Punkte. In einer weiteren Studie definierten A. J. T. Sieweke und Mitarbeiter neue echokardiographische Parameter zur Vorhersage von VHF bei Patienten mit initial kryptogenem Schlaganfall (Sieweke et al., 2020). Eine multivariate Cox-Regressionsanalyse identifizierte den PA-TDI-Parameter als unabhängigen Prädiktor für VHF. Darüber hinaus konnte der Parameter das Vorhandensein oder Fehlen von VHF innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Langzeit-EKG-Überwachung bei Patienten mit akutem zerebralem ischämischen Ereignis mit zunächst unbekannter Ätiologie mit hoher Genauigkeit vorhersagen. In den Patientengruppen mit kardioembolischen und nicht-kardioembolischen Schlaganfällen der CONTEST-Studie konnten keine signifikanten Unterschiede in den PA-TDI-Parametern nachgewiesen werden. Dies ist vermutlich auf die geringe Stichprobe von Patienten, bei denen dieser Parameter bestimmt wurde, zurückzuführen.

Der LAAV-Parameter wurde bereits umfassend als Prädiktor für VHF untersucht, insbesondere bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall mit zunächst unbekannter Ätiologie. Aus diesem Grund hat die Arbeitsgruppe um J. M. Farinha eine retrospektive Auswertung des LAAV bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall vorgenommen, bei denen innerhalb der ersten 30 Tage nach dem akuten Ereignis eine TEE durchgeführt wurde (Farinha et al., 2019). Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten von VHF. Zusätzlich wurden kombinierte Ergebnisse mit Tod oder einem neuen ischämischen zerebralen Ereignis ausgewertet. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass der LAAV-Parameter unabhängig mit dem Auftreten von VHF assoziiert ist. Zudem, die Patienten mit einem Wert von 46,5 cm/s oder weniger wiesen ein schlechteres Überleben auf, auch ohne die Endpunkte der Studie zu erreichen. Aufgrund der evidenten Korrelation zwischen LAAV und VHF kann der LAAV-Parameter als indirekter Prädiktor für einen kardioembolischen Insult betrachtet werden. In der CONTEST-Studie konnte das Ergebnis nicht reproduziert werden, was auf die im entsprechenden Abschnitt erwähnten Limitationen zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse der CONTEST-Studie weisen im Vergleich zu denen anderer Forscher auf demselben Gebiet sowohl Ähnlichkeiten als auch neue Tendenzen auf, die ein vielversprechendes Potenzial für weitere Studien zur Optimierung der Diagnose und Prävention des ischämischen Schlaganfalls bieten. Das Fehlen von Unterschieden in den echokardiographischen Merkmalen von Patienten mit verschiedenen Subtypen des ischämischen Schlaganfalls gemäß der TOEFL-Klassifikation stützt die Hypothese, dass Herz- und Gefäßerkrankungen angesichts der Überschneidung von Risikofaktoren als systemisch betrachtet werden sollten.

5.1.1. Echokardiographische Charakteristika der Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall

Die kardiale Struktur und Funktion spielen eine zentrale Rolle bei der Entstehung von kardioembolischen Schlaganfällen, da Veränderungen der Herzstrukturen als potenzielle Quellen für Embolien fungieren können. Diese Studie hat gezeigt, dass Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall im Vergleich zu Patienten mit nicht-kardioembolischem Schlaganfall häufig bestimmte echokardiographische Merkmale aufweisen, die auf eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine kardioembolische Ätiologie hindeuten. Insbesondere wurden bei diesen Patienten häufig regionale WBST und SEC im LAA nachgewiesen. Zudem zeigte sich eine signifikante Vergrößerung des linken Vorhofs sowie eine höhere frühe transmitrale Spitzengeschwindigkeit.

In der logistischen Regressionsanalyse wurde festgestellt, dass unter den untersuchten Parametern die LVEF der einzige Parameter war, der nach Adjustierung für potenzielle Störfaktoren weiterhin in einer inversen Beziehung zu einem kardioembolischen Schlaganfall stand. Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden der Arbeitsgruppen von M. C. Johansen und M. Hosseini Farahabadi, die in ihren Studien ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen der LVEF und dem Risiko eines kardioembolischen Schlaganfalls fanden (Hosseini Farahabadi et al., 2021; Johansen et al., 2019).

Es ist jedoch zu beachten, dass in den genannten Studien von Johansen et al. und Hosseini Farahabadi et al. zusätzliche Informationen zu den echokardiographischen Parametern bereitgestellt wurden, die möglicherweise eine tiefere Einsicht in die zugrunde liegenden Mechanismen der kardioembolischen Ätiologie ermöglichten.

So zeigten Johansen und Kollegen, dass neben dem LVEF auch der systolische Durchmesser des linken Vorhofs und die höhere frühe transmitrale Spitzengeschwindigkeit mit einem kardioembolischen Schlaganfall assoziiert waren (Johansen et al., 2019); bei Patienten aus der CONTEST-Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Dies könnte auf die unterschiedliche Studienpopulation zurückzuführen sein, da die Kollegen mehr Patienten in der Gruppe mit kardioembolischem Schlaganfall hatten, außerdem wurden Patienten mit VHF in dieser Studie ausgeschlossen. Dies führte wahrscheinlich zu einer anderen Verteilung von Risikofaktoren und echokardiografischen Merkmalen in den verglichenen Patientengruppen.

Farahabadi et al. fanden zudem einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen linksatrialer Dilatation und LVEF-Reduktion mit kardioembolischen Schlaganfällen (Hosseini Farahabadi et al., 2021). In der Patientenkohorte der CONTEST-Studie konnte kein solcher Zusammenhang festgestellt werden, was wahrscheinlich auch auf die unterschiedliche Studienpopulation und die daraus resultierende unterschiedliche Verteilung der Risikofaktoren und echokardiographischen Parameter zurückzuführen ist.

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass eine gründliche Echokardiographie eine wertvolle Rolle bei der Identifizierung von Patienten mit kardioembolischen Schlaganfällen spielen kann. Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung von echokardiographischen Parametern als potenzielle prädiktive Marker für die Schlaganfallätiologie. Besonders die LVEF hat sich als relevanter Faktor bei der Unterscheidung von kardioembolischen und nicht-kardioembolischen Schlaganfällen herausgestellt.

5.1.2. Echokardiographische Charakteristika der Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall und klassische Risikofaktoren

In der vorliegenden Studie wurde nicht nur die potenzielle Vorhersagekraft spezifischer echokardiographischer Parameter für kardioembolischen Schlaganfall untersucht, sondern auch eine sekundäre Stratifizierung auf klassische Risikofaktoren durchgeführt. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen strukturellen wie IVS, LV-PW-Dicke, LAV, LAVI, RAV, RAVI sowie funktionalen wie LVEDD, LVEF, E, MV-DCT, IVRT, LVET, TRV, e', PA-TDI echokardiographischen Parametern und VHF bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall festgestellt werden. Diese Ergebnisse entstehen, a.e., durch bekannter Herzbau unter VHF und betonen weiterhin, dass dieser Risikofaktor von größter Bedeutung ist (Loring et al., 2024; Wozakowska-Kaplon, 2005). Die enge Abhängigkeit des PA-TDI von arterieller Hypertonie und ischämischer Herzkrankheit in Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall ist ein relativ neues Ergebnis, das den Zusammenhang zwischen diesen kardiovaskulären Risikofaktoren und Schlaganfällen weiter unterstützt.

Es liegen nur wenige Studien vor, die die wechselseitige Korrelation zwischen echokardiographischen Parametern und klassischen Risikofaktoren bei Patienten mit Schlaganfall untersuchen. Diese Studien weisen in der Regel keine sekundäre Korrelation, sondern lediglich eine direkte auf.

In einer Studie untersuchten L. I. Ondze-Kafata und Kollegen kardiovaskuläre Risikofaktoren und echokardiographische Veränderungen bei Patienten mit zerebralen ischämischen

Ereignissen (Ondze-Kafata et al., 2014). Die Studie umfasste 83 Patienten, von denen 19 an Adipositas, 16 an Übergewicht, 44 an frischer Hypertonie, 14 an Diabetes, 6 an Dyslipidämie und 2 an Rauchen litten. Die echokardiographischen Merkmale umfassten eine systolische Herzinsuffizienz mit einer durchschnittlichen Auswurffraktion von 68.5 +/- 10.3 Prozent, eine hypokinetische und dilatative Kardiomyopathie in vier Fällen, eine linksventrikuläre Hypertrophie in acht Fällen, eine Vergrößerung des linken Vorhofs in 13 Fällen und eine diastolische Dysfunktion vom Entspannungstyp bei 46 Patienten.

P. S. Yang und Kollegen untersuchten nicht-kardioembolische Risikofaktoren bei Vorhofflimmern-assoziierten ischämischen Schlaganfällen mit dem Ziel, Hochrisikopatienten zu identifizieren (Yang et al., 2018). Die Studie umfasste 401 Patienten, von denen 65.6 % männlich waren, mit einem Durchschnittsalter von 68.6 ± 9.6 Jahren, die wegen eines ischämischen Schlaganfalls ins Krankenhaus eingeliefert wurden und bei denen VHF bekannt war oder neu diagnostiziert wurde. Zu den kardioembolischen Risikofaktoren zählten intrakardiale Thromben, ein dichter SEC oder eine niedrige Flussgeschwindigkeit im linken Vorhofohr; zu den nichtkardioembolischen Risikofaktoren gehörten eine komplexe Aortenplaque, eine signifikante Karotisstenose oder eine intrakranielle Arterienstenose. Darüber hinaus wurden klassische Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes, zerebrale ischämische Ereignisse in der Vorgeschichte, KHK, Dyslipidämie und Rauchen in der Vorgeschichte bewertet. Es wurde festgestellt, dass mit steigendem CHA2DS2-VASc-Score auch die Anzahl der Risikofaktoren zunahm. Dabei waren kardioembolische Risikofaktoren unabhängig mit VHF, BMI, Herzinsuffizienz und LAVI assoziiert. Bei nicht-kardioembolischen Risikofaktoren bestand eine unabhängige Korrelation mit Alter, arterieller Hypertonie, Diabetes und KHK.

Zusammenfassend bietet die echokardiographische Untersuchung wertvolle Einblicke in die strukturellen und funktionellen Veränderungen des Herzens, die mit einem erhöhten Risiko für einen kardioembolischen Schlaganfall verbunden sind. In Kombination mit der Bewertung klassischer Risikofaktoren ermöglicht sie eine präzisere Risikostratifizierung und eine frühzeitige Identifizierung von Hochrisikopatienten. Diese Ergebnisse unterstreichen, wie wichtig es ist, die echokardiographischen Parameter routinemäßig in die klinische Schlaganfallrisikobewertung zu integrieren, um sowohl die Diagnose als auch die Prävention zu optimieren.

5.2. Bedeutung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie leisten einen wertvollen Beitrag zur Erforschung der Rolle der Echokardiographie bei der Bestimmung der Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls, insbesondere des kardiogenen Schlaganfalls. Durch eine Stratifizierung echokardiographischer Parameter in Verbindung mit klassischen Risikofaktoren konnte bei einer Kohorte von Patienten aus der CONTEST-Studie ein Profil von Patienten mit hohem Risiko für zukünftige ischämische Ereignisse identifiziert werden.

Eine umfassende echokardiographische Charakterisierung der Patienten, sowohl mit transösophagealer als auch transthorakaler Echokardiographie sowie modernen Ultraschallverfahren stellen eine solide Grundlage zur Beurteilung dieser Bildgebungsvariablen in einer gegenwärtigen Schlaganfallkohorte dar.

Die LVEF erwies sich als ein starker echokardiographischer Parameter, der einen signifikanten Zusammenhang mit dem Risiko eines kardiogenen Schlaganfalls aufwies. Die Abhängigkeit war, pathophysiologisch plausibel, umgekehrt - eine höhere LVEF war mit einem geringeren Risiko für einen kardiogenen Schlaganfall verbunden. Diese Beobachtung legt nahe, dass eine Verbesserung der linksventrikulären systolischen Funktion als präventive Maßnahme bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiogene Schlaganfälle in Betracht gezogen werden könnte.

Die sekundäre Stratifizierung der klassischen Risikofaktoren nach echokardiographischen Parametern zeigte, dass VHF die wichtigste Erkrankung bleibt, die nicht nur kardioembolische Schlaganfälle, sondern auch strukturelle und funktionelle Veränderungen des Herzens verursacht. Darüber hinaus wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PA-TDI-Wert und der arteriellen Hypertonie sowie der koronaren Herzkrankheit festgestellt, was darauf hindeutet, dass die Patienten mit diesen Erkrankungen ein Risiko für kardioembolisches Schlaganfall haben.

Die Studie hat zudem gezeigt, dass eine systematische transthorakale und transösophageale Echokardiographie bei Patienten mit Schlaganfall, insbesondere bei unklarer Ätiologie, eine wertvolle diagnostische Ergänzung darstellen kann. Diese Verfahren helfen nicht nur dabei, die Ätiologie des Schlaganfalls zu identifizieren, sondern auch begleitende Herzerkrankungen zu erkennen, die die Entstehung des Schlaganfalls begünstigen oder beeinflussen können.

Darüber hinaus ermöglicht die Auswertung der Korrelation zwischen echokardiographischen Parametern und klassischen Risikofaktoren bei Patienten mit zerebralen ischämischen Ereignissen die Identifizierung derjenigen Personen, die ein hohes Risiko haben und eine sorgfältigere Prävention von Herz- und Gefäßerkrankungen benötigen.

Die Ähnlichkeit anderer echokardiographischer Merkmale zwischen den Subtypen des ischämischen Schlaganfalls könnte durch eine gemeinsame zugrundeliegende systemische Gefäßerkrankung erklärbar sein, zum Beispiel Hypertonus, da kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Risikofaktoren häufig stark miteinander zusammenhängen. Diese Überschneidung der Risikofaktoren wird auch in der vorliegenden Studie deutlich.

5.3. Limitationen

Es gibt eine Reihe von Einschränkungen in der Arbeit, die hauptsächlich mit der geringen Anzahl von Patienten in den verglichenen Gruppen zusammenhängen.

So bestand die Gruppe der ischämischen Schlaganfälle kardioembolischer Genese nur aus 27 Probanden, da nur Personen mit neu entdecktem VHF in die Studie aufgenommen wurden.

Die Teilnehmer mit PFO wurden gesondert betrachtet und letztendlich aus der Regressionsanalyse herausgenommen. Diese Patienten sind durch ein deutlich jüngeres Alter und das praktische Fehlen von Risikofaktoren und jeglichen kardiovaskulären Erkrankungen gekennzeichnet, außerdem unterscheidet sich der pathogenetische Mechanismus der Ischämie von dem anderer, kardialer Emboliequelle. Angesichts dieser Abweichungen zum Rest der Teilnehmer mit ischämischem Schlaganfall war die vergleichende Analyse nicht sinnvoll.

Die Gruppe der Patienten mit anderen gesicherten Ursachen des Schlaganfalls (Gruppe 4) umfasste nur 5 Patienten und musste ebenfalls aus der statistischen Analyse ausgeschlossen werden.

Des Weiteren wurden nur in Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Albertinen Krankenhaus Hamburg und Regio Klinikum Pinneberg die Größe und Gewicht der Patienten dokumentiert, wodurch die Berechnung der von Körperoberfläche abhängigen Parameter bei einer begrenzten Anzahl von Probanden durchgeführt werden konnte. Auch aus diesem Grund war die Korrelation der echokardiographischen Charakteristiken mit BMI als Risikofaktor nicht möglich.

Der Raucherstatus wurde ebenso nur in oben genannten Zentren abgefragt, was die Regressionsanalyse für diesen Risikofaktor einschränkte.

Außerdem wurden nur bei den Teilnehmern im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf die modernen echokardiographischen Parameter e' und PA-TDI echokardiographisch bestimmt, was die Ergebnisse der Studie sicherlich beeinflusst hat.

5.4. Aussichten für weitere Forschung

Künftige Studien zu echokardiographischen Merkmalen bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall dürften ein hohes Potenzial aufweisen und könnten folgende Aspekte einschließen.

Es wäre von großem Interesse, ob die Kombination echokardiographischer Daten mit anderen bildgebenden Verfahren, wie MRT oder CT, dazu beitragen würde, die Genauigkeit der Vorhersage des Schlaganfallrisikos im Allgemeinen und des Schlaganfall-Subtyps im Besonderen zu verbessern.

Darüber hinaus wäre es sinnvoll, auf der Grundlage echokardiographischer Parameter und Risikofaktoren langfristige Vorhersagen über das Überleben, Grad der Behinderung, das Risiko eines erneuten Schlaganfalls und die Optimierung der Sekundär- oder auch Primärprävention erstellen zu können.

Des Weiteren sollten weitere Studien untersuchen, wie verschiedene echokardiographische Merkmale das individuelle Schlaganfallrisiko beeinflussen, insbesondere in Kombination mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, um eine gezieltere Prävention durchführen zu können.

Zudem muss gezeigt werden, ob der Nachweis kardialer Veränderungen zu einer optimierten kardiovaskulären Therapie führt mit verbessertem Outcome bei den Patienten.

Was speziell diese Studie betrifft, so wäre es interessant, eine erneute Analyse mit annähernd der gleichen Anzahl von Patienten in den Studiengruppen durchzuführen, sodass die Anzahl der Patienten ausreichend Stärke hätte um Unterschiede klarer herausarbeiten zu können.

6. Zusammenfassung

6.1. Zusammenfassung auf Deutsch

Die Identifikation spezifischer echokardiographischer Merkmale bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall und deren möglicher Zusammenhang mit dessen Ätiologie stellt eine zentrale Fragestellung der modernen Forschung dar. Die vorliegende Studie basierte auf echokardiographischen Daten aus der prospektiven, multizentrischen CONTEST-Studie, die in sechs zertifizierten Schlaganfallzentren in Deutschland durchgeführt wurde und 494 Patienten mit ischämischem Schlaganfall umfasste. Patienten mit unvollständigen echokardiographischen Daten oder ohne Klassifikation des ischämischen Ereignisses nach TOAST-Kriterien wurden ausgeschlossen, ebenso Fälle mit PFO.

Die Kohorte wies ein durchschnittliches Alter von 65 Jahren auf, wobei 58,9 % der Patienten männlich waren. Die Patienten wurden in zwei Gruppen mit kardioembolischem (27 Teilnehmer) und nicht-kardioembolischem (423 Teilnehmer) Schlaganfall unterteilt. In der Gruppe mit kardioembolischem Schlaganfall wurden signifikant häufiger regionale WBST und ein SEC im LAA festgestellt, zudem zeigte sich bei den die größere LAV sowie LAVI und E. Die LVEDD, RAV und LVEF zeigten einen Trend in der Assoziation mit kardioembolischem Schlaganfall. Die multivariabel adjustierte logistische Regressionsanalyse identifizierte die LVEF als einzigen echokardiographischen Parameter, der mit einem Risiko für einen kardioembolischen Schlaganfall assoziiert war. Ein Anstieg der LV-PW-Dicke und LAVI zeigten eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko, erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.

Das VHF erwies sich in der Stratifizierung als stärkster Risikofaktor für einen kardioembolischen Schlaganfall, was mit der bekannten Pathophysiologie dieser Arrhythmie übereinstimmt. Zudem zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen erhöhten PA-TDI-Werten und dem gleichzeitigen Vorliegen von arterieller Hypertonie sowie koronarer Herzkrankheit beim kardioembolischem Schlaganfall.

Zusammenfassend bestätigt die Studie die Relevanz der LVEF als zuverlässigen Prädiktor für kardioembolische Schlaganfälle. Ob PA-TDI-Werte in der Gesamtgruppe mit ischämischem Schlaganfall oder eher in den genannten Subgruppen eine Rolle spielt, muss an größeren Kollektiven evaluiert werden. VHF bleibt der stärkste Risikofaktor für kardioembolische Schlaganfälle, unabhängig von den echokardiographischen Parametern. In zukünftigen Studien muss die klinische Relevanz von LVEF und anderen echokardiographischen Parametern in Bezug auf kardioembolische Schlaganfälle und die prognostische Bedeutung von echokardiographisch diagnostizierten Komorbiditäten genauer untersucht werden.

6.2. Zusammenfassung auf Englisch / Summary in English

The identification of specific echocardiographic features in patients with acute ischaemic stroke and their possible association with its aetiology is a central issue in modern research. The present study was based on echocardiographic data from the prospective, multicentre CONTEST study, which was conducted in six certified stroke centres in Germany and included 494 patients with ischaemic stroke. Patients with incomplete echocardiographic data or without classification of the ischaemic event according to TOAST criteria were excluded from the study, as were cases with patent foramen ovale.

The cohort had an average age of 65 years, with 58,9% of patients being male. Patients were divided into two groups: those with cardioembolic strokes (27 participants) and those with non-cardioembolic strokes (423 participants). In the group with cardioembolic stroke, significant increases in the frequency of regional wall motion abnormalities and spontaneous echocontrast in the left atrial appendage were detected. Furthermore, larger left atrial volume, left atrial volume index and mitral early inflow peak velocity were also found. The findings of the present study demonstrate an association between cardioembolic stroke and left ventricular end-diastolic diameter, right atrial volume, and left ventricular ejection fraction (LVEF). Multivariable-adjusted logistic regression analysis identified LVEF as the sole echocardiographic parameter associated with a risk of cardioembolic stroke. An increase in left ventricular posterior wall thickness and left atrial volume index demonstrated a tendency towards an increased risk, but did not attain statistical significance.

Atrial fibrillation (AF) was identified as the strongest risk factor for cardioembolic stroke in the stratification process. This finding is consistent with the established pathophysiology of this arrhythmia. Furthermore, a significant association was identified between elevated PA-TDI values and the concomitant presence of arterial hypertension and coronary heart disease in cardioembolic stroke.

To summarise, the study corroborates the hypothesis that LVEF is a predictor of cardioembolic stroke. The evaluation of the potential role of PA-TDI values in both the overall group with ischaemic stroke and the aforementioned subgroups must be conducted within the context of larger collectives. The strongest risk factor for cardioembolic stroke remains AF, with echocardiographic parameters having no bearing on this fact. In subsequent studies, it is imperative to investigate the clinical relevance of LVEF and other echocardiographic parameters in relation to cardioembolic strokes. Furthermore, the prognostic significance of echocardiographically diagnosed comorbidities must be investigated in greater detail.

7. Literaturverzeichnis

- Adams, H. P., Jr., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh, E. E., 3rd. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24(1), 35-41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
- Ahmed, M. K., Kamal, H., Weiss, J. L., Crumlish, A., Shirani, P., Sawyer, R. N., & Mowla, A. (2021). Transesophageal echocardiogram in the evaluation of acute ischemic stroke of young adults. *Brain Circ*, 7(2), 85-91. https://doi.org/10.4103/bc.bc_68_20
- Ajay, V. S., Watkins, D. A., & Prabhakaran, D. (2017). Relationships among Major Risk Factors and the Burden of Cardiovascular Diseases, Diabetes, and Chronic Lung Disease. In rd, D. Prabhakaran, S. Anand, T. A. Gaziano, J. C. Mbanya, Y. Wu, & R. Nugent (Eds.), *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders*. https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0518-9_ch2
- Alijanpour, S., Mostafazdeh-Bora, M., & Ahmadi Ahangar, A. (2021). Different Stroke Scales; Which Scale or Scales Should Be Used? *Caspian J Intern Med*, 12(1), 1-21. <https://doi.org/10.22088/cjim.12.1.1>
- Amantea, D., & Bagetta, G. (2017). Excitatory and inhibitory amino acid neurotransmitters in stroke: from neurotoxicity to ischemic tolerance. *Curr Opin Pharmacol*, 35, 111-119. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.07.014>
- Anaissie, J., Monlezun, D., Seelochan, A., Siegler, J. E., Chavez-Keatts, M., Tiu, J., Pineda, D., George, A., Shaban, A., Abi Rafeh, N., Schluter, L., Martin-Schild, S., & El Khoury, R. (2016). Left Atrial Enlargement on Transthoracic Echocardiography Predicts Left Atrial Thrombus on Transesophageal Echocardiography in Ischemic Stroke Patients. *Biomed Res Int*, 2016, 7194676. <https://doi.org/10.1155/2016/7194676>
- Andree, D., Thanabalasingam, A., Teubner, J., Fahrni, M., & Potthast, S. (2023). Diagnostic Value of Computed Tomography Angiography in Suspected Acute Ischemic Stroke

Patients With Respect to National Institutes of Health Stroke Scale Score. *J Comput Assist Tomogr*, 47(4), 666-670. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001458>

Aparicio, H. J., Himali, J. J., Satizabal, C. L., Pase, M. P., Romero, J. R., Kase, C. S., Beiser, A. S., & Seshadri, S. (2019). Temporal Trends in Ischemic Stroke Incidence in Younger Adults in the Framingham Study. *Stroke*, 50(6), 1558-1560. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025171>

Apple, S., & Thurkauf, G. E. (1992). Preparing for and understanding transesophageal echocardiography. *Crit Care Nurse*, 12(6), 29-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1526155>

Arnautu, S. F., Morariu, V. I., Arnautu, D. A., Tomescu, M. C., Dan, T. F., & Dragos Jianu, C. (2022). Left Atrial Strain Helps Identifying the Cardioembolic Risk in Transient Ischemic Attacks Patients with Silent Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Ther Clin Risk Manag*, 18, 213-222. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S359490>

Asadollahi, M., Ramezani, M., Khanmoradi, Z., & Karimialavijeh, E. (2018). The efficacy comparison of citalopram, fluoxetine, and placebo on motor recovery after ischemic stroke: a double-blind placebo-controlled randomized controlled trial. *Clin Rehabil*, 32(8), 1069-1075. <https://doi.org/10.1177/0269215518777791>

Bangad, A., Abbasi, M., & de Havenon, A. (2023). Secondary Ischemic Stroke Prevention. *Neurotherapeutics*, 20(3), 721-731. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01352-w>

Barkhudaryan, A., Doehner, W., & Scherbakov, N. (2021). Ischemic Stroke and Heart Failure: Facts and Numbers. An Update. *J Clin Med*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/jcm10051146>

Bennett, S., Stout, M., Ingram, T. E., Pearce, K., Griffiths, T., Duckett, S., Heatlie, G., Thompson, P., Tweedie, J., Sopala, J., Ritzmann, S., Victor, K., Skipper, J., Robinson, S., Potter, A., Augustine, D. X., & Colebourn, C. L. (2022). Clinical indications and triaging for adult transthoracic echocardiography: a consensus statement by the British Society of

Echocardiography in collaboration with British Heart Valve Society. *Echo Res Pract*, 9(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s44156-022-00003-8>

Bhat, A., Chen, H. H. L., Khanna, S., Mahajan, V., Gupta, A., Burdusel, C., Wolfe, N., Lee, L., Gan, G. C. H., Dobbins, T., MacIntyre, C. R., & Tan, T. C. (2022). Diagnostic and Prognostic Value of Left Atrial Function in Identification of Cardioembolism and Prediction of Outcomes in Patients with Cryptogenic Stroke. *J Am Soc Echocardiogr*, 35(10), 1064-1076. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2022.05.018>

Biering-Sorensen, T., Querejeta Roca, G., Hegde, S. M., Shah, A. M., Claggett, B., Mosley, T. H., Jr., Butler, K. R., Jr., & Solomon, S. D. (2018). Left ventricular ejection time is an independent predictor of incident heart failure in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail*, 20(7), 1106-1114. <https://doi.org/10.1002/ejhf.928>

Bisson, A., Bodin, A., Clementy, N., Babuty, D., Lip, G. Y. H., & Fauchier, L. (2018). Prediction of Incident Atrial Fibrillation According to Gender in Patients With Ischemic Stroke From a Nationwide Cohort. *Am J Cardiol*, 121(4), 437-444. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.11.016>

Black, I. W., & Stewart, W. J. (1993). The role of echocardiography in the evaluation of cardiac source of embolism: left atrial spontaneous echo contrast. *Echocardiography*, 10(4), 429-439. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.1993.tb00054.x>

Brezinov, O. P., Sevilya, Z., Yahud, E., Rahkovich, M., Kogan, Y., Marincheva, G., Kakzanov, Y., Lev, E., & Laish-Farkash, A. (2021). Comparison of Immature Platelet Fraction and Factors Associated with Inflammation, Thrombosis and Platelet Reactivity Between Left and Right Atria in Patients with Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*, 13(5), 2459. <https://doi.org/10.4022/jafib.2459>

Brunser, A. M., Ibanez-Arenas, R., Larico, M., Mansilla, E., Almeida, J., Olavarria, V. V., Munoz, P., Rojo, A., Cavada, G., & Lavados, P. M. (2019). Yield of Echocardiography in the Evaluation of Cerebral Ischemic Events: A Single Center Cohort Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 28(3), 562-568. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.042>

- Busch, M. (2013). Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*(56), 656–660. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00103-012-1659-0>
- Butsing, N., Tipayamongkholgul, M., Wang, J. D., & Ratanakorn, D. (2022). Combined quality of life and survival for estimation of long-term health outcome of patients with stroke. *Health Qual Life Outcomes*, 20(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12955-022-01959-1>
- Camen, S., Haeusler, K. G., & Schnabel, R. B. (2020). Cardiac Imaging After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 20(8), 36. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01053-3>
- Celaj, S., & Prabhakaran, S. (2019). Cardioembolic Sources in Patients With Small Single Subcortical Infarcts. *Neurologist*, 24(2), 56-58. <https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000224>
- Chen, X., Zhao, X., Xu, F., Guo, M., Yang, Y., Zhong, L., Weng, X., & Liu, X. (2021). A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing FAST and BEFAST in Acute Stroke Patients. *Front Neurol*, 12, 765069. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.765069>
- Choi, J. Y., Cha, J., Jung, J. M., Seo, W. K., Oh, K., Cho, K. H., & Yu, S. (2017). Left ventricular wall motion abnormalities are associated with stroke recurrence. *Neurology*, 88(6), 586-594. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003588>
- Collaborators, G. B. D. S. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*, 20(10), 795-820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- Cummock, J. S., Wong, K. K., Volpi, J. J., & Wong, S. T. (2023). Reliability of the National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale Between Emergency Room and Neurology Physicians for Initial Stroke Severity Scoring. *Cureus*, 15(4), e37595. <https://doi.org/10.7759/cureus.37595>

- Dentamaro, I., Vestito, D., Michelotto, E., De Santis, D., Ostuni, V., Cadeddu, C., & Colonna, P. (2017). Evaluation of left atrial appendage function and thrombi in patients with atrial fibrillation: from transthoracic to real time 3D transesophageal echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 33(4), 491-498. <https://doi.org/10.1007/s10554-016-1026-6>
- Di Tullio, M. R., Zwas, D. R., Sacco, R. L., Sciacca, R. R., & Homma, S. (2003). Left ventricular mass and geometry and the risk of ischemic stroke. *Stroke*, 34(10), 2380-2384. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000089680.77236.60>
- Dittrich, T. D., Sporns, P. B., Kriemler, L. F., Rudin, S., Nguyen, A., Zietz, A., Polymeris, A. A., Tranka, C., Thilemann, S., Wagner, B., Altersberger, V. L., Piot, I., Barinka, F., Muller, S., Hansel, M., Gensicke, H., Engelter, S. T., Lyrer, P. A., Sutter, R., . . . De Marchis, G. M. (2023). Mechanical Thrombectomy Versus Best Medical Treatment in the Late Time Window in Non-DEFUSE-Non-DAWN Patients: A Multicenter Cohort Study. *Stroke*, 54(3), 722-730. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.039793>
- Donal, E., Lip, G. Y., Galderisi, M., Goette, A., Shah, D., Marwan, M., Lederlin, M., Mondillo, S., Edvardsen, T., Sitges, M., Grapsa, J., Garbi, M., Senior, R., Gimelli, A., Potpara, T. S., Van Gelder, I. C., Gorenek, B., Mabo, P., Lancellotti, P., . . . Cohen, A. (2016). EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 17(4), 355-383. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev354>
- Donkor, E. S. (2018). Stroke in the 21(st) Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat*, 2018, 3238165. <https://doi.org/10.1155/2018/3238165>
- Dudwiesus, H., & Merz, E. (2020). How Safe Is the Use of Ultrasound in Prenatal Medicine? Facts and Contradictions. Part 1 - Ultrasound-Induced Bioeffects. *Ultraschall Med*, 41(5), 476-498. <https://doi.org/10.1055/a-1246-3004> (Wie sicher ist Ultraschall in der Pranatalmedizin? Fakten und Widerspruche. Teil 1 - Ultraschallinduzierte Bioeffekte.)
- Dudwiesus, H., & Merz, E. (2021). How safe is it to use ultrasound in prenatal medicine? Facts and contradictions - Part 2 - Laboratory experiments regarding non-thermal effects

and epidemiological studies. *Ultraschall Med*, 42(5), 460-502. <https://doi.org/10.1055/a-1394-6194> (Wie sicher ist Ultraschall in der Pränatalmedizin? Fakten und Widersprüche - Teil 2 - Laborversuche zu nichtthermischen Effekten und epidemiologische Studien.)

El Husseini, N., Katzan, I. L., Rost, N. S., Blake, M. L., Byun, E., Pendlebury, S. T., Aparicio, H. J., Marquine, M. J., Gottesman, R. F., Smith, E. E., American Heart Association Stroke, C., Council on, C., Stroke, N., Council on Cardiovascular, R., Intervention, Council on, H., Council on, L., & Cardiometabolic, H. (2023). Cognitive Impairment After Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 54(6), e272-e291. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000430>

Elkind, M. S. (2011). Epidemiology and risk factors. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 17(6 Secondary Stroke Prevention), 1213-1232. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000410031.34477.8d>

European Stroke Organisation Executive, C., & Committee, E. S. O. W. (2008). Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*, 25(5), 457-507. <https://doi.org/10.1159/000131083>

Farinha, J. M., Parreira, L., Marinheiro, R., Fonseca, M., Mesquita, D., Goncalves, S., Miranda, C., Silvestre, I., & Caria, R. (2019). A lower left atrial appendage peak emptying velocity in the acute phase of cryptogenic stroke predicts atrial fibrillation occurrence during follow-up. *Echocardiography*, 36(10), 1859-1868. <https://doi.org/10.1111/echo.14478>

Feil, K., Reidler, P., Kunz, W. G., Kupper, C., Heinrich, J., Laub, C., Muller, K., Voglein, J., Liebig, T., Dieterich, M., & Kellert, L. (2020). Addressing a real-life problem: treatment with intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy in acute stroke patients with an extended time window beyond 4.5 h based on computed tomography perfusion imaging. *Eur J Neurol*, 27(1), 168-174. <https://doi.org/10.1111/ene.14051>

Fralick, M., Goldberg, N., Rohaila, S., Guo, Y., Burke, M. J., Lapointe-Shaw, L., Kwan, J. L., Weinerman, A. S., Rawal, S., Tang, T., Razak, F., & Verma, A. A. (2019). Value of routine

echocardiography in the management of stroke. *CMAJ*, 191(31), E853-E859.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.190111>

Gasiorek, P., Sakowicz, A., Banach, M., von Haehling, S., & Bielecka-Dabrowa, A. (2019). Arterial Stiffness and Indices of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Etiology. *Dis Markers*, 2019, 9636197.
<https://doi.org/10.1155/2019/9636197>

Gatti Pianca, E., da Rosa, L. G. B., Barcellos, P. T., Martins, S. C. O., Foppa, M., Pimentel, M., & Santos, A. B. S. (2020). Association between electrocardiographic and echocardiographic atrial abnormalities and prognosis in cryptogenic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 29(9), 105066.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105066>

Hadi, A., Bendriss, L., & Khatouri, A. (2018). [The contribution of systematic implementation of cardiovascular explorations for the detection of cardiac sources of embolism in patients with stroke: About 230 patients]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 67(4), 256-259.
<https://doi.org/10.1016/j.ancard.2018.04.002> (L'apport des explorations cardiovasculaires realisees de maniere systematique lors du bilan etiologique d'un AVC ishemique constitue (A propos de 230 cas).)

Hamann G.F., Sander D., Röther J., Grau A. et al. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke: Teil 1, S2k-Leitlinie, 2022, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien

Harris, J., Yoon, J., Salem, M., Selim, M., Kumar, S., & Lioutas, V. A. (2020). Utility of Transthoracic Echocardiography in Diagnostic Evaluation of Ischemic Stroke. *Front Neurol*, 11, 103. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00103>

Hashimoto, N., Watanabe, T., Tamura, H., Tsuchiya, H., Wanezaki, M., Kato, S., Nishiyama, S., Arimoto, T., Takahashi, H., Shishido, T., & Watanabe, M. (2019). Left atrial remodeling

index is a feasible predictor of poor prognosis in patients with acute ischemic stroke. *Heart Vessels*, 34(12), 1936-1943. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01445-7>

Hassan, M. S., Mire Waberi, M., Osman Sidow, N., Hassan, M. O., Akyuz, H., Ahmed Abdi, I., Bashir, A. M., & Abdirahman Ahmed, S. (2023). Analysis of Echocardiographic Findings of Patients with Acute Ischemic Stroke Admitted to a Tertiary Care Hospital in Mogadishu, Somalia. *Int J Gen Med*, 16, 2887-2895. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S414014>

Hennerici M. G., Kern R. et al. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien

Hoshi, Y., Nozawa, Y., Ogasawara, M., Yuda, S., Sato, S., Sakasai, T., Oka, M., Katayama, H., Sato, M., Kouzu, H., Nishihara, M., Doi, A., Nishimiya, T., & Miura, T. (2014). Atrial electromechanical interval may predict cardioembolic stroke in apparently low risk elderly patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography*, 31(2), 140-148. <https://doi.org/10.1111/echo.12329>

Hosseini Farahabadi, M., Milani-Nejad, S., Liu, S., Yu, W., & Shafie, M. (2021). Left Atrial Dilatation and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Are Associated With Cardioembolic Stroke. *Front Neurol*, 12, 680651. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.680651>

Hu, J., Zou, J., Wan, Y., Yao, Q., Dong, P., Li, G., Wu, X., Zhang, L., Liang, D., Zeng, Q., & Huang, G. (2022). Rehabilitation of motor function after stroke: A bibliometric analysis of global research from 2004 to 2022. *Front Aging Neurosci*, 14, 1024163. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1024163>

Huang, K. S., He, D. X., Tao, Q., Wang, Y. Y., Yang, Y. Q., Zhang, B., Mai, G., & Guha-Sapir, D. (2022). Changes in the incidence and prevalence of ischemic stroke and associations with natural disasters: an ecological study in 193 countries. *Sci Rep*, 12(1), 1808. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05288-7>

- Hui, C., Tadi, P., & Patti, L. (2022). Ischemic Stroke. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763173>
- Jacob, M. A., Ekker, M. S., Allach, Y., Cai, M., Aarnio, K., Arauz, A., Arnold, M., Bae, H. J., Bando, L., Barboza, M. A., Bolognese, M., Bonardo, P., Brouns, R., Chuluun, B., Chuluunbatar, E., Cordonnier, C., Dagvajantsan, B., Debette, S., Don, A., . . . de Leeuw, F. E. (2022). Global Differences in Risk Factors, Etiology, and Outcome of Ischemic Stroke in Young Adults-A Worldwide Meta-analysis: The GOAL Initiative. *Neurology*, 98(6), e573-e588. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000013195>
- Jaworek, T., Xu, H., Gaynor, B. J., Cole, J. W., Rannikmae, K., Stanne, T. M., Tomppo, L., Abedi, V., Amouyel, P., Armstrong, N. D., Attia, J., Bell, S., Benavente, O. R., Boncoraglio, G. B., Butterworth, A., Cervical Artery, D., Ischemic Stroke Patients, C., Carcel-Marquez, J., Chen, Z., . . . Early Onset Stroke Genetics Consortium of the International Stroke Genetics, C. (2022). Contribution of Common Genetic Variants to Risk of Early Onset Ischemic Stroke. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201006>
- Johansen, M. C., Lin, M., Nazarian, S., & Gottesman, R. F. (2019). Associations of echocardiographic features with stroke in those without atrial fibrillation. *Neurology*, 92(9), e924-e932. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007002>
- Kamran, S., Akhtar, N., George, P., Singh, R., Imam, Y., Salam, A., Babu, B., Burke, P., Own, A., Vattoth, S., Perkins, J., Parray, A., Qadri, S., & Hamid, T. (2020). Embolic Pattern of Stroke Associated with Cardiac Wall Motion Abnormalities; Narrowing the Embolic Stroke of Undetermined Source Category. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 29(2), 104509. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104509>
- Kawahigashi, T., Shimizu, T., Kawabe, T., Kida, Y., & Watanabe, K. (2021). Missed Diagnosis of Subarachnoid Haemorrhage. *Eur J Case Rep Intern Med*, 8(5), 002616. https://doi.org/10.12890/2021_002616
- Kim, H. L. (2018). The Role of Transthoracic Echocardiography in Patients with Acute Ischemic Stroke: We Should Pay More Attention to Left Ventricular Ejection Fraction. *Korean Circ J*, 48(12), 1157-1159. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0269>

- Kim, Y., Kim, T. J., & Lee, S. H. (2020). Cardiac wall motion abnormality as a predictor for undetermined stroke with embolic lesion-pattern. *Clin Neurol Neurosurg*, *191*, 105677. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105677>
- Kim, Y., Kim, T. J., Park, J. B., Lee, S., Kim, Y. J., Lee, J. S., & Lee, S. H. (2016). Novel echocardiographic indicator for potential cardioembolic stroke. *Eur J Neurol*, *23*(3), 613-620. <https://doi.org/10.1111/ene.12909>
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H. C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P., & Group, E. S. C. S. D. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, *37*(38), 2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Ko, K. Y., Jang, J. H., Choi, S. H., Baek, Y. S., Kwon, S. W., Park, S. D., Woo, S. I., Kim, D. H., & Shin, S. H. (2022). Impact of right atrial enlargement on clinical outcome in patients with atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med*, *9*, 989012. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.989012>
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, *16*(3), 233-270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
- Lee, J. Y., Sunwoo, J. S., Kwon, K. Y., Roh, H., Ahn, M. Y., Lee, M. H., Park, B. W., Hyon, M. S., & Lee, K. B. (2018). Left Ventricular Ejection Fraction Predicts Poststroke Cardiovascular Events and Mortality in Patients without Atrial Fibrillation and Coronary Heart Disease. *Korean Circ J*, *48*(12), 1148-1156. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0115>

- Leung, D. Y., Black, I. W., Cranney, G. B., Hopkins, A. P., & Walsh, W. F. (1994). Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, *24*(3), 755-762. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90025-6](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90025-6)
- Leung, M., van Rosendael, P. J., Abou, R., Ajmone Marsan, N., Leung, D. Y., Delgado, V., & Bax, J. J. (2018). Left atrial function to identify patients with atrial fibrillation at high risk of stroke: new insights from a large registry. *Eur Heart J*, *39*(16), 1416-1425. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx736>
- Li, P., Stetler, R. A., Leak, R. K., Shi, Y., Li, Y., Yu, W., Bennett, M. V. L., & Chen, J. (2018). Oxidative stress and DNA damage after cerebral ischemia: Potential therapeutic targets to repair the genome and improve stroke recovery. *Neuropharmacology*, *134*(Pt B), 208-217. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.011>
- Li, X., Su, F., Yuan, Q., Chen, Y., Liu, C. Y., & Fan, Y. (2023). Advances in differential diagnosis of cerebrovascular diseases in magnetic resonance imaging: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg*, *13*(4), 2712-2734. <https://doi.org/10.21037/qims-22-750>
- Li, Y., Fitzgibbons, T. P., McManus, D. D., Goddeau, R. P., Jr., Silver, B., & Henninger, N. (2019). Left Ventricular Ejection Fraction and Clinically Defined Heart Failure to Predict 90-Day Functional Outcome After Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, *28*(2), 371-380. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.002>
- Lip, G. Y., Hunter, T. D., Quiroz, M. E., Ziegler, P. D., & Turakhia, M. P. (2017). Atrial Fibrillation Diagnosis Timing, Ambulatory ECG Monitoring Utilization, and Risk of Recurrent Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, *10*(1). <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002864>
- Liu, C., Zhang, K., Shen, H., Yao, X., Sun, Q., & Chen, G. (2018). Necroptosis: A novel manner of cell death, associated with stroke (Review). *Int J Mol Med*, *41*(2), 624-630. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3279>
- Loring, Z., Clare, R. M., Hofmann, P., Chiswell, K., Vemulapalli, S., & Piccini, J. (2024). Natural history of echocardiographic changes in atrial fibrillation: A case-controlled study of

longitudinal remodeling. *Heart Rhythm*, 21(1), 6-15.
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.09.010>

Mairesse, G. H., Moran, P., Van Gelder, I. C., Elsner, C., Rosenqvist, M., Mant, J., Banerjee, A., Gorenek, B., Brachmann, J., Varma, N., Glotz de Lima, G., Kalman, J., Claes, N., Lobban, T., Lane, D., Lip, G. Y. H., Boriani, G., & Group, E. S. C. S. D. (2017). Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Europace*, 19(10), 1589-1623. <https://doi.org/10.1093/europace/eux177>

Marino, B., Jaiswal, A., Goldberg, S., Bernardini, G. L., & Kerwin, T. (2016). Impact of transesophageal echocardiography on clinical management of patients over age 50 with cryptogenic stroke and normal transthoracic echocardiogram. *J Hosp Med*, 11(2), 95-98. <https://doi.org/10.1002/jhm.2484>

Mawatari, K., Sanada, J. I., Tanaka, Y., Kuroiwa, N., Nakamura, K., & Hashimoto, S. (1988). [Left ventricular systolic blood flow dynamics and left ventricular wall motion abnormalities in atrial fibrillation]. *J Cardiol*, 18(3), 803-811.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3249292>

Medeiros, C. S. P., Pacheco, T. B. F., Cavalcanti, F., Cacho, R. O., & Bezerra, A. (2019). Level of motor, sensory and functional impairment from stroke at admission and hospital discharge in Brazil. *Brain Inj*, 33(11), 1430-1435.
<https://doi.org/10.1080/02699052.2019.1642515>

Meinel, T. R., Brignoli, K., Kielkopf, M., Clenin, L., Beyeler, M., Scutelnic, A., Siepen, B., Mueller, M., Goeldlin, M., Seiffge, D., Kaesmacher, J., Mujanovic, A., Belachew, N. F., Fischer, U., Arnold, M., Grani, C., Seiler, C., Buffle, E., & Jung, S. (2022). Yield of Echocardiography in Ischemic Stroke and Patients With Transient Ischemic Attack With Established Indications for Long-Term Direct Oral Anticoagulant Therapy: A Cross-Sectional Diagnostic Cohort Study. *J Am Heart Assoc*, 11(9), e024989.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024989>

- Miaary, Z., Tanne, D., & Koton, S. (2019). [Functional Impairment Three Months after Acute Stroke: Patient Reported Outcomes in the National Acute Stroke Israeli Registry - Nasis 2016]. *Harefuah*, 158(6), 367-371. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31215188>
- Moore, M., Yogendrakumar, V., Bereznayakova, O., Alesefir, W., Thavorn, K., Pettem, H., Stotts, G., Dowlathshahi, D., & Shamy, M. (2021). Clinical Utility and Cost of Inpatient Transthoracic Echocardiography Following Acute Ischemic Stroke. *Neurohospitalist*, 11(1), 12-17. <https://doi.org/10.1177/1941874420946513>
- Nair, P., Chen-Tournoux, A., Almufleh, A. S., Blissett, S., Ducas, R., Fine, N. M., Johri, A. M., Kushneriuk, D., Ramer, S., Sanfilippo, A., Thibodeau-Jarry, N., Yu, E., Bewick, D., Burwash, I. G., Chow, C. M., Cooley, H., De, S., Doufle, G., Fagan, S. M., . . . Tsang, T. S. M. (2023). 2023 CCS/CSE Standards for Physician Training and Maintenance of Competence in Adult Echocardiography: Executive Summary. *Can J Cardiol*. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.06.418>
- Naylor, A. R. (2018). Endarterectomy versus stenting for stroke prevention. *Stroke Vasc Neurol*, 3(2), 101-106. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000146>
- Neale, S., Leach, K., Steinfort, S., & Hitch, D. (2020). Costs and length of stay associated with early supported discharge for moderate and severe stroke survivors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 29(8), 104996. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104996>
- Nguyen, H. T., Nguyen, H. V. B., Nguyen, H. Q., & Le, H. Q. (2021). Prevalence of left atrial appendage thrombus in patients with acute ischaemic stroke and sinus rhythm: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 11(12), e051563. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051563>
- Niedeggen, A., & Kuhl, H. P. (2004). [Significance of transesophageal echocardiography in daily clinical practice]. *Med Klin (Munich)*, 99(12), 727-733. <https://doi.org/10.1007/s00063-004-1107-5> (Stellenwert der transösophagealen Echokardiographie in der klinischen Praxis.)

- O'Donnell, M. J., Chin, S. L., Rangarajan, S., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Rao-Melacini, P., Zhang, X., Pais, P., Agapay, S., Lopez-Jaramillo, P., Damasceno, A., Langhorne, P., McQueen, M. J., Rosengren, A., Dehghan, M., Hankey, G. J., Dans, A. L., Elsayed, A., . . . investigators, I. (2016). Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*, 388(10046), 761-775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)
- Oikarinen, A., Engblom, J., Paukkonen, L., Kaariainen, M., Kaakinen, P., & Kahkonen, O. (2023). Effects of a lifestyle counselling intervention on adherence to lifestyle changes 7 years after stroke - A quasi-experimental study. *Scand J Caring Sci*, 37(1), 163-172. <https://doi.org/10.1111/scs.13101>
- Ojaghihaghghi, S., Vahdati, S. S., Mikaeilpour, A., & Ramouz, A. (2017). Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic stroke. *World J Emerg Med*, 8(1), 34-38. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2017.01.006>
- Olma M. C., Röther J., Grau A., Kurth T. et al., Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 2, S2k-Leitlinie, 2022, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Online: www.dgn.org/leitlinien
- Ondze-Kafata, L. I., Kissima-Traore, A., Amounya-Zobo, S., Ossou-Nguet, M., Kimbally-Kaky, G., & Nkoua, J. L. (2014). [Cardiovascular risk factors and echocardiography in patients victims of ischemic stroke in brazzaville: 83 cases]. *Mali Med*, 29(1), 23-28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30049137> (Facteurs de risque cardiovasculaire et échographie doppler cardiaque chez les patients victimes d'accident vasculaire cérébral ischémique à Brazzaville: 83 cas.)
- Ozeren, A., Acarturk, E., Sarica, Y., & Demirkiran, M. (1997). Transesophageal echocardiography in various ischemic stroke subtypes. *Jpn Heart J*, 38(2), 199-206. <https://doi.org/10.1536/ihj.38.199>

- Packard, C., Chapman, M. J., Sibartie, M., Laufs, U., & Masana, L. (2021). Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: opportunities and challenges. *Heart*. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318760>
- Park, H. K., Kim, B. J., Yoon, C. H., Yang, M. H., Han, M. K., & Bae, H. J. (2016). Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Ischemic Stroke: Functional and Vascular Outcomes. *J Stroke*, 18(2), 195-202. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.01697>
- Patel, K. M., Desai, R. G., Trivedi, K., Neuburger, P. J., Krishnan, S., & Potestio, C. P. (2022). Complications of Transesophageal Echocardiography: A Review of Injuries, Risk Factors, and Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 36(8 Pt B), 3292-3302. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.02.015>
- Pluta, R., & Januszewski, S. (2023). Gut microbiota neurotransmitters: influence on risk and outcome of ischemic stroke. *Neural Regen Res*, 18(8), 1707-1708. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.363829>
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., Falk, V., Gonzalez-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., . . . van der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 18(8), 891-975. <https://doi.org/10.1002/ejhf.592>
- Powers, W. J. (2021). Clinical utility of echocardiography in secondary ischemic stroke prevention. *Handb Clin Neurol*, 177, 359-375. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819814-8.00022-6>
- Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., Biller, J., Brown, M., Demaerschalk, B. M., Hoh, B., Jauch, E. C., Kidwell, C. S., Leslie-Mazwi, T. M., Ovbiagele, B., Scott, P. A., Sheth, K. N., Southerland, A. M., Summers, D. V., & Tirschwell, D. L. (2019). Guidelines for the Early Management of Patients With

Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 50(12), e344-e418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>

Rahayu, U. B., Wibowo, S., Setyopranoto, I., & Hibatullah Romli, M. (2020). Effectiveness of physiotherapy interventions in brain plasticity, balance and functional ability in stroke survivors: A randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*, 47(4), 463-470. <https://doi.org/10.3233/NRE-203210>

Ringleb P., Köhrmann M., Jansen O., et al.: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2022 Version 1.1, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien

Rizos, T., Jenetzky, E., Nabavi, D. G., Haeusler, K. G., Wachter, R., Ossenbrink, M., Ringleb, P. A., & Busse, O. (2023). Echocardiography in acute stroke patients: a nationwide analysis in departments with certified stroke units in Germany. *Neurol Res Pract*, 5(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s42466-022-00229-1>

Roenn-Smidt, H., Jensen, M., & Pallesen, H. (2021). Body and identity in physiotherapy after stroke. *Physiother Theory Pract*, 37(10), 1067-1079. <https://doi.org/10.1080/09593985.2019.1681041>

Rosol, Z. P., Kopecky, K. F., Minehart, B. R., Tecson, K. M., Vasudevan, A., McCullough, P. A., Grayburn, P. A., & Schussler, J. M. (2020). Limitations of transoesophageal echocardiogram in acute ischaemic stroke. *Open Heart*, 7(1), e001176. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001176>

Rothwell, P. M., Algra, A., & Amarenco, P. (2011). Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet*, 377(9778), 1681-1692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60516-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60516-3)

Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J., Culebras, A., Elkind, M. S., George, M. G., Hamdan, A. D., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Janis, L. S., Kase, C. S.,

- Kleindorfer, D. O., Lee, J. M., Moseley, M. E., Peterson, E. D., Turan, T. N., Valderrama, A. L., . . . Metabolism. (2013). An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *44*(7), 2064-2089. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
- Sargento-Freitas, J., Aday, S., Nunes, C., Cordeiro, M., Gouveia, A., Silva, F., Machado, C., Rodrigues, B., Santo, G. C., Ferreira, C., Castelo-Branco, M., Ferreira, L., & Cunha, L. (2018). Endothelial Progenitor Cells influence acute and subacute stroke hemodynamics. *J Neurol Sci*, *385*, 119-125. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.12.028>
- Schnieder, M., Chebbok, M., Didie, M., Wolf, F., Badr, M., Allam, I., Bahr, M., Hasenfuss, G., Liman, J., & Schroeter, M. R. (2021). Comparing the diagnostic value of Echocardiography In Stroke (CEIS) - results of a prospective observatory cohort study. *BMC Neurol*, *21*(1), 118. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02136-5>
- Schnieder, M., Siddiqui, T., Karch, A., Bahr, M., Hasenfuss, G., Schroeter, M. R., & Liman, J. (2019). Low flow in the left atrial appendage assessed by transesophageal echocardiography is associated with increased stroke severity-Results of a single-center cross-sectional study. *Int J Stroke*, *14*(4), 423-429. <https://doi.org/10.1177/1747493018816511>
- Schwartz, B. G., Alexander, C. T., Grayburn, P. A., & Schussler, J. M. (2018). Utility of routine transesophageal echocardiography in patients with stroke or transient ischemic attack. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, *31*(4), 401-403. <https://doi.org/10.1080/08998280.2018.1471935>
- Seo, J. Y., Lee, K. B., Lee, J. G., Kim, J. S., Roh, H., Ahn, M. Y., Park, B. W., & Hyon, M. S. (2014). Implication of left ventricular diastolic dysfunction in cryptogenic ischemic stroke. *Stroke*, *45*(9), 2757-2761. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006108>
- Setouhi, A., Abdelrahman, T. M., Ali, A. M., & Abdelwahab, M. A. (2024). Assessment of left atrial function using two-dimensional speckle tracking echocardiography in

cryptogenic stroke patients. *Egypt Heart J*, 76(1), 136.
<https://doi.org/10.1186/s43044-024-00563-6>

Sieweke, J. T., Biber, S., Weissenborn, K., Heuschmann, P. U., Akin, M., Zauner, F., Gabriel, M. M., Schuppner, R., Berliner, D., Bauersachs, J., Grosse, G. M., & Bavendiek, U. (2020). Septal total atrial conduction time for prediction of atrial fibrillation in embolic stroke of unknown source: a pilot study. *Clin Res Cardiol*, 109(2), 205-214.
<https://doi.org/10.1007/s00392-019-01501-2>

Specktor, P., Yalonetsky, S., Agmon, Y., Sprecher, E., Ali, F. H., & Telman, G. (2020). The effect of TEE on treatment change in patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*, 15(12), e0243142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243142>

Stewart, M. H., & Gilliland, Y. (2018). Role of Transesophageal Echocardiography in Patients with Ischemic Stroke. *Prog Cardiovasc Dis*, 61(5-6), 456-467.
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.11.007>

Strecker, C., Gunther, F., & Harloff, A. (2020). Who Should Rather Undergo Transesophageal Echocardiography to Determine Stroke Etiology: Young or Elderly Stroke Patients? *Front Neurol*, 11, 588151. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.588151>

Stroke epidemiological data of nine Asian countries. Asian Acute Stroke Advisory Panel (AASAP). (2000). *J Med Assoc Thai*, 83(1), 1-7.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10710862>

Tai, Y. H., Chang, C. C., Yeh, C. C., Sung, L. C., Hu, C. J., Cherng, Y. G., Chen, T. L., & Liao, C. C. (2020). Long-Term Risk of Stroke and Poststroke Outcomes in Patients with Heart Failure: Two Nationwide Studies. *Clin Epidemiol*, 12, 1235-1244.
<https://doi.org/10.2147/CLEP.S261179>

Uchiyama, S. (2010). [New definition and concept of TIA]. *Rinsho Shinkeigaku*, 50(11), 904-906. <https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.50.904>

- Vahedi, K., & Amarenco, P. (2000). Cardiac Causes of Stroke. *Curr Treat Options Neurol*, 2(4), 305-318. <https://doi.org/10.1007/s11940-000-0048-4>
- van der Maten, G., Dijkstra, S., Meijs, M. F. L., von Birgelen, C., van der Palen, J., & den Hertog, H. M. (2021). Cardiac imaging in ischemic stroke or transient ischemic attack of undetermined cause: Systematic review & meta-analysis. *Int J Cardiol*, 339, 211-218. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.06.047>
- Vincent, A., Pearson, S., Pickering, J. W., Weaver, J., Toney, L., Hamill, L., Hurrell, M., & Than, M. (2022). Sensitivity of modern multislice CT for subarachnoid haemorrhage at incremental timepoints after headache onset: a 10-year analysis. *Emerg Med J*, 39(11), 810-817. <https://doi.org/10.1136/emermed-2020-211068>
- Vincent, M., Sereke, S. G., Nassanga, R., Robert, M., & Ameda, F. (2023). Correlation between clinical and brain computed tomography findings of stroke patients: A cross-sectional study. *Health Sci Rep*, 6(5), e1248. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1248>
- Vitarelli, A. (1996). [Monoplane, biplane and multiplane transesophageal echocardiography. Indications, contraindications, complications and examination technique]. *Minerva Cardioangiol*, 44(9), 407-428. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8999365>
(Ecocardiografia transesofagea monoplana, biplana e multiplana. Indicazioni, controindicazioni, complicanze e tecnica d'esame.)
- Wang, H., Huang, J., Gu, W., Hao, X., Li, G., Yuan, Y., & Lu, Y. (2024). Relationship between Brain Natriuretic Peptide and Thromboembolic Events in Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Cardiol Res Pract*, 2024, 5594637. <https://doi.org/10.1155/2024/5594637>
- Wang, H., Wu, M., Tu, Q., & Li, M. (2022). Risk factors for stroke in a population of central China: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, 101(46), e31946. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031946>
- Wang, H., Xi, S., Chen, J., Zhao, L., Gan, T., & He, B. (2023). Severe Left Atrial Spontaneous Echo Contrast in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Clinical Characteristics and Impact on

Ischemic Risk Postablation. *Thromb Haemost*, 123(5), 522-534.
<https://doi.org/10.1055/a-1983-0516>

Wang, T., Liu, X., Zhang, Y., Fang, C., & Xu, J. (2024). The association between peak tricuspid regurgitation velocity and 1-year heart failure readmission in hospitalised patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Cardiol*, 1-8.
<https://doi.org/10.1080/00015385.2024.2421638>

Wasser, K., Weber-Kruger, M., Jurries, F., Liman, J., Hamann, G. F., Kermer, P., Uphaus, T., Protsenko, E., Seegers, J., Mende, M., Groschel, K., & Wachter, R. (2019). The cardiac diagnostic work-up in stroke patients-A subanalysis of the Find-AFRANDOMISED trial. *PLoS One*, 14(5), e0216530. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216530>

Wei, N., Wei, Y., Nie, X., Liu, X., Xiang, X., Pan, Y., Meng, X., Liu, L., & Wang, Y. (2023). Effect of left ventricular ejection fraction Spectrum on 1-Year mortality in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *CNS Neurosci Ther*, 29(11), 3518-3527.
<https://doi.org/10.1111/cns.14285>

Wendelboe, A. M., Raskob, G. E., Angchaisuksiri, P., Blanco, A. N., Buller, H., Ddungu, H., Dvorak, J. D., Hunt, B. J., Hylek, E. M., Kakkar, A., Konstantinides, S. V., McCumber, M., McLintock, C., Urano, T., & Weitz, J. I. (2018). Global public awareness about atrial fibrillation. *Res Pract Thromb Haemost*, 2(1), 49-57.
<https://doi.org/10.1002/rth2.12051>

Wozakowska-Kaplon, B. (2005). Changes in left atrial size in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study with a 5-year follow-up period. *Int J Cardiol*, 101(1), 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.03.010>

Writing Group, M., Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., Das, S. R., de Ferranti, S., Despres, J. P., Fullerton, H. J., Howard, V. J., Huffman, M. D., Isasi, C. R., Jimenez, M. C., Judd, S. E., Kissela, B. M., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., . . . Stroke Statistics, S. (2016). Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 133(4), 447-454. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000366>

- Yaghi, S. (2023). Diagnosis and Management of Cardioembolic Stroke. *Continuum (Minneapolis)*, 29(2), 462-485. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001217>
- Yan, L. L., Li, C., Chen, J., Luo, R., Bettger, J., Zhu, Y., Feigin, V., O'Donnell, M., Miranda, J. J., Zhao, D., & Wu, Y. (2017). Stroke. In rd, D. Prabhakaran, S. Anand, T. A. Gaziano, J. C. Mbanya, Y. Wu, & R. Nugent (Eds.), *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders*. https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0518-9_ch9
- Yang, C., Zhao, D., & Ba, G. (2020). Effect of rehabilitation physiotherapy intervention on life quality of patients with Squelae of stroke. *Minerva Med*. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.20.06908-6>
- Yang, D., & Elkind, M. S. V. (2023). Current perspectives on the clinical management of cryptogenic stroke. *Expert Rev Neurother*, 23(3), 213-226. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2192403>
- Yang, P. S., Pak, H. N., Park, D. H., Yoo, J., Kim, T. H., Uhm, J. S., Kim, Y. D., Nam, H. S., Joung, B., Lee, M. H., & Heo, J. H. (2018). Non-cardioembolic risk factors in atrial fibrillation-associated ischemic stroke. *PLoS One*, 13(7), e0201062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201062>
- Yasaka, M., Koretsune, Y., Yamashita, T., Oda, E., Matsubayashi, D., Ota, K., Kobayashi, M., Matsushita, Y., Kaburagi, J., Ibusuki, K., Takita, A., Iwashita, M., & Yamaguchi, T. (2018). Recurrent Stroke and Bleeding Events after Acute Cardioembolic Stroke-Analysis Using Japanese Healthcare Database from Acute-Care Institutions. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 27(4), 1012-1024. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.002>
- Zhang, J., Wu, X. C., & Zheng, X. Z. (2022). A Novel Approach to Assessing the Severity of Acute Stroke and Neurological Deficits in Patients with Acute Ischemic Stroke Using Myocardial Work Echocardiography. *Anatol J Cardiol*, 26(12), 893-901. <https://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2022.1769>
- Zhou, X., Yu, L., Hu, W., Shi, R., Ji, Y., Zhou, C., Xue, C., Yu, G., Huang, W., & Shan, P. (2021). A novel risk model to predict first-ever ischemic stroke in heart failure with reduced

ejection fraction. *Aging (Albany NY)*, 13(4), 5332-5341.

<https://doi.org/10.18632/aging.202458>

8. Abkürzungsverzeichnis

2D	Zweidimension
A	späte transmitrale Spitzengeschwindigkeit
AF	Atrial fibrillation
AK	Aortenklappe
BMI	Body-Maß-Index
CONTEST	Comparative Effectiveness Study of Transthoracic and Transoesophageal Echocardiography in Stroke
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DEGUM	Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
E	frühe transmitrale Spitzengeschwindigkeit
e'	frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit
EKG	Elektrokardiographie
GCP	Good Clinical Practice
GEP	Good Epidemiological Practice
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
ICR	Interkostalraum
ID	Identifikationsnummer
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
IVS	Ventrikelseptumsdicke
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	linker Vorhof
LA Desc aorta	Aorta Deszendenz Längsachse
LAA	linkes Vorhofohr
LAAV	Entleerungsgeschwindigkeit des linken Vorhofohrs
LAV	linksatriales Volumen
LAVI	linksatrialer Volumenindex
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LV	linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischen Durchmesser
LVEF	Dt. linksventrikuläre Ejektionsfraktion;

	Eng. left ventricular ejection fraction
LVET	linksventrikuläre Ejektionszeit
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
LV-PW	linksventrikuläre Hinterwand
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiographie
MK	Mitralklappe
MLA	midösophageale Längsachse
MLA Asc aortic	midösophageale Aorta Aszendenz Längsachse
MRT	Magnetresonanztomographie
M-RVOT	midösophagealer RV-Ausflusstrakt
MSA Asc aortic	midösophageale Aorta Aszendenz Kurzachse
MSA-AK	midösophageale Aortenklappe Kurzachse
MV-DCT	Dezelerationszeit der Mitralklappe
PA-TDI	echokardiographisch ermittelte gesamte atriale Erregungsleitungszeit, gemessen vom Beginn der P-Welle bis zur Spitze der A-Welle im Gewebedoppler
PFO	persistierendes Foramen ovale
PK	Pulmonalklappe
PLA	parasternale Längsachse
PSA	parasternale Kurzachse
PSA-AK	Aortenklappenebene der parasternalen Kurzachse
PSA-MK	Mitralklappenebene der parasternalen Kurzachse
PSA-Pap Muscle	Papillarmuskelebene der parasternalen Kurzachse
RA	rechter Vorhof
RAV	rechtsatriales Volumen
RAVI	linksatrialer Volumenindex
rtPA	rekombinanter Plasminogenaktivator
RV	rechter Ventrikel
RVOT	rechtssventrikulärer Ausflusstrakt
SA Desc aortic	Aorta Deszendenz Kurzachse
SEC	spontaner Echokontrast
SOP	Standard Operating Procedures
TEE	transösophageale Echokardiographie

TGSA-Mid papillary	transgastrische midpapilläre Kurzachse
TK	Trikuspidalklappe
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TRV	Spitzengeschwindigkeit der Trikuspidalregurgitation
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTE	transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
WBST	Wandbewegungsstörungen

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die logistische Regression der kardialen Strukturen bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall gemäß TOAST-Klassifikation sekundär stratifiziert anhand klassischer Risikofaktoren **61**

Abbildung 2: Die logistische Regression der kardialen Funktion bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall gemäß TOAST-Klassifikation sekundär stratifiziert anhand klassischer Risikofaktoren **63**

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: National Institutes of Health Stroke Scale.....	14
Tabelle 2: Baseline-Charakteristika der Gesamtkohorte von Patienten.....	48
Tabelle 3: Baseline-Charakteristika der Patienten stratifiziert nach Schlaganfall-Subtypen laut TOAST-Klassifikation	49
Tabelle 4: Baseline-Charakteristika der Patienten mit kardioembolischem und nicht-kardioembolischem Schlaganfall Gemäß TOAST-Klassifikation	50
Tabelle 5: Echokardiographische Charakteristika der Teilnehmer stratifiziert nach Schlaganfall-Subtypen laut TOAST-Klassifikation	53
Tabelle 6: Echokardiographische Charakteristika der Teilnehmer mit kardioembolischem und nicht-kardioembolischem Schlaganfall gemäß TOAST-Klassifikation	56
Tabelle 7: Die logistische Regression der kardialen Strukturen bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall gemäß TOAST-Klassifikation.....	59
Tabelle 8: Die logistische Regression der kardialen Funktionen bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall gemäß TOAST-Klassifikation.....	59

11. Vorveröffentlichungen

- Camen, S., Haeusler, K. G., & Schnabel, R. B. (2019). Cardiac imaging after ischemic stroke : Echocardiography, CT, or MRI? *Herz*, 44(4), 296-303. <https://doi.org/10.1007/s00059-019-4803-x> (Kardiale Bildgebung nach ischamischem Schlaganfall : Echokardiographie, CT oder MRT?)
- Camen, S., Haeusler, K. G., & Schnabel, R. B. (2020). Cardiac Imaging After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 20(8), 36. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01053-3>
- Camen, S., Ojeda, F. M., Niiranen, T., Gianfagna, F., Vishram-Nielsen, J. K., Costanzo, S., Soderberg, S., Vartiainen, E., Donati, M. B., Lochen, M. L., Pasterkamp, G., Magnussen, C., Kee, F., Jousilahti, P., Hughes, M., Kontto, J., Mathiesen, E. B., Koenig, W., Palosaari, T., . . . Schnabel, R. B. (2020). Temporal relations between atrial fibrillation and ischaemic stroke and their prognostic impact on mortality. *Europace*, 22(4), 522-529. <https://doi.org/10.1093/europace/euz312>
- Camen, S., & Schnabel, R. B. (2021). Genetics, atrial cardiomyopathy, and stroke: enough components for a sufficient cause? *Eur Heart J*, 42(44), 4533-4535. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab523>
- Schnabel, R. B., Camen, S., Knebel, F., Hagendorff, A., Bavendiek, U., Bohm, M., Doehner, W., Endres, M., Groschel, K., Goette, A., Huttner, H. B., Jensen, C., Kirchhof, P., Korosoglou, G., Laufs, U., Liman, J., Morbach, C., Nabavi, D. G., Neumann-Haefelin, T., . . . Haeusler, K. G. (2021). Expert opinion paper on cardiac imaging after ischemic stroke. *Clin Res Cardiol*, 110(7), 938-958. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01834-x>
- Thomalla, G., Upneja, M., Camen, S., Jensen, M., Schroder, J., Barow, E., Boskamp, S., Ostermeier, B., Kissling, S., Leinisch, E., Tiburtius, C., Clausen, H., Cheng, B., Blankenberg, S., Nedelmann, M., Steinbrecher, A., Andres, F., Rosenkranz, M., Sinning, C., . . . Gerloff, C. (2022). Treatment-Relevant Findings in Transesophageal Echocardiography After Stroke: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Stroke*, 53(1), 177-184. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034868>

12. Erklärung des Eigenanteils

Diese Dissertation ist Teil der prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie CONTEST, die in enger Zusammenarbeit zwischen Wissenschaftlern und Ärzten an sechs Kliniken in Deutschland durchgeführt wurde.

Die Arbeitshypothese und die zugrundeliegende Fragestellung habe ich auf Grundlage einer umfassenden Literaturrecherche und einer Analyse bestehender Daten gemeinsam mit meiner Betreuerin, Frau Prof. Dr. med. Renate Schnabel, sowie Herrn Dr. med. Stephan Camen entwickelt.

Das Studiendesign und die Datenerhebungsmethoden wurden in enger Abstimmung mit meiner Betreuerin, der Arbeitsgruppe und den am Projekt beteiligten Forschern konzipiert. Die Rekrutierung der Patienten am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf sowie die Erfassung, Dokumentation und Pflege der Patientendatenbanken wurden von mir eigenständig durchgeführt. Darüber hinaus habe ich die Daten der anderen beteiligten Kliniken zusammengeführt und für die statistische Auswertung aufbereitet.

Die statistische Analyse der Daten wurde von Jan Brederecke durchgeführt. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. med. R. Schnabel und Herrn Dr. med. S. Camen. Gemeinsam haben wir die Ergebnisse kritisch diskutiert und ihre Bedeutung im Kontext der aktuellen Forschung erörtert.

Die Tabellen, Abbildungen sowie schriftliche Ausarbeitung der Dissertation habe ich eigenständig verfasst. Diese umfassten die Zusammenstellung und Darstellung der Ergebnisse, die Interpretation der Befunde im Vergleich zur wissenschaftlichen Literatur sowie die Ausarbeitung der einzelnen Kapitel.

Die kritische Reflexion der Ergebnisse, die Analyse ihrer Limitationen und die Ableitung von Schlussfolgerungen und Forschungsperspektiven wurden von mir unabhängig erarbeitet.

Während des gesamten Prozesses erhielt ich wertvolle Unterstützung und fachliche Beratung von meiner Betreuerin, Frau Prof. Dr. med. Renate Schnabel, sowie von den Mitgliedern der Arbeitsgruppe. Ihr Fachwissen und ihre Anregungen haben maßgeblich zur Qualität dieser Arbeit beigetragen.

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

07.07.2025

Datum



Unterschrift

14. Danksagung

Mit der Fertigstellung dieser Doktorarbeit möchte ich die Gelegenheit nutzen, den vielen Menschen zu danken, die mich auf diesem Weg unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Renate Schnabel. Es war mir eine große Freude und Ehre, von Ihnen betreut zu werden, da sich mit Ihrer Unterstützung ein langgehegter Traum erfüllt hat. Ihre fachliche Expertise, Ihre ständige Unterstützung und Ihre wertvollen Ratschläge haben entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Besonders hervorheben möchte ich Ihre Hilfsbereitschaft in den schwierigen Zeiten, als der Krieg in meinem Heimatland begann.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Stephan Camen für Ihre kontinuierliche Begleitung, die sorgfältige Durchsicht meiner Arbeit und die wertvollen Impulse. Ihre Unterstützung hat nicht nur die Qualität dieser Arbeit, sondern auch meine wissenschaftlichen Fähigkeiten entscheidend gefördert.

Ein herzliches Dankeschön richte ich an die gesamte Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. med. R. Schnabel, insbesondere an Christina, Adil, Peter, Daniel und viele weitere Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Eure Unterstützung und die gute Zusammenarbeit hat mich ständig motiviert und hat viel gebracht für den Fortschritt meiner Forschung.

Ich danke auch den Kolleginnen und Kollegen der Abteilung für Neurologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, insbesondere Prof. Dr. med. Götz Thomalla, der die CONTEST Studie konzipiert hat, dem Albertinen-Krankenhaus Hamburg sowie dem Regio Klinikum Pinneberg. Die enge Zusammenarbeit im Rahmen der CONTEST-Studie hat maßgeblich zu den Ergebnissen dieser Arbeit beigetragen und diese bereichert.

Ein besonderer Dank gilt meinem Ehemann Vladyslav, der mich stets unterstützt hat. Ohne deine Rückendeckung und deine Geduld wäre die Realisierung dieser Dissertation sowie vieler weiterer beruflicher und persönlicher Ziele nicht möglich gewesen.

Mein tiefster Dank geht an meiner Mutter Iryna, meiner Tante Liudmyla sowie meinen Großeltern Alla und Yurii. Eure ständige Unterstützung, Ermutigung und Glaube an mich haben mir die Kraft gegeben, neue Herausforderungen anzunehmen und meinen Weg konsequent zu gehen.

Abschließend möchte ich mich bei Doktorandinnen und Doktoranden Lisa, Daniel und Korbinian bedanken. Die Zusammenarbeit war nicht nur produktiv, sondern auch von einer angenehmen und humorvollen Atmosphäre geprägt, was diese Zeit unvergesslich gemacht hat.

Diese Arbeit widme ich all den Menschen, die Teil meines Lebens waren, sind und noch sein werden. Sie sind diejenigen, die mich inspirieren, mich sowohl persönlich als auch beruflich weiterzuentwickeln und neue Ziele zu erreichen, egal wie schwierig diese auch sein mögen.
Vielen herzlichen Dank!