

# **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

Klinik und Poliklinik für Neurologie,  
Kopf- und Neurozentrum

Direktor: Prof. Dr. med. C. Gerloff

Relevanz der Echokardiographie bei Patienten mit Schlaganfall ungeklärter Ätiologie

## **Dissertation**

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg.

Vorgelegt von:

Mira Upneja  
aus Gütersloh

Hamburg 2022

**(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)**

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.10.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Renate Bonin-Schnabel**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Götz Thomass**

Das in dieser Arbeit gewählte generische Maskulinum bezieht sich zugleich auf die männliche, die weibliche und andere Geschlechteridentitäten.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	1
1.1	Hintergrund.....	1
1.2	Allgemeine Risikofaktoren und Ursachen eines Schlaganfalls .....	4
1.3	Stellenwert der Echokardiographie und kardiale Risikofaktoren.....	5
1.3.1	Vorhofflimmern als Risikofaktor .....	6
1.3.2	Thromben im linken Vorhof und im linken Ventrikel .....	8
1.3.3	Herzinsuffizienz als Risikofaktor .....	9
1.3.4	Endokarditis als Risikofaktor .....	10
1.3.5	Persistierendes Foramen ovale .....	11
1.4	Fragestellung und Hypothesen.....	13
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	15
2.1	Studiendesign und Erhebung der Stichprobe .....	15
2.1.1	Untersuchungszeitraum und Ein- und Ausschlusskriterien .....	15
2.1.2	Fragebögen zur Erfassung der Risikofaktoren.....	16
2.2	Primäre und sekundäre Endpunkte .....	17
2.3	Datenauswertung und Statistische Analyse .....	17
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	19
3.1	Übersicht über die Stichprobe und klinische Charakteristika .....	19
3.2	Vergleich der Subgruppen mit und ohne Durchführung der TEE .....	20
3.3	Therapieänderung nach Durchführung der TEE .....	20
3.4	Therapierelevante Befunde der TTE und TEE .....	21
3.5	Änderung der Ätiologie nach Durchführung der TEE.....	23
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	25
4.1	Relevanz der Echokardiographie in Hinblick auf die Therapieänderung .....	25
4.1.1	Persistierendes Foramen Ovale als therapierelevanter Befund .....	27
4.1.2	Detektion intrakardialer Abnormalitäten mittels TEE .....	30
4.1.3	Detektion aortaler Abnormalitäten.....	33
4.2	Relevanz der Echokardiographie bezüglich der Detektion von kardialen Risikoquellen mit Beurteilung der Schlaganfallätiologie .....	34
4.3	Grenzen der Arbeit .....	35
4.4	Fazit und Perspektiven.....	36
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	38
<b>6</b>	<b>Summary</b> .....	39

<b>7</b>	<b>Glossar</b> .....	<b>40</b>
<b>8</b>	<b>Tabellen,- und Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>41</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>42</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>50</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>51</b>
<b>12</b>	<b>Eidesstaatliche Erklärung</b> .....	<b>53</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Der Schlaganfall stellt weltweit die zweithäufigste Todesursache dar, ungefähr 15% der Patienten versterben innerhalb des ersten Monats und etwa 25% innerhalb des ersten Jahres (Luengo-Fernandez et al., 2013). In Europa unterliegen 87% der Schlaganfälle einer ischämischen Genese, in 13% der Fälle liegt dem Geschehen eine hämorrhagische Ursache zu Grunde (Grysiewicz et al., 2008).

Die Ätiologie des ischämischen Hirninfarktes zu definieren ist von Relevanz, da die Ursache sowohl die Behandlung als auch die Prognose der Patienten beeinflusst (Adams et al., 1993). Angelehnt daran kann der ischämische Schlaganfall anhand der TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) -Kriterien in fünf Kategorien eingeordnet werden, welche sich auf die Ätiologie beziehen (Adams et al., 1993). Zu dieser Gruppierung zählt die Atherosklerose der großen Arterien, die Kardioembolie, der Verschluss kleiner Gefäße, der Schlaganfall anderer Ursache sowie der Schlaganfall unklarer Ätiologie (Adams et al., 1993). Die Diagnose erfolgt unter anderem durch die klinischen Symptome, bildgebende Diagnostik wie der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die Sonographie der extrakraniellen und intrakraniellen Arterien (Adams et al., 1993).

Kardioembolische Schlaganfälle entstehen infolge einer Embolie im Herzen, welche durch verschiedene Pathomechanismen entstehen kann. Schlaganfälle, denen eine Kardioembolie als Ätiologie zugrunde liegt, sind, verglichen mit nichtembolischen Schlaganfällen, mit einer höheren Mortalitätsrate als auch einer höheren Rezidivrate assoziiert (Marini et al., 2005, Yasaka et al., 2018). Aus diesem Grund ist eine gründliche kardiale Diagnostik bei Schlaganfall-Patienten essenziell, da mittels dieser potenzielle Schlaganfallursachen identifiziert und effizient therapiert werden können (Kernan et al., 2014, Wasser et al., 2019). In einigen Fällen umfasst diese neben der Ableitung eines Elektrokardiogrammes (EKG) und der Monitor-Überwachung auf der Stroke auch die Durchführung eines Langzeit-EKGs. So ist im Hinblick auf die Detektion von paroxysmale Vorhofflimmern bei Patienten mit Sinusrhythmus, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Thromboembolie als Schlaganfallursache aufweisen, das Langzeit-EKG überlegen (Gunalp et al., 2006).

Die Relevanz der Echokardiographie im Rahmen der Schlaganfalldiagnostik ist bisher unklar (Wasser et al., 2019). Bei Schlaganfallpatienten mit fraglicher kardioembolischer Ursache wird im Rahmen der ersten Diagnostikschritte die transthorakale Echokardiographie (TTE) verwendet (Johansen et al., 2019). Auch wenn für die Durchführung der Echokardiographie noch kein klarer Algorithmus besteht, kann die TTE, im Gegensatz zur transösophagealen Echokardiographie (TEE), als Teil der Routine-Diagnostik angesehen werden (Ng et al., 2016, Grau et al., 2010, Uchino et al., 2004, Giruparajah et al., 2015). Es gibt jedoch keine aktuellen Richtlinien bezüglich der Anwendung der Echokardiographie bei Patienten mit Schlaganfall (Camen et al., 2019). Auf der einen Seite wird in den Richtlinien der American Heart Association die Durchführung der Echokardiographie nicht erwähnt (Powers et al., 2019), auf der anderen Seite empfiehlt die European Stroke Organisation (2008) die Durchführung in bestimmten Patientengruppen (Klasse III, Level B) sowie in bestimmten Fällen (Camen et al., 2019). Zu diesen zählt unter anderem das Vorhandensein von Herzerkrankungen in der Vorgeschichte, die Detektion von suspekten kardialen Emboliequellen, paradoxe Embolien sowie keine identifizierbare Schlaganfall-Ätiologie (2008).

In Situationen, in denen eine echokardiographische Untersuchung indiziert ist und die TTE keine wegweisenden Befunde liefern konnte, ist die TEE potenziell zu ergänzen (Sengupta und Khandheria, 2005, Leung et al., 1995). Auch wird eine TEE bei einem starken Verdacht auf das Bestehen einer infektiösen Endokarditis und negativer TTE empfohlen sowie auch bei positiver TTE, um mögliche Folgekomplikationen eingrenzen zu können (Habib et al., 2015).

Studien zufolge ist die TTE geeignet für die Detektion von Wandthrombosen, welche besonders nach einem stattgefundenen Myokardinfarkt im Bereich des Apex des linken Ventrikels entstehen (Chiarella et al., 1998, 2008). Im Gegensatz dazu liefert die TEE Befunde, welche detaillierte Informationen bezüglich des linken Vorhofs geben (Ohya et al., 2019). Weiterhin erbringt die TEE einen diagnostischen Zusatznutzen in Hinblick auf die Detektion von potenziellen kardialen Emboliequellen (Black et al., 1991, Pearson et al., 1991, Pop et al., 1990, Lee et al., 1991), wie beispielsweise Thromben im linken Vorhof, ein vorhandener spontaner Echokontrast im linken Vorhof sowie ein Persistierendes Foramen Ovale (PFO) (Leung et al., 1994, Tunick et al., 1994, Lee et al., 1991). Auch bei der Detektion

aortaler Abnormalitäten (Keren et al., 1996) sowie im Hinblick auf die Identifikation von herznahen Strukturen, wie beispielsweise des Mediastinums oder der Pulmonalarterien (Sengupta und Khandheria, 2005), zeigt sich die TEE als vorteilhaft.

Studien zufolge kann mittels der TEE bei etwa 41-57% der Patienten mit Schlaganfall oder einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) eine potenzielle kardiale Emboliequelle gefunden werden (Pearson et al., 1991, Cujec et al., 1991). Die genaue Indikationsstellung für die Einleitung einer Sekundärprävention mit oralen Antikoagulantien ist nicht fest definiert. Nur in wenigen Studien wurde bisher erörtert, in welcher Subgruppe der Patienten mit Schlaganfall oder TIA eine Therapie mit Antikoagulantien eingeleitet werden sollte (Cujec et al., 1991, Strandberg et al., 2002, Harloff et al., 2006). So empfehlen die aktuellen Leitlinien zur Schlaganfallprävention eine Therapieeinleitung mit oralen Antikoagulantien bisher nur bei einem Nachweis von Thromben sowie bei bestehendem Vorhofflimmern (Kernan et al., 2014).

Ebenso ist bisher nicht klar, bei welchem Patientenkollektiv die TEE am effizientesten Anwendung finden sollte und bei welchen Patienten diese Untersuchung vermieden werden könnte, da die Durchführung einer TEE mit einigen Risiken und Einschränkungen verbunden ist. So zählen zu den absoluten Kontraindikationen unter anderem das Vorhandensein von Ösophagusdivertikel, oder, -strikturen, Ösophagustumoren als auch kürzlich stattgefundene Operationen am Ösophagus und Magen (Sengupta und Khandheria, 2005).

Die unterschiedlichen Studienergebnisse sowie die Differenzen bezüglich der Definition der klinischen Relevanz einer TEE-Untersuchung ergeben sich unter anderem durch unterschiedliche Studiendesigns und variierende Fallzahlen. Weiterhin sind einige Studien veraltet (Thomalla et al., 2021).

Überdies liegt der Fokus der Untersuchungen in erster Linie auf den resultierenden Befunden der echokardiographischen Untersuchungen und weniger auf den resultierenden Konsequenzen bezogen auf die Sekundärprävention bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA. Angelehnt daran nehmen nur wenige Studien Stellung hinsichtlich der Einleitung von oralen Antikoagulantien oder der Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern. Auch erwähnen nur wenige Autoren Alternativdiagnostiken zu echokardiographischen Untersuchungen.

Das Ziel unserer Studie ist die Erfassung des diagnostischen Zusatznutzes der TEE im Vergleich zur TTE bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA und unklarer Ätiologie sowie die Gegenüberstellung der behandlungsrelevanten Befunde der TEE mit denen der TTE. Überdies geht der Studie die Fragestellung voraus, in welcher Hinsicht die Befunde der TEE die Klärung der Ätiologie, angelehnt an die obengenannten TOAST-Kriterien, beeinflusst, damit die echokardiographische Untersuchung im Klinikalltag zielgerichteter Anwendung finden kann.

## 1.2 Allgemeine Risikofaktoren und Ursachen eines Schlaganfalls

Bezüglich der Inzidenz, der Prävalenz als auch der Mortalität sind Unterschiede in Ost- und Westeuropa zu beobachten, wobei in Osteuropa eine höhere Rate an schweren Schlaganfällen zugeordnet werden können. Ein Grund hierfür scheint die höhere Prävalenz an Risikofaktoren zu sein, welche einen Schlaganfall begünstigen (Brainin et al., 2000).

Neben genetischen Prädispositionen spielen ebenfalls erworbene Risikofaktoren eine Rolle. In der Kohortenstudie von Melgaard et al. (2016) wurden herzinsuffiziente Patienten ohne bestehende Antikoagulation und mit vorhandenem Diabetes mellitus mit Studienteilnehmern ohne jene Risikofaktoren verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass Diabetes mellitus signifikant das ischämische Schlaganfallrisiko als auch das systemische Thromboembolierisiko erhöht ( $p < 0,001$ ) (Melgaard et al., 2016). Amarenco et al. (1996) fanden heraus, dass ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Atherosklerose im Aortenbogen und dem gehäuften Auftreten von Schlaganfällen sowie neuen vaskulären Ereignissen besteht (Amarenco et al., 1996).

Embolische Schlaganfälle unklarer Ätiologie machen etwa 17% aller ischämischen Schlaganfälle aus, vorwiegend sind dabei jüngere Subgruppen an Patienten betroffen (Ntaios, 2020). Neben Vorhofflimmern, der häufigsten kardialen Ursache für embolische Schlaganfälle, zählen aortale Plaques als auch das Vorhandensein eines PFO zu den möglichen Ursachen (Spektor et al., 2020). Auch haben Patienten mit einer infektiösen Endokarditis oder einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte ein erhöhtes Risiko, einen kardioembolischen Schlaganfall zu erleiden (Adams et al., 1993). Weiterhin scheinen große Atherome in der aufsteigenden Aorta und im Aortenbogen bei Patienten über 60 Jahren mit einem erhöhten Risiko für intramurale zerebrale embolische Ereignisse assoziiert zu sein

(Sengupta und Khandheria, 2005). Bezüglich der Prädiktoren haben Studienergebnisse veranschaulicht, dass ein bereits erlittener Schlaganfall, eine bereits durchgemachte TIA als auch eine bestehende Herzinsuffizienz unabhängig voneinander mit einer höheren Rate an Thromben im linken Herzhohr assoziiert werden können (Al Rawahi et al., 2019). Aus diesem Grund hat die kardiale Abklärung in Hinblick auf eine mögliche Emboliequelle einen großen Stellenwert.

### 1.3 Stellenwert der Echokardiographie und kardiale Risikofaktoren

Die Relevanz der Echokardiographie bei Patienten mit Schlaganfall undefinierter Ätiologie ist Gegenstand aktueller Forschung. Aus mehreren Studienergebnissen geht ein Zusatznutzen der TEE in Hinblick auf die Detektion von potenziellen kardialen Quellen für die Entstehung einer Embolie bei Patienten, welche einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten haben, hervor (de Bruijn et al., 2006, Strandberg et al., 2002, Cujec et al., 1991). In über 50% der Studien konnten potenzielle kardiale Emboliequellen bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall oder TIA mittels TEE gefunden werden (Sengupta und Khandheria, 2005). Es sollte jedoch erwähnt werden, dass ein Drittel der Patienten mit kardioembolischen Schlaganfall ebenfalls von einer zerebralen oder vaskulären Atherosklerose betroffen sind, was den Stellenwert der TEE verfälschen kann (Sengupta und Khandheria, 2005).

Darüber hinaus zeigte sich in einer Studie von Strandberg et al. (2002) die TEE sowohl bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen wie Vorhofflimmern oder Myokardinfarkte in der Vergangenheit, als auch bei Patienten mit einem Sinusrhythmus und ohne klinischem Nachweis einer Herzerkrankung als vorteilhaft (Strandberg et al., 2002). Bei 10% der Patienten konnten Hauptrisikofaktoren, wie beispielsweise das Vorhandensein von Thromben im linken Vorhof oder Ventrikel und bei 46% der Teilnehmer kleine Risikofaktoren, wie beispielsweise ein Aneurysma im linken Ventrikel, detektiert werden (Strandberg et al., 2002). Vorhofflimmern, ein akuter myokardialer Infarkt sowie Prothesenklappen wurden nicht dazugezählt.

Dies stimmt mit den Studienergebnissen von Cujec et al. (1991) überein. In der Arbeit zeigte die TEE gegenüber der TTE einen Benefit bezüglich der Detektion von potenziellen kardialen Emboliequellen sowohl bei Patienten mit Sinusrhythmus (18% gegenüber 0%) als auch bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Herzerkrankung (79% gegenüber 38%) (Cujec et al., 1991).

Die Ergebnisse sind mit der Arbeit von Pearson et al. (1991) vereinbar. Hier konnte die TTE bei 15% der Patienten, die TEE hingegen bei 57% der Patienten potenzielle Emboliequellen detektieren (Pearson et al., 1991). Als Risikofaktoren sind hier ein atriales septales Aneurysma (ASA), ein PFO, Thromben im linken Vorhof und ein spontaner Echokontrast im linken Vorhof zu zählen (Pearson et al., 1991). Ein ASA, welches mit einem PFO assoziiert werden konnte, fand die TTE in einem Fall und die TEE in neun Fällen ( $p < 0,005$ ) (Pearson et al., 1991). Auch in Hinblick auf die Detektion von Thromben im linken Vorhof sowie eines spontanen Echokontastes im linken Vorhof bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen erwies sich die TEE gegenüber der TTE als vorteilhaft (Pearson et al., 1991).

Überdies wird die Relevanz der Echokardiographie auch in Hinblick auf die Detektion aortaler Abnormalitäten erforscht. Verglichen zu der TTE erweist die TEE einen Vorteil bezüglich der Größe und Abschätzung von Vegetationen (Sengupta und Khandheria, 2005). So stellen linksseitige Vegetationen ein erhöhtes Risiko für systemische Embolien dar. Sie erweist auch einen Zusatznutzen hinsichtlich der Detektion von Abnormalitäten in aortalen Klappenprothesen als auch im Hinblick auf Thrombosen im Bereich von Klappenprothesen (Sengupta und Khandheria, 2005). Ebenfalls liefert sie einen Informationsgewinn im Hinblick auf den Nachweis von Aneurysmen sowie Perforationen (Habib, 2006). Und auch wenn der Zusammenhang zwischen der Größe atheromatöser Plaques im Bereich der Aorta und Schlaganfällen nicht genau geklärt ist, findet die TEE zur Detektion von Atheromen Verwendung (Sengupta und Khandheria, 2005).

### 1.3.1 Vorhofflimmern als Risikofaktor

Mit einer Prävalenz von 0.4%-1% und einem Vorkommen von 9% bei Patienten über 80 Jahren gilt das Vorhofflimmern als die häufigste Arrhythmie in der klinischen Praxis (Kannel et al., 1998, Feinberg et al., 1995, Go et al., 2001, Beigel et al., 2014). In den Entwicklungsländern liegt die Prävalenz des diagnostizierten Vorhofflimmerns bei etwa 2-4% (Ball et al., 2013, Briffa et al., 2016). Vorhofflimmern ist für etwa 15% aller Schlaganfälle verantwortlich (Pullicino und Homma, 2010). Studienergebnisse zeigen, dass Vorhofflimmern sowie Vorhofflattern das Risiko, eine systemische Embolie zu entwickeln sowie einen Schlaganfall oder eine TIA zu erleiden, um das Zwei- bis Fünffache erhöht. Das Mortalitätsrisiko steigt um den Faktor 1,5 (Benjamin et al., 1998, Wolf et al., 1991, Miyasaka et al., 2007).

In jüngsten Leitlinien wird eine Klassifikation des Vorhofflimmerns vorgeschlagen, welche auf dem zeitlichen Auftreten beruht. Demnach wird zwischen dem paroxysmalen, dem persistierenden und dem permanenten Vorhofflimmern unterschieden (Kirchhof et al., 2016). Das paroxysmale Vorhofflimmern ist selbstlimitierend und besteht nicht länger als eine Woche. Hingegen sind persistierende Episoden charakterisiert durch das Fortbestehen über sieben Tage hinaus. Abgrenzbar dazu ist das permanente Vorhofflimmern, welches durch die dauerhafte Abwesenheit eines Sinusrhythmus definiert ist (Kirchhof et al., 2016). In der Studie von Vanassche et al. (2015), in welcher Patienten ohne bestehende Antikoagulationsmedikamenten untersucht wurden, stieg die Rate der Embolien bei Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern um 2,1% pro Jahr, bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern um 3,0% pro Jahr und um 4,2% pro Jahr bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern (Vanassche et al., 2015). Nach durchgemachten Schlaganfällen oder TIA in der Vorgeschichte konnte permanentes Vorhofflimmern als der zweitstärkste Prädiktor für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko verzeichnet werden (Vanassche et al., 2015).

Kamel et al. (2016) erklären den Pathomechanismus des Vorhofflimmerns dadurch, dass unkoordinierte Aktivitäten der Kardiomyozyten unregelmäßige Kontraktionen zur Folge haben. Durch die insuffiziente Herzaktion erhöht sich das thromboembolische Risiko, da sich Blutgerinnsel in den Vorhöfen bilden können (Kamel et al., 2016). Darüber hinaus begünstigen die resultierenden strukturellen Veränderungen im Myokard weitere Episoden des Vorhofflimmerns (Lu et al., 2008, Wijffels et al., 1995). Auch fanden Wolf et al. (1991) in der Framingham Studie heraus, dass ein vorhandenes Vorhofflimmern einen signifikanten Einfluss auf das Schlaganfallrisiko ausübt. Bezüglich der altersbereinigten Inzidenzraten zeigte sich, dass das Auftreten an Schlaganfällen bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie dreifach ( $p < 0,001$ ), bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) zweifach ( $p < 0,001$ ) und Patienten mit einer Herzinsuffizienz vierfach erhöht war ( $p < 0,001$ ). Patienten mit Vorhofflimmern wiesen ein fünffach erhöhtes Vorkommen auf ( $p < 0,001$ ). Überdies verdeutlichen die Ergebnisse, dass Vorhofflimmern einen von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängigen Einfluss auf das Schlaganfallrisiko darstellt (Wolf et al., 1991). Während das attributable Risiko für Schlaganfälle mit steigendem Lebensalter bei Patienten mit einer vorhandenen Herzinsuffizienz, einer koronaren Herzkrankheit sowie einer arteriellen Hypertonie

sank, stieg dieses bei Patienten mit Vorhofflimmern von 1,5% in der Subgruppe der 50-59-jährigen bis zu 23,5% in der Subgruppe der 80-89-jährigen (Wolf et al., 1991).

Da Vorhofflimmern und Vorhofflattern als Komplikationen die Entstehung von zerebralen Thromboembolien mit sich bringen können (Al Rawahi et al., 2019), ist eine kardiale Abklärung von Relevanz. Die Untersuchung mittels TEE stellt den Goldstandard zur Identifikation von Thromben im linken Herzohr dar und wird häufig in der Routine-Diagnostik vor der Durchführung einer Kardioversion oder einer Katheterablation angewendet, um das Schlaganfallrisiko bei Patienten ohne bestehende Antikoagulationstherapie zu minimieren (Andrade et al., 2018, Kirchhof et al., 2017, Calkins et al., 2018). Ebenfalls wird die TEE bei Patienten durchgeführt, die unter einer antikoagulativen Therapie stehen, jedoch ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Thromben im linken Herzohr mit sich bringen, beispielsweise bei durchgemachten Schlaganfällen in der Vorgeschichte (Al Rawahi et al., 2019).

### 1.3.2 Thromben im linken Vorhof und im linken Ventrikel

Die häufigste Quelle für kardioembolische Ereignisse stellen Thromben im linken Herzohr des linken Vorhofes dar, welche oftmals in Verbindung mit einem vorhandenen Vorhofflimmern stehen (Nakanishi und Homma, 2016). Die TEE erweist sich aufgrund der benachbarten Lage des linken Vorhofs und des Ösophagus als vorteilhaft bezüglich der Detektion von Thromben. Die Spezifität sowie die Sensitivität für die Detektion mittels der TEE liegt hier bei bis zu 99% (Nakanishi und Homma, 2016). Angelehnt daran konnte die TEE in der Studie von Black et al. (1991) unter 400 Teilnehmern bei 21 Patienten (5%) Thromben im linken Vorhof detektieren. Davon waren alle bis auf zwei Thromben im linken Herzohr lokalisiert. Die TTE detektierte insgesamt zwei Thromben (Black et al., 1991). Überdies korreliert bei Patienten mit Schlaganfall und vorhandenem Vorhofflimmern die Größe des linken Vorhofs mit der Rezidivrate an Schlaganfällen sowie der Rate an systemischen Embolien (Paciaroni et al., 2016). So ist laut Paciaroni et al. (2016) ein vergrößerter linker Vorhof bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern ein unabhängiger Prädiktor für weitere Rezidive und systemische Embolien (Paciaroni et al., 2016).

Daneben können Thromben im linken Ventrikel als Folge myokardialer Dysfunktionen entstehen. Mooe et al. (1997) untersuchten in einer Fall-Kontroll-Studie die Inzidenz von Schlaganfällen bei Patienten nach durchgemachtem

Herzinfarkt. Dabei zeigte sich, dass 51% der Studienteilnehmer in den ersten fünf Tagen nach einem Myokardinfarkt einen Schlaganfall erlitten (Moore et al., 1997). Die Studie von Chiarella et al. (1998) wies die höchste Rate an Thromben im linken Ventrikel bei Patienten mit einem anterioren Myokardinfarkt sowie bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion <40% nach (Chiarella et al., 1998). Das Vorhandensein einer dilatativen Kardiomyopathie steht ebenfalls im Zusammenhang mit der Bildung von Thromben im linken Ventrikel (Nakanishi und Homma, 2016).

### 1.3.3 Herzinsuffizienz als Risikofaktor

Die Herzinsuffizienz ist, nach dem Vorhofflimmern, die zweithäufigste Herzerkrankung, welche mit kardioembolischen Schlaganfällen in Verbindung steht (Pullicino und Homma, 2010). Sie ist für etwa 9% aller Schlaganfälle verantwortlich, wobei die Herzinsuffizienz und das Vorhofflimmern in etwa 2% der Fälle gleichzeitig vorliegen (Pullicino und Homma, 2010). Nichtsdestotrotz tritt Vorhofflimmern bei 57% der herzinsuffizienten Patienten auf und erhöht in diesen Fällen die Inzidenzrate (Haeusler et al., 2011, Divani et al., 2009, Pullicino et al., 2000). In der Studie von Freudenberg et al. (2007) zeigte sich bei Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz und ohne eine vorhandene antiarrhythmische Therapie eine Rate an Thromboembolien von etwa 1,7% pro Jahr (Freudenberg et al., 2007).

Bei herzinsuffizienten Patienten mit Schlaganfall stellt die Bildung von Kardioembolien einen wichtigen Pathomechanismus dar (Pullicino und Homma, 2010). Das Risiko für Schlaganfälle, welche ohne klinische Symptome einhergehen, ist bei herzinsuffizienten Patienten um den Faktor zwei bis vier und das Rezidivrisiko um das Zweifache erhöht (Scherbakov et al., 2015). Die Herzinsuffizienz stellt einen unabhängigen Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall dar (Chou et al., 2019). Dies gilt auch bei Abwesenheit von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern. In diesen Fällen sind zusätzliche Risikofaktoren für herzinsuffiziente Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall unter anderem ein hohes Lebensalter, das männliche Geschlecht und besonders ein bestehender Diabetes mellitus (Chou et al., 2019).

Daher ist sowohl eine Reduktion der Risikofaktoren, welche eine Herzinsuffizienz und einen Schlaganfall begünstigen, als auch die Einleitung einer frühzeitigen Sekundärprävention von Relevanz (Kim und Kim, 2018). Die Echokardiographie

kann im Rahmen der kardialen Abklärung Anwendung finden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist die TEE kein Teil der Routinediagnostik. Vielmehr kann die Untersuchung in bestimmten Fällen, wie beispielweise bei Patienten mit Klappenerkrankungen oder dem Verdacht auf eine Endokarditis, eingesetzt werden (Ponikowski et al., 2016). In Fällen, in denen die Symptome nicht mit der Erkrankung der Mitralklappen- oder Aortenklappen übereinstimmen, wird die TEE ergänzend zur TTE eingesetzt (Ponikowski et al., 2016).

#### 1.3.4 Endokarditis als Risikofaktor

Patienten mit infektiöser Endokarditis haben ein erhöhtes Risiko für embolische Ereignisse, welche zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität führen (Habib, 2006). So können zerebrovaskuläre Ereignisse, zu denen unter anderem ischämische als auch hämorrhagische Schlaganfälle sowie die TIA zählen, Folge einer infektiösen Endokarditis sein (Thuny et al., 2007). Die Inzidenz von zerebralen Komplikationen beträgt etwa 25-56% (Habib, 2006). Dem Pathomechanismus liegt unter anderem eine Migration der kardialen valvulären Vegetationen in die zerebralen Arterien zugrunde, welche einen Schlaganfall auslösen, wobei embolische Ereignisse bei etwa 20% der Patienten mit infektiöser Endokarditis vorkommen (Habib, 2006). Die Mortalität ist abhängig von der Art des zerebrovaskulären Ereignisses. So gilt bei Patienten mit einer infektiösen Endokarditis der Schlaganfall als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität, wohingegen die TIA nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert werden kann und eine bessere Prognose aufweist (Thuny et al., 2007).

Sowohl die Größe und Lokalisation der Vegetationen an der Mitralklappe als auch eine Zunahme der Größe der Vegetationen trotz antibiotischer Therapie kann mit einem erhöhten Embolierisiko assoziiert werden (Habib, 2006). Vegetationen >10 mm stehen mit einem erhöhten Embolierisiko im Zusammenhang (Thuny et al., 2007).

Die Diagnose der infektiösen Endokarditis wird in erster Linie anhand von Blutkulturen und der Echokardiographie gestellt (Habib, 2006). Blutkulturen dienen besonders zur Identifikation der verursachenden Erreger und sind bei einer bestehenden infektiösen Endokarditis in etwa 90% der Fälle positiv (Habib, 2006). Besteht der Verdacht auf das Vorhandensein einer Endokarditis, sollte eine Echokardiographie durchgeführt werden. Die Untersuchung mittels TTE geht der Untersuchung mittels TEE voraus. Die Sensitivität für die Detektion von

Vegetationen liegt hier bei etwa 75% (Habib, 2006). Liefert die TTE unklare Befunde oder besteht der Verdacht auf einen Abszess oder einer Endokarditis, welche sich als Folge einer prothetischen Herzklappe oder eines Herzschrittmachers entwickelt hat, findet die TEE als ergänzende Methode Anwendung. Diese steigert die Sensitivität für die Detektion von Vegetationen auf bis zu 85-90% (Habib, 2006).

In etwa 15% der Fälle liefert die Echokardiographie keine Befunde, obwohl eine infektiöse Endokarditis vorliegt (Habib, 2006). Sehr kleine Vegetationen und Läsionen am Klappenapparat, wie beispielsweise das Vorhandensein eines Mitralklappenprolaps sowie degenerative Prozesse, können unter anderem Gründe für die negativen Befunde sein, da diese die Diagnosestellung erschweren (Habib, 2006). Gegebenenfalls kann bei einem frühen Stadium der Endokarditis trotz Durchführung der TEE ein perivalvulärer Abszess übersehen werden, da die Abnormalitäten bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht weit genug fortgeschritten sind (Habib, 2006).

Laut Autorenmeinung sollte die echokardiographische Untersuchung durchgeführt werden, sobald der Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis besteht (Habib et al., 2015). Besonders bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Endokarditis erweist sich die TEE als vorteilhaft (Heidenreich et al., 1999). Ein negativer Befund in der TEE schließt jedoch grundsätzlich das Vorhandensein einer infektiösen Endokarditis trotz hoher Sensitivität nicht aus und die Untersuchung sollte bei bestehender klinischer Symptomatik wiederholt werden (Habib, 2006).

#### 1.3.5 Persistierendes Foramen ovale

Das PFO ist ein Überbleibsel des fetalen Kreislaufsystems (Vitarelli, 2019). Die Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung liegt bei etwa 25-30% (Mojadidi et al., 2018). Laut Autopsieuntersuchungen liegt die Inzidenz eines bestehenden PFO bei circa 27% mit abnehmender Inzidenz in höherem Lebensjahrzehnt (Hagen et al., 1984). Dies zeigte sich auch in der Studie von Fralick et al. (2019), in der Patienten mit einem vorhandenen PFO jünger waren als Patienten ohne PFO (Fralick et al., 2019). Im Gegensatz dazu hatten Studienteilnehmer, welche weder einen vorhandenen kardialen Thrombus noch ein PFO aufwiesen, ein höheres Lebensalter sowie eine höhere Prävalenz für eine arterielle Hypertonie (Fralick et al., 2019).

Das PFO gilt als Risikofaktor für Schlaganfälle (Bogouslavsky et al., 1996), weshalb eine kardiale Abklärung in dieser Patientengruppe von Relevanz ist. Patienten mit kryptogenem Schlaganfall weisen eine drei Mal höhere Prävalenz eines mittels Echokardiographie diagnostizierten PFO auf als Patienten mit bekannter Schlaganfallursache (Fralick et al., 2019). Obwohl die Relevanz eines bestehenden PFO als auch eines atrialen septalen Aneurysma im Hinblick auf die Entstehung eines ischämischen Schlaganfalls noch nicht abschließend belegt ist, hat die Metaanalyse von Overell et al. (2000) gezeigt, dass bei Patienten unter 55 Jahren eine Assoziation zwischen diesen Risikofaktoren und einem ischämischen Schlaganfall unklarer Ätiologie besteht (Overell et al., 2000).

Auch zeigte eine weitere Studie, dass das gleichzeitige Vorhandensein eines PFO und eines ASA das Rezidivrisiko erhöht (Mas und Zuber, 1995). In der retrospektiven Arbeit wurden 132 Studienteilnehmer unter 60 Jahre mit einem PFO und/oder einem ASA sowie einem Schlaganfall oder einer TIA unklarer Ursache in Hinblick auf wiederkehrende zerebrale vaskuläre Ereignisse untersucht (Mas und Zuber, 1995). Die durchschnittliche jährliche Rezidivrate für einen Schlaganfall oder TIA betrug bei einer Fallzahl von 132 Teilnehmern unter 60 Jahren 1,2% und 3,4%. Bei Patienten, welche sowohl ein PFO als auch ein ASA aufwiesen, betrug die durchschnittliche jährliche Rezidivrate 4,4% (Mas und Zuber, 1995). Angelehnt daran wurde in der Studie von Lee et al. (2010) unter 1014 Patienten mit ischämischen Schlaganfall, welche eine Untersuchung mittels TEE erhielten, bei 184 Studienteilnehmern ein kryptogener Schlaganfall mit vorhandenem PFO diagnostiziert (Lee et al., 2010). Während des Follow-ups, welches bei 181 Patienten möglich war, erlitten 7,7% der Patienten ein Schlaganfallrezidiv. Analysen haben gezeigt, dass ein ASA oder eine Hypermobilität des atrialen Septums sowie die Größe des PFO unabhängige Faktoren für ein solches Rezidiv darstellen (Lee et al., 2010).

Die Studienergebnisse von Steiner et al. (1998) ergaben, dass die Prävalenz eines größeren PFO bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall höher war als bei Patienten mit identifizierter Schlaganfallursache (26% gegenüber 6%) (Steiner et al., 1998). Hier wurde die Größe des PFO in klein (0-1,9 mm), mittel (2-3,9 mm) und groß ( $\geq 4$ mm) eingeteilt. Patienten mit größerem PFO hatten, verglichen mit

Patienten mit kleinem oder keinem PFO, größere Infarkte in der bildgebenden Diagnostik (14% gegenüber 2%) (Steiner et al., 1998).

Eine Studie von Mas et al. (2001) verdeutlicht, dass die diagnostische Abklärung eines PFO das Therapiemanagement beeinflussen kann. Hier wiesen Studienteilnehmer unter 55 Jahren und unklarer Schlaganfallursache mit einem PFO und einer täglichen Einnahme von 300 mg Acetylsalicylsäure häufiger ein atriales septales Aneurysma auf als Patienten ohne vorhandenem PFO (19,1% gegenüber 3,2%,  $p < 0,001$ ). Patienten mit kryptogenem Schlaganfall, bei denen nur ein PFO diagnostiziert worden ist, zeigten unter Therapie mit Acetylsalicylsäure keine erhöhte Rezidivrate verglichen zu Patienten ohne ein PFO (Mas et al., 2001). Die Studie von Mas et al. (2001) lässt darauf schließen, dass in der Subgruppe der Patienten mit einem isoliertem PFO die Therapie mittels Acetylsalicylsäure als sekundäre Prävention von Vorteil ist. Patienten, welche zusätzlich ein atriales septales Aneurysma aufweisen, könnten von einer Kombinationstherapie, wie beispielsweise einer zusätzlichen oralen Antikoagulationstherapie, profitieren (Mas et al., 2001).

In Hinblick auf die echokardiographische Untersuchung kann festgehalten werden, dass auch wenn die TTE als Untersuchungsmethode für die Detektion eines bestehenden PFO und eines damit einhergehenden Rechts-Links-Shunts herangezogen werden kann, die TEE der TTE in der Beurteilung eines vorhandenen PFO als überlegen gilt (de Bruijn et al., 2006). In der Studie von Bruijn et al. (2006) konnte unter 231 Patienten mit potenziellen kardialen Emboliequellen ein PFO bei 12 Patienten (5%) mittels TEE und bei drei Patienten (1%) mittels der TTE identifiziert werden (de Bruijn et al., 2006).

Bezüglich der Identifikation von kleineren Shunts erweist sich die TEE ebenfalls als vorteilhaft (Maffè et al., 2010). Die Metaanalyse von Ren et al. (2013) zeigt, dass auch wenn die Spezifität und Sensitivität für die Detektion eines PFO mittels TTE hoch ist (88%), diese nicht für die Identifikation von kleinen Rechts-Links-Shunts geeignet ist (Ren et al., 2013).

#### 1.4 Fragestellung und Hypothesen

Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist es zu klären, welchen Informationsgewinn die Befunde der TEE im Vergleich zu denen der TTE bei Patienten mit akutem

ischämischen Schlaganfall unklarer Ätiologie erbringen. Überdies sollen die therapeutischen Auswirkungen nach Durchführung der TEE bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall konkretisiert werden.

Zum jetzigen Zeitpunkt wurde noch kein klarer Algorithmus für die Anwendung der Echokardiographie bei Patienten mit einem Schlaganfall unklarer Ätiologie beschrieben, sodass die Durchführung in den Krankenhäusern variiert. Auch ist der Zusatznutzen in Hinblick auf das Therapiemanagement nicht eindeutig definiert. Durch die Beschreibung einer rationalen Indikationsstellung der Echokardiographie bei Patienten nach einem Schlaganfall kann die Diagnostik auf der einen Seite zielgerichtet eingesetzt werden und auf der anderen Seite bei Patienten vermieden werden, bei denen diese mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen Vorteil erbringt.

Angelehnt daran soll überprüft werden, bei welchem Patientenkollektiv die Durchführung einer TEE als Bestandteil der kardialen Diagnostik neben dem EKG, dem EKG-Monitoring und der kardialen Enzymdiagnostik etabliert werden sollte. In der Arbeit werden folgende Hypothesen untersucht:

Hypothese 1: Es wird eine höhere Rate an behandlungsrelevanten Befunden in der TEE (5%) verglichen mit der TTE (3%) erwartet.

Hypothese 2: Die Klassifikation der Schlaganfall-Ätiologie ändert sich bei etwa 10% der Patienten nach Durchführung der TEE.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Erhebung der Stichprobe

Die Studie „Comparative Effectiveness Study of Transthoracic and Transesophageal Echocardiography in Stroke“ (CONTEST) ist ein Projekt der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) sowie der Klinik für allgemeine und interventionelle Kardiologie des Universitären Herzzentrums (UHZ). Es handelt sich um eine multizentrische, prospektive, offene Registerstudie, in der sich eine neurologische universitäre Klinik als auch vier nicht-universitäre Kliniken mit Stroke-Units beteiligen. Die Studie verfolgt als Ziel die Bewertung der klinischen Relevanz der Echokardiographie in Hinblick auf die Therapieänderung bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall. Die Studie ist abgeschlossen.

#### 2.1.1 Untersuchungszeitraum und Ein- und Ausschlusskriterien

In allen teilnehmenden Zentren wurde während des Studienzeitraums vom 01.07.2017 bis 30.06.2019 ein Screening der Schlaganfallpatienten durchgeführt und diejenigen in die Studie rekrutiert, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt haben. Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg hat das Studienprotokoll genehmigt. Die Ein- und Ausschlusskriterien finden sich in Tabelle 1 und 2.

*Tabelle 1: Einschlusskriterien*

Einschlusskriterien:
- Akuter ischämischer Schlaganfall oder TIA mit unklarer Ätiologie
- Alter >18 Jahre
- Informed Consent durch Patientin/Patient oder gesetzlicher Vertreter
- Durchführung von TTE und TEE in klinischer Routinediagnostik

*Tabelle 2: Ausschlusskriterien*

Ausschlusskriterien:
- Bereits geklärte Schlaganfallursache
- Bereits festgelegte Sekundärprophylaxe vor Durchführung von TTE und TEE (beispielsweise symptomatische Stenose der Arteria carotis interna, bekanntes Vorhofflimmern mit Indikation zur oralen Antikoagulation, Dissektion zervikaler Arterien)

Die Entscheidung über die Indikation zur Durchführung der TTE und TEE erfolgte über die Neurologen in den jeweiligen Kliniken. In der Regel wurde innerhalb der ersten zwei Tage beschlossen, ob ein Studieneinschluss erfolgt und die TEE durchgeführt wird. Die Studienteilnehmer wurden unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt und anhand des Aufklärungsbogens sowohl über die Untersuchungen als auch über den Studienverlauf aufgeklärt. Die Patienten oder ihre gesetzlichen Vertreter gaben für ihre Teilnahme sowohl ihr mündliches als auch ihr schriftliches Einverständnis. Weiterhin wurden die Studienteilnehmer darüber in Kenntnis gesetzt, dass sie jederzeit die Teilnahme an der Studie verweigern können und dass die Ausarbeitung der Daten in anonymisierter Form erfolgt. Dafür wurden die Patientennamen durch eine entsprechende ID ersetzt. Bei allen Patienten wurde gemäß den nationalen Leitlinien die Diagnostik eingeleitet. So erhielten alle Patienten neben einer laborchemischen Kontrolle eine Bildgebung mittels einer CT oder einer MRT, eine Sonographie der zervikalen Arterien, ein 12-Stunden-EKG sowie eine elektrokardiographische 24-Stunden-Überwachung. Die echokardiographischen Untersuchungen mittels TTE und TEE wurden durch erfahrene Kardiologen nach einem standardisierten Protokoll mit einheitlichen Kriterien durchgeführt.

#### 2.1.2 Fragebögen zur Erfassung der Risikofaktoren

Nach Einwilligung und Durchführung der Untersuchungen wurde anhand der jeweiligen digitalisierten Patientenakten studienbezogene Fragebögen ausgefüllt, welche einen Überblick über den Krankheitsverlauf und die Befunde vermitteln. Zum einen wurden Basisdaten wie das Alter bei Aufnahme, das Geschlecht, die Symptomatik und zum anderen die Risikofaktoren der Studienteilnehmer dokumentiert. Unter diese sind die Folgenden zu zählen: Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Koronare Herzerkrankung sowie ein Schlaganfall und/oder eine TIA in der Vorgeschichte. Weiterhin wurde festgehalten, ob ein Vorhofflimmern bekannt ist und ob eine Antikoagulation besteht. Des Weiteren wurde eingetragen, ob bei einem bestehenden Hirninfarkt dieser in einer CT oder MRT nachgewiesen worden ist und ob eine Atherosklerose mit hämodynamisch relevanten Stenosen ( $\geq 50\%$  nach North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, NASCET) in der Neurosonographie diagnostiziert wurde. Damit zusammenhängend wurde anhand des Bogens erfragt, ob die

Stenose die Ursache der akuten Symptomatik ist. Schließlich wurden Angaben bezüglich der Durchführung der TTE und der TEE notiert und es wurde noch erfragt, ob eine Therapieänderung nach Durchführung der TEE eingeleitet worden ist.

Anschließend erfolgte eine Erweiterung des Fragebogens durch die Angaben von spezifischen kardiologischen Parametern. Dazu sind Informationen über die Herzklappen und Herzkammern, wie beispielsweise detektierbare Abnormalitäten, Endokarditiszeichen, identifizierbare Thromben in Vorhöfen, Ventrikeln oder im Bereich der Aorta, Angaben über die systolische und diastolische Ventrikelfunktion sowie Ejektionsfraktion (%), über einen spontanen Echokontrast und über bestehende atriale septale Aneurysmen sowie über ein vorhandenes Persistierendes Foramen ovale, zu zählen. Auch die Größe des linken Herzvorhofes und aortale Plaques (>4mm) wurden untersucht.

## 2.2 Primäre und sekundäre Endpunkte

Als primärer Endpunkt galten Befunde der TTE und TEE, welche eine potenzielle Änderung einer medikamentösen, interventionellen oder chirurgischen Therapie rechtfertigten. Folgende Befunde galten als therapierelevant: reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion ( $\leq 35\%$  oder qualitativ), regionale Wandbewegungsstörung, intrakardiale Thromben im Ventrikel oder im Vorhof, schwere Herzklappenerkrankung, Zeichen einer Endokarditis, PFO bei Patienten  $\leq 60$  Jahre oder bei Patienten  $> 60$  Jahre, bei denen das PFO ursächlich für den Schlaganfall war oder die mittels Okkluder behandelt worden sind, ein atriales Myxom, Zeichen einer rechtsventrikulären Hypertrophie sowie Zeichen einer Kardiomyopathie.

Als sekundärer Endpunkt galten Befunde der TEE, welche nicht mittels der TTE detektiert worden sind und ferner zu einer akuten Therapieeinleitung oder zu einer Änderung der Sekundärprävention führten. Weiterhin zählten hierunter alle Befunde, aus denen eine Änderung der Klärung der Ätiologie gemäß der TOAST-Kriterien (Adams et al., 1993) nach Durchführung der TTE sowie vor und nach Durchführung der TEE resultierte.

## 2.3 Datenauswertung und Statistische Analyse

Die deskriptiven Statistiken wurden für die Gesamtanzahl der Studienteilnehmer bereitgestellt. Dies galt für Patienten, welche der „intention-to-treat-Analyse“

zuzuordnen waren und daher eine TTE oder eine TEE bekamen. Anhand eines zweiseitigen McNemar-Tests wurde die Rate an behandlungsrelevanten Befunden für Teilnehmer, welche beide echokardiographische Untersuchungen erhielten („Per-Protokoll-Analyse“), dargestellt. Klinische Charakteristika sowie Risikofaktoren wurden zwischen den Patienten mit und ohne behandlungsrelevanten TEE-Befunden verglichen. Anhand eines multivariaten logistischen Regressionsmodells wurden Patientenmerkmale, welche mit behandlungsrelevanten TEE-Befunden assoziiert werden konnten, beschrieben. Alle Tests wurden mittels eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 5% durchgeführt. Die Änderung der Definition der Ätiologie anhand der TOAST-Kriterien vor und nach Durchführung der TEE wurde anhand eines zweiseitigen McNemar-Bowker-Tests beschrieben. Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung des R-Statistikpakets 3.2.3. durchgeführt.

Unser Ziel war eine Fallzahl von  $n=880$  Patienten zu rekrutieren, um mit einer Aussagekraft von 80% zu zeigen, dass die Durchführung der TEE einen 2%-Anstieg der behandlungsrelevanten Befunde, verglichen zu der TTE, liefert (5% gegenüber 3%). Hierbei wurde der zweiseitige McNemar-Test mit einem  $\alpha=0,05$ , unter Berücksichtigung eines Ausschlusses von etwa 5% aufgrund von nichtverwendeter oder inkompletter Daten, verwendet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Übersicht über die Stichprobe und klinische Charakteristika

Die Studie wurde aufgrund des Endes der Förderung vorzeitig beendet. Innerhalb eines Zeitraumes von 24 Monaten, zwischen Juli 2017 und Juni 2019, konnten 494 Patienten in die Studie rekrutiert werden. Unter diesen hatten 385 (77,9%) einen akuten ischämischen Schlaganfall, 89 (18%) eine TIA und 20 (4,1%) Patienten eine retinale Ischämie. Das durchschnittliche Alter lag bei 64,7 Jahren, 204 Patienten (41,3%) waren weiblich. Tabelle 3 zeigte eine Übersicht über die klinischen Charakteristika.

Tabelle 3. Demographische Merkmale und Charakteristika der Patienten. Quelle: (Thomalla et al., 2021), S. 180

<b>Variable</b>	<b>Studienpopulation (n=494)</b>
<b>Durchschnittsalter, J</b>	64,7 (13,3)
<b>Weiblich, n (%)</b>	204 (41,3)
<b>Diagnose</b>	
Ischämischer Schlaganfall, n (%)	385 (77,9)
TIA, n (%)	89 (18,0)
Amaurosis fugax, n (%)	5 (1,01)
Retinaler Infarkt, n (%)	15 (3,04)
<b>Vorerkrankungen und Risikofaktoren</b>	
Arterielle Hypertonie, n (%)	353 (71,5)
Diabetes mellitus, n (%)	98 (19,8)
Hypercholesterinämie, n (%)	251 (50,8)
Vorhofflimmern, n (%)	8 (1,6)
Koronare Herzerkrankung, n (%)	75 (15,2)
Ischämischer Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte, n (%)	94 (19,0)
<b>Läsion im CT oder MRT, n (%)</b>	345 (69,8)
<b>Erstdiagnose eines Vorhofflimmerns auf der Stroke Unit, n (%)</b>	11 (2,2)
<b>Befunde in der Neurosonographie</b>	
Atherosklerose, n (%)	391 (79,1)
Stenose von intrakraniellen Arterien, n (%)	35 (7,1)

### 3.2 Vergleich der Subgruppen mit und ohne Durchführung der TEE

Die TTE wurde bei 492 Patienten (99,6%) und die TEE bei 454 Patienten (91,9%) durchgeführt. Bei zwei Studienteilnehmern wurde die TTE nicht durchgeführt, da ein Patient vor Durchführung der Untersuchung die Klinik verließ und ein Patient kurz vor Klinikaufenthalt bereits eine TTE erhalten hat. 40 Patienten erhielten keine TEE, die Gründe waren wie folgt: Patient wurde entlassen oder starb vor Durchführung der TEE (n=15), Patient verweigerte die TEE (n=8), die Durchführung wurde wegen einer spezifischen Schlaganfallätiologie oder Indikation für eine orale Antikoagulation als nicht notwendig betrachtet (n=7), wegen einer klinischen Verschlechterung des Zustandes (n=1), aufgrund von in der Vergangenheit bereits bekannten durchgemachten Komplikationen während der TEE (n=1), wegen der Selbstentlassung des Patienten gegen ärztlichen Rat (n=1) und nicht-dokumentierten Ursachen (n=7).

Patienten, welche eine TEE-Untersuchung erhielten, waren jünger (64,3 gegenüber 69,2,  $p=0,023$ ) und haben weniger häufiger ein neues Vorhofflimmern auf der Stroke-Unit diagnostiziert bekommen (1,3% gegenüber 12,5%,  $p=0,002$ ). Andere klinische Merkmale zwischen den Gruppen waren vergleichbar. Komplikationen sind während der echokardiographischen Untersuchungen nicht aufgetreten.

### 3.3 Therapieänderung nach Durchführung der TEE

Diagnostische Befunde der TEE, welche die TTE nicht lieferte und welche zu einer Therapieänderung oder einer Änderung der Sekundärprävention geführt haben, wurden bei 13 Patienten gefunden. Dies entspricht einer Rate von 2,6% in der Intention-to-treat-Analyse, welche die Gesamtzahl von 494 Teilnehmern beinhaltet, sowie einer Rate von 2,9% in der Per-Protokoll-Population, welche jene 454 Patienten beinhaltet, welche eine TEE erhielten. Zu diesen Befunden zählten das PFO (n=10), Thrombus im linken Vorhof (n=1), Zeichen einer Endokarditis (n=1) sowie eine Endokarditis mit einem Aortenwurzelsabszess (n=1). Patienten mit therapielevanten Befunden in der TEE waren jünger (Durchschnittsalter 54,8 gegenüber 64,6 Jahren,  $p=0,003$ ). Andere klinischen Merkmale unter den Gruppen waren vergleichbar.

### 3.4 Therapierelevante Befunde der TTE und TEE

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung der diagnostischen Befunde der TTE und TEE. Mittels der TTE wurde bei 64 (14,1%) Patienten therapierrelevante Befunde gefunden, durch die TEE bei 86 (18,9%) Patienten. Dieser Unterschied war signifikant ( $p < 0,001$ ). Damit konnte Hypothese 1 bestätigt werden. Insgesamt lieferte die TEE bei 29 (6,4%) Patienten therapierrelevante Befunde, welche die TTE nicht erbrachte. Die TTE detektierte bei sieben Patienten therapierrelevante Befunde, welche die TEE nicht ermittelte. Diese Ergebnisse werden in Tabelle 5 veranschaulicht.

Therapierrelevante Befunde, welche mittels der TEE, jedoch nicht mit der TTE detektiert wurden, waren das PFO ( $n=23$ ), Zeichen einer Endokarditis ( $n=2$ ), eine Endokarditis mit Aortenwurzelabszess ( $n=1$ ), eine Aortenklappeninsuffizienz ( $n=1$ ), ein Thrombus im linken Vorhof ( $n=1$ ) sowie Zeichen einer Kardiomyopathie ( $n=1$ ). Therapierrelevante Befunde der TTE, welche die TEE nicht identifizierte, waren regionale Wandbewegungsstörungen ( $n=5$ ) sowie Zeichen einer Kardiomyopathie ( $n=2$ ).

In Hinblick auf die Patienten  $\leq 60$  Jahre ( $n=191$ ) gab es bei 27 Patienten (14,1%) therapierrelevante Befunden in der TEE, welche die TTE nicht detektierte sowie bei drei Patienten therapierrelevante Befunde, welche die TTE, nicht jedoch die TEE aufzeigte (Tabelle 6).

In elf Fällen bestätigte die TEE suspekten Befunde der TTE nicht: Suspektes PFO ( $n=8$ ) sowie eine schwere Aortenstenose ( $n=2$ ) als auch eine suspekten Endokarditis ( $n=1$ ).

Tabelle 4. Diagnostische Befunde bei Patienten mit TTE und TEE. Quelle: (Thomalla et al., 2021), S.180

Befunde	TTE (n=454)	TEE (n=454)
<b>Therapierelevant</b>		
Reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), qualitativ oder LVEF ≤ 35%	8 (1,8)	8 (1,8)
Regionale Wandbewegungsstörung	19 (4,2)	13 (2,9)
Intrakardiale Thromben	3 (0,7)	5 (1,1)
Klappenerkrankung, höhergradig	6 (1,3)	7 (1,5)
Zeichen einer Endokarditis	1 (0,2)	4 (0,9) †
PFO, Alter ≤60j oder >60j mit Erfüllung der Kriterien zur PFO-Verschlussbehandlung	28 (6,2)	52 (11,5)
Zeichen einer rechtsventrikulären Belastung	1 (0,2)	1 (0,2)
Zeichen einer Kardiomyopathie	3 (0,7)	2 (0,44)
Vorhofmyxom	-	-
Insgesamt* (Alle Patienten mit therapierelevanten Befunden)	64 (14,1)	86 (18,9)
<b>Nichttherapierelevant</b>		
PFO ohne therapeutische Konsequenz	29 (6,4)	42 (9,3)
Klappenerkrankung, gering-, bis mittelgradig	8 (1,8)	10 (2,2)
Aortaler Thrombus	-	2 (0,4)
Aortale Atherome oder Plaques	4 (0,9)	74 (16,3)
Weitere Befunde der Aorta (Ektasie, Aneurysma)	7 (1,5)	6 (1,3)
Andere	15 (3,3)	23 (5,1)

Gesamtzahl n (%); \* beinhaltet die Gesamtzahl der Patienten mit therapierelevanten Befunden mit Berücksichtigung therapierelevanter Befunde bei jedem einzelnen Patienten.

† Bei einem Patienten, Zeichen einer Endokarditis und Aortenwurzelabszess.

Table 5. Therapierrelevante Befunde in TTE und TEE in allen Patienten, Quelle: (Thomalla et al., 2021), S. 181

Therapierrelevante Befunde in der TTE	Therapierrelevante Befunde in der TEE		
	Nein	Ja	Insgesamt
Nein	361	29*	390
Ja	7†	57	64
Insgesamt	368	86	454

\*PFO (n=23), Zeichen einer Endokarditis (n=2), Zeichen einer Endokarditis und eines Aortenwurzelabszesses (n=1), schwere Herzerkrankung (Aortenklappeninsuffizienz, n=1), Thrombus (linker Vorhof, n=1), Zeichen einer Kardiomyopathie (n=1).  
 †Regionale Wandbewegungsstörung (n=5), Zeichen einer Kardiomyopathie (n=2).

Table 6. Therapierrelevante Befunde in TTE und TEE bei Patienten ≤60 Jahre, Quelle: (Thomalla et al., 2021), S. 181

Therapierrelevante Befunde in der TTE	Therapierrelevante Befunde in der TEE		
	Nein	Ja	Insgesamt
Nein	125	27*	152
Ja	3†	36	39
Insgesamt	128	63	191

\*PFO (n=23), Zeichen einer Endokarditis (n=2), Zeichen einer Endokarditis und Aortenwurzelabszess (n=1), schwere Herzerkrankung (Aortenklappeninsuffizienz, n=1).  
 †Regionale Wandbewegungsstörung (n=1), Zeichen einer Kardiomyopathie (n=2).

### 3.5 Änderung der Ätiologie nach Durchführung der TEE

Bei 453 von 454 der Patienten (99,8%) lag eine Beurteilung der Schlaganfallätiologie angelehnt an die TOAST-Kriterien vor. Die Ätiologie änderte sich nach Durchführung der TEE bei 52 von 453 Patienten (11,5%), was einem signifikanten Unterschied in der Verteilung der Schlaganfallätiologie vor und nach Durchführung der TEE entspricht ( $p < 0,001$ ). Damit konnte Hypothese 2 bestätigt werden. Als häufigste Änderungen der Ätiologie galten eine gesteigerte Rate an Kardioembolien (9,7% gegenüber 6,0%) und eine Atherosklerose der großen Arterien (33,6% gegenüber 30,7%) nach Durchführung der TEE. Die Rate an Schlaganfällen, welche einer Mikroangiopathie zugrunde lagen, sank nach

Durchführung der TEE von 24,7% auf 24,1%. Die Subgruppe der Patienten mit kryptogener Schlaganfallätiologie sank von 36,6% auf 29,4% (Siehe Figur 1).

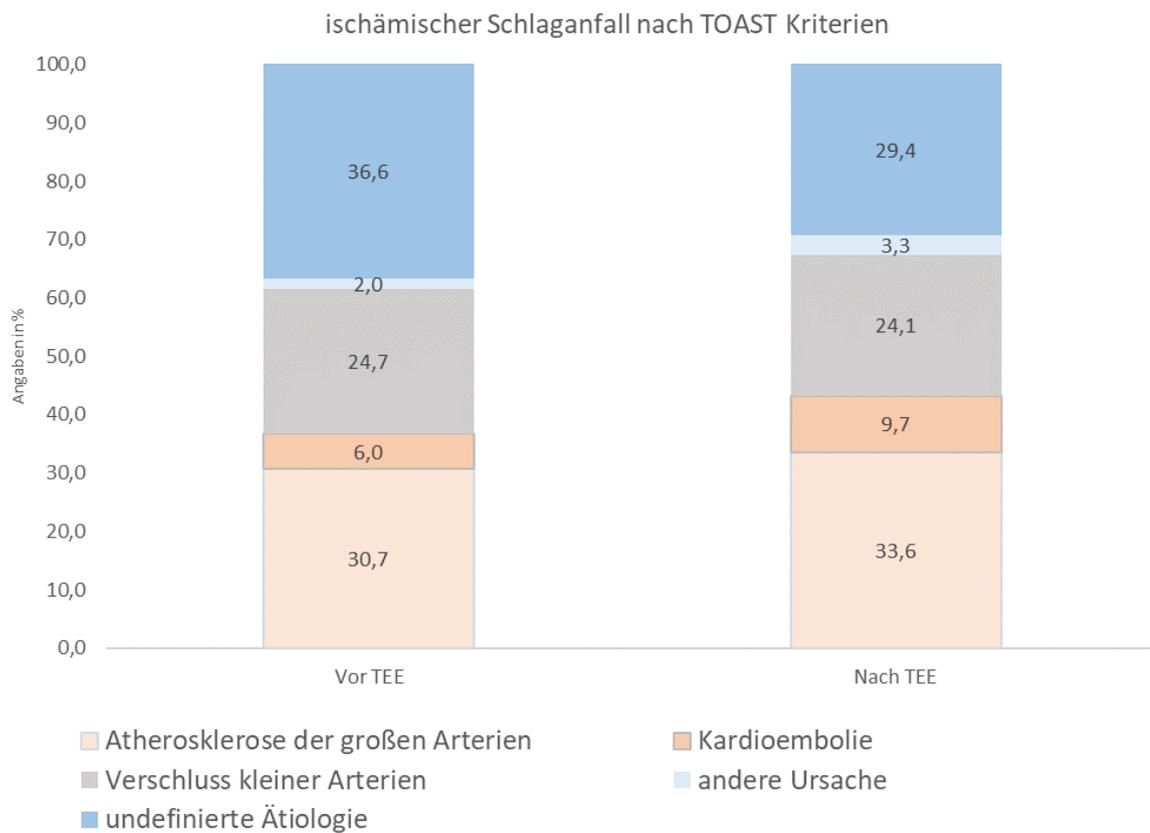


Abbildung 1. Schlaganfallätiologie nach den TOAST-Kriterien vor und nach Durchführung der TEE, Quelle: (Thomalla et al., 2021), S. 182

## 4 Diskussion

### 4.1 Relevanz der Echokardiographie in Hinblick auf die Therapieänderung

Die Anwendung der TEE-Untersuchung bei Schlaganfallpatienten variiert weltweit in den Kliniken. Es besteht kein klarer Algorithmus bezüglich der klinischen Durchführung. Laut Studien ist die Rezidivrate bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall hoch und die Effektivität einer Therapieeinleitung mit Thrombozytenaggregationshemmung oder oralen Antikoagulantien unklar (Mojadidi et al., 2018, Mohr et al., 2001). Daher ist die Frage zu stellen, inwiefern die Befunde der TEE das Therapiemanagement beeinflussen.

In unserer prospektiven Studie führte die Durchführung der TEE bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA und undefinierter Ätiologie vor stattgefundenener echokardiographischer Untersuchung zu einer signifikant gesteigerten Rate an therapierelevanten Befunden durch die TEE verglichen mit der TTE (86 [18,9%] gegenüber 64 [14,1%],  $p < 0,001$ ). Durch das Hinzuziehen der TEE zu der Untersuchung mittels TTE stieg die absolute Rate an therapierelevanten Befunden um 6,4%. Überdies führte die Detektion mittels TEE in der Per-Protokoll-Gruppe in bis zu 2,9% der Fälle und in bis zu 2,6% der Fälle in der Intention-to-treat-Gruppe zu einer Therapieänderung.

In der Studie von Strandberg et al. (2002) führten die Befunde der TEE in mehr Fällen zu einer Therapieänderung als in unserer Arbeit. Hier erhielten 62 von 441 Studienteilnehmer (14%) nach Durchführung der TEE eine Therapieänderung im Sinne einer Behandlung mit Antikoagulantien (Strandberg et al., 2002). Die höhere Rate an therapierelevanten Befunden ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass auch Patienten mit Vorhofflimmern in die Analyse miteinbezogen worden sind. Ein bekanntes Vorhofflimmern galt in unserer Arbeit als Ausschlusskriterium. Wurden nur die Befunde der Patienten ohne Vorhofflimmern analysiert, so zeigte sich eine Änderung des Therapieregimes bei 36 von 381 Patienten (9%) (Strandberg et al., 2002). Bei Betrachtung der Teilnehmer mit Sinusrhythmus und ohne kardiale Vorerkrankungen war zu beobachten, dass insgesamt 8% dieser Patienten eine Therapieänderung allein aufgrund der Befunde der TEE angeordnet bekamen (Strandberg et al., 2002).

In einer Arbeit von Cujec et al. (1991) konnte mittels TTE unter 63 Patienten in der Subgruppe der Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Herzerkrankung bei neun Patienten (14%), mittels TEE in 26 Fällen (41%) eine potenzielle kardiale Emboliequelle identifiziert werden (Cujec et al., 1991). Unter 58 Patienten, welche Nachkontrollen erhielten, kam es in 5% der Fälle aufgrund der TEE-Befunde zu einer Therapieänderung (Cujec et al., 1991). Ebenfalls führte in der Studie von Harloff et al. (2006) die Durchführung der TEE in weitaus mehr Fällen zu einer Therapieänderung. Hier erhielten in der Subgruppe der Patienten mit ungeklärter Ätiologie 30,6% der Teilnehmer, basierend auf den nachfolgenden TEE-Befunden, eine orale Antikoagulation anstatt einer Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Statinen (Harloff et al., 2006). Unter 227 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und einer Fallzahl von 503 Patienten konnte die TEE in 19,8% der Fälle Hochrisikoquellen für die Entstehung einer Embolie detektieren. Bei 17 Patienten (8%) wurde eine Indikation für die Therapieeinleitung mit oralen Antikoagulantien gestellt (Harloff et al., 2006).

In einer weiteren Studie kam es bei einer Fallzahl von 1833 Patienten mit ischämischem Schlaganfall, normalem Sinusrhythmus und ohne bekannte kardiale Vorerkrankungen bei 63 Patienten (3,4%) zu einer Änderung der Sekundärprävention (Cho et al., 2010). Ein klarer Algorithmus in Hinblick auf die Therapie wird jedoch nicht definiert. Erwähnenswert ist auch, dass ein direkter Vergleich zwischen der TEE und der TTE nicht hervorgeht und so keine Aussage über den Zusatznutzen der TEE getroffen werden konnte.

Im Kontrast zu diesen Ergebnissen ist die Studie von Wasser et al. (2019) zu betrachten. Hier ergab sich keine befundrelevante Therapieänderung nach Durchführung der TEE (Wasser et al., 2019). In der prospektiven und multizentrischen Studie wurde die diagnostische Relevanz der Echokardiographie mit der diagnostischen Relevanz des Langzeit-EKGs anhand von Patienten  $\geq 60$  Jahren mit akutem ischämischen Schlaganfall unabhängig von der Ätiologie verglichen ( $n=398$ ) (Wasser et al., 2019). Als Ausschlusskriterien galten Vorhofflimmern, eine ipsilaterale Karotisstenose  $\geq 50\%$  nach NASCET sowie eine bereits bestehende Indikation oder Kontraindikation einer oralen Antikoagulation. Die höchste Rate an therapielevanten Befunden beruhte auf der Durchführung eines verlängerten Langzeit-EKGs, welches drei Mal für zehn Tage angewendet

wurde (13,5%) (Wasser et al., 2019). Im Gegensatz dazu bekamen 3,9% der Patienten eine Therapie aufgrund der echokardiographischen Befunde, hierunter in 9% der Fälle aufgrund der TEE und in 0,3% der Fälle aufgrund der TTE (Wasser et al., 2019). Hierbei hatte die Durchführung der TTE nur in einem Fall Einfluss auf die Therapie. Erwähnenswert ist, dass die Studie keinen Aussage über die Relevanz der TEE bei jüngeren Patienten zulässt.

In Anbetracht der Tatsache, dass in unserer Arbeit 454 Patienten eine TEE-Untersuchung erhalten haben und diese bei zusätzlichen 29 Patienten therapierrelevante Befunde zeigte, ergibt sich hieraus, dass 16 Patienten mittels TEE untersucht werden müssen, um bei einem Patienten einen therapierlevanten Befund erzielen zu können. Basierend auf früheren Daten ist zu erwarten, dass insbesondere bei jüngeren Patienten eine TEE eine höhere Rate von therapierlevanten Befunden erbringt, so dass wir eine entsprechende Subgruppenanalyse durchführten. Bei Fokussierung auf die 191 Patienten  $\leq 60$  Jahre zeigte sich, dass die TEE in dieser Subgruppe in 14,1% der Fälle therapierrelevante Befunde detektierte. Dies bedeutet, dass bei sieben Patienten  $\leq 60$  Jahre eine Untersuchung mittels der TEE durchgeführt werden muss, damit sich in einem Fall ein therapierrelevanter Befunde ergibt.

Überdies wurde durch die Durchführung der TEE bei elf (2,4%) Patienten, bei welchen die TTE fälschlicherweise therapierrelevante Befunde diagnostiziert hatte, eine vermeintlich notwendige Therapie durch die Reevaluation mittels TEE vermieden. Unter Berücksichtigung dieser beiden Ergebnisse erzielte die TEE bei 40 (8,8%) Patienten Befunde, welche eine Konsequenz der Therapie mit sich brachten.

#### 4.1.1 Persistierendes Foramen Ovale als therapierrelevanter Befund

In unserer Studie waren als therapierrelevante Befunde, welche mittels der TEE detektiert worden sind, unter anderem intrakardiale Thromben, schwere Herzklappenerkrankung, Zeichen einer Endokarditis sowie ein PFO bei Patienten  $\leq 60$  Jahre, zu zählen. Ein Grund für die höhere befundrelevante Detektionsrate bei jüngeren Patienten ist die Detektion des PFO.

In unserer Studie konnte mittels der TTE bei 28 Teilnehmern (6,2%) ein therapierrelevantes PFO diagnostiziert werden, die TEE erbrachte diesen Befund bei

52 Teilnehmern (11,5%). Auch in Hinblick auf die Detektion von nicht-therapierelevantem PFO erwies die TEE in unserer Studie einen Vorteil. In derselben Subgruppe wurde durch die TTE bei 29 Patienten (6,4%) und durch die TEE bei 42 Patienten (9,3%) ein PFO detektiert, welches nicht zu einer Änderung der Therapie führte. Dass die TEE einen Benefit bezüglich der Detektion eines PFO erbringt, spiegelt sich auch in den Ergebnissen von Strandberg et al. (2002) wider. Hier identifizierte die TEE in 67 Fällen (15,2%) ein PFO. Die TTE erbrachte diesen Befund in keinem Fall (Strandberg et al., 2002).

Einen im Vergleich dazu deutlich geringeren Benefit durch die Untersuchung mittels TEE zeigte die Studie von Fralick et al. (2019). In dieser wurde unter 1862 Patienten mit Schlaganfall oder TIA bei 1272 Studienteilnehmern entweder eine TTE und/oder eine TEE durchgeführt. Von den 110 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall zeigte die Echokardiographie bei 21 Patienten (19%) ein PFO. Den Befund lieferte die TTE bei 17 und die TEE bei vier Teilnehmern, wobei in zwei von den vier Fällen die TTE bereits den Befund zeigte (Fralick et al., 2019).

In Anlehnung an die aktuelle Studienlage sowie unsere Ergebnisse erbringt die TEE gegenüber der TTE einen Vorteil bezüglich der Detektion eines PFO. Auch wenn ein vorhandenes PFO als ein Risikofaktor für Schlaganfälle gilt (1996), ist die therapeutische Konsequenz nicht eindeutig geklärt (Harloff et al., 2006). In unserer Arbeit wird keine Konkretisierung der Therapieänderung vorgenommen. So geht aus unserer Studie nicht hervor, inwiefern die Detektion eines PFO vorwiegend zu einer medikamentösen Therapieeinleitung oder zu einer Änderung der Sekundärprävention geführt hat. Ebenfalls kann bei fehlenden Verlaufskontrollen keine prognostische Relevanz der Therapieänderung getroffen werden. Jedoch ist zu erwähnen, dass die Therapieänderung im Detail, beispielsweise die Abwägung der medikamentösen Therapie und die Okklusionsbehandlung bei Patienten mit PFO, nicht unser primärer Fokus war, sondern vielmehr der therapierelevante Befund der echokardiographischen Untersuchung.

Laut Studienlage erzielt die TEE einen klaren Nutzen für Patienten mit kryptogenem Schlaganfall  $\leq 60$  Jahre. In einer retrospektiven Studie mit einer Fallzahl von 1284 Patienten mit der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls (87%) oder einer TIA (13%) erzielte die TEE in der Subgruppe der Patienten  $< 55$  Jahre signifikante Befunde, wie beispielsweise die Detektion eines PFO, welche gehäuft zu einer

Therapieänderung führten (Specktor et al., 2020). Im Rahmen der Studie konnte bei 15% der Patienten ein PFO identifiziert werden. Insgesamt erfolgte bei 135 Patienten eine Therapieänderung mittels der TEE (Specktor et al., 2020). Aufgrund einer mangelnden Relevanz bezüglich der Therapieänderung wurden Patienten mit Vorhofflimmern nicht in die Analyse einbezogen. Die häufigste Therapieänderung war die Einleitung einer Antikoagulation statt einer Thrombozytenaggregationshemmung (81,5%) (Specktor et al., 2020). Der häufigste Grund für eine Therapieänderung waren komplexe aortale Plaques sowie Plaques >4mm im Aortenbogen. Die zweithäufigste Ursache war die Identifikation eines vorhandenen PFO.

Ebenfalls erhielt in der Studie von Harloff et al. (2006) der Großteil der Patienten mit PFO und ASA eine orale Antikoagulation. Patienten, bei denen diese Befunde isoliert aufgetreten sind, erhielten jene Therapie in weniger Fällen (Harloff et al., 2006). In einer weiteren Studie wiesen 15 von 62 (24%) der Patienten mit Sinusrhythmus und ohne kardialen Vorerkrankungen, welche nach Durchführung der TEE eine Antikoagulation erhielten (n=62), ein PFO auf. Unter diesen erhielten 12 Patienten eine antikoagulative Therapie allein aufgrund des detektierten PFO (Strandberg et al., 2002).

Agarwal et al. (2012) beschreiben in einer Metaanalyse eine Alternative zur medikamentösen Therapie eines vorhandenen PFO. Hier zeigte ein interventioneller PFO-Verschluss einen Vorteil gegenüber einer medikamentösen Therapie bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall oder stattgefundenener TIA. Dadurch wurde die Rezidivrate bei 84% der Studienteilnehmer, bei welchen ein PFO-Verschluss durchgeführt wurde, gesenkt (Agarwal et al., 2012). Laut der Metaanalyse ist die Rezidivrate für neurologische Defizite bei Patienten, bei denen eine Therapie mittels oralen Antikoagulantien statt Thrombozytenaggregationshemmern eingeleitet wurde, erniedrigt (Agarwal et al., 2012). In Bezug auf das Alter (jünger oder älter als 60 Jahre) gab es in der Gruppe der Studienteilnehmer, welche einen PFO-Verschluss erhielten, keinen relevanten Unterschied. Patienten >60 Jahre, welche eine medikamentöse Therapie erhielten, wiesen eine erhöhte Rezidivrate an neurologischen Ausfällen auf als jüngere Patienten (Agarwal et al., 2012). Patienten, bei denen ein PFO als auch ein ASA diagnostiziert und eine medikamentöse Therapie eingeleitet wurde, zeigten, im

Vergleich zu Patienten mit PFO und ohne ASA, eine erhöhte Rezidivrate an neurologischen Ausfällen (Agarwal et al., 2012). Dies galt nicht für die Patienten, bei denen ein PFO-Verschluss durchgeführt wurde (Agarwal et al., 2012). Ein Bias entsteht in der Analyse dadurch, dass die Studienteilnehmer die Entscheidung über die Einleitung einer medikamentösen Therapie oder die Durchführung eines PFO-Verschlusses mitbeeinflussen konnten (Agarwal et al., 2012). Ebenso zeigen einige Studien dieser Metaanalyse eine geringe Fallzahl sowie ein kürzeres Follow-up (Agarwal et al., 2012).

Die Metaanalyse steht im Kontrast zu den Ergebnissen der multizentrischen Studie von Meier et al. (2013). In dieser zeigte ein PFO-Verschluss im Rahmen der Sekundärprävention keine signifikante Verringerung des Rezidivrisikos embolischer Ereignisse im Vergleich zu den Patienten mit kryptogenem Schlaganfall, welche eine medikamentöse Therapie erhielten (3,4% gegenüber 5,2%,  $p=0,34$ ) (Meier et al., 2013).

Interessant ist, dass in unserer Studie vorwiegend ältere Patienten (Durchschnittsalter 69,2 gegenüber 64,3,  $p=0,023$ ) keine TEE erhalten haben. Dies lässt sich mit weiteren Studien vereinbaren (Steiner et al., 1998, Wasser et al., 2019). Beispielsweise waren in der Studie von Wasser et al. (2019) die Patienten, welche eine TEE erhalten haben, jünger als Patienten, bei denen eine TEE nicht durchgeführt wurde ( $p<0,001$ ) (Wasser et al., 2019). Angelehnt daran war in der Studie ein Großteil der Patienten, welche eine Therapieänderung bekamen, Patienten mit einem vorhandenem PFO und/oder ASA. Die Therapieänderung bezog sich hier auf die Einleitung einer oralen Antikoagulation. Je jünger die Patienten waren, desto öfter wurde ein PFO und/oder ein ASA detektiert ( $p=0,003$ ) (Wasser et al., 2019). Vorwiegend bei jüngeren Patienten mit Schlaganfällen unklarer Ätiologie wird eine Therapierelevanz deutlich und sollte in dieser Subgruppe gezielt Anwendung finden.

#### 4.1.2 Detektion intrakardialer Abnormalitäten mittels TEE

Bei genauerer Betrachtung unserer Ergebnisse wird ersichtlich, dass sich eine höhere Detektionsrate durch die TEE, verglichen mit der TTE, spezifisch für die Identifikation von intrakardialen Thromben (1,1% gegenüber 0,7%) ergab, welche in unserer Studie zu einer Therapieänderung geführt haben.

In der Studie von Bruijn et al. (2006) lieferte die TEE eine weit höhere Detektionsrate als in unserer Studie. In einer Stichprobe von 231 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und ohne bereits bestehende Indikation für eine orale Antikoagulation wurde in 55% der Fälle (127/231) mittels der Echokardiographie eine potenzielle kardiale Ursache der Embolie festgestellt, in 39% der Fälle (90/231) allein durch die TEE. In 20% der Fälle wurden schwerwiegende Risikofaktoren mit einer Indikation zur oralen Antikoagulation detektiert, hier in 16% der Fälle (38/231) nur durch die TEE. Der häufigste Hauptrisikofaktor war ein Thrombus im linken Herzohr (16%) (de Bruijn et al., 2006).

Die Detektionsrate für diesen Befund fiel sowohl in unserer als auch in weiteren Arbeiten geringer aus (Harloff et al., 2006, Strandberg et al., 2002). So identifizierte in der Arbeit von Harloff et al. (2006) die TEE bei Patienten mit ungeklärter Schlaganfallätiologie in 0,5% der Fälle einen Thrombus im linken Herzohr (Harloff et al., 2006). Laut den Ergebnissen von Strandberg et al. (2002) erbrachte die TEE in einer nicht selektierten Subgruppe von 441 Patienten in 4,8% der Fälle den Nachweis von Thromben im linken Vorhof. Die TTE zeigten diesen Befund in keinem Fall (Strandberg et al., 2002).

In einer weiteren Arbeit konnte eine Hochrisikoquelle für kardiale Thromboembolien, zu denen Thromben im linken Vorhof oder Ventrikel, Myxome oder eine vorhandene Endokarditis zählten, durch die TEE in 1% der Fälle, durch die TTE in keinem Fall identifiziert werden (Wasser et al., 2019). In unserer Studie wurde der Nachweis von atrialen Myxomen in keinem Fall erbracht. In Hinblick auf therapierelevante Zeichen einer Endokarditis ergab die TEE einen geringen Benefit. So konnte die TTE unter den 454 Patienten, welche eine TTE und eine TEE erhalten haben, bei einem Patienten (0,2%) einen Nachweis auf eine Endokarditis erbringen, welche zu einer Therapieänderung führte. Mittels TEE konnte dieser therapierelevante Befund bei vier Patienten (0,9%) dargestellt werden.

Dass die TEE gegenüber der TTE einen Vorteil bezüglich der Detektion einer Endokarditis erbringt, wird in mehreren Arbeiten beschrieben. So ergab sich in der Arbeit von Daniel et al. (1993) ein größerer Informationsgewinn mittels der TEE bei Patienten mit infektiöser Endokarditis (Daniel et al., 1993). In der Studie wurden jedoch explizit Patienten mit bioprothetischen oder mechanischen Herzklappen mittels Echokardiographie untersucht. Eine Endokarditis der Prothesenklappe

sowie Thromben wurden durch die TTE in je 36% sowie 13% der Fälle detektiert. Im Gegensatz dazu identifizierte die TEE eine Endokarditis in 82% ( $p < 0,001$ ) und Thromben in 100% ( $p < 0,01$ ) der Fälle (Daniel et al., 1993). Angelehnt an die Ergebnisse war die TEE mit einer höheren Sensitivität für die Detektion morphologischer Abnormalitäten bei Patienten mit einer biologischen oder mechanischen Prothese in Aorten,- oder Mitralklappenposition verbunden. Insgesamt betrug die Sensitivität und Spezifität für TTE 57% und 63%, für die TEE hingegen je 86% und 88% (Daniel et al., 1993).

Angelehnt an die Tatsache, dass aus unserer Studie nicht hervorgeht, ob die Patienten Symptome oder Prädiktoren einer Endokarditis aufwiesen, könnte darin eine Begründung für den geringen Zusatznutzen der TEE in Hinblick auf den Nachweis einer Endokarditis liegen. Es ist zu mutmaßen, dass die TEE eine höhere Rate an therapierelevanten Befunden bei Schlaganfallpatienten liefern könnte, bei denen ein konkreter Verdacht auf eine Endokarditis vorliegt.

Auch wenn die TEE, verglichen mit der TTE, eine höhere Detektionsrate für intrakardiale Thromben aufzuweisen hat, war dieses Ergebnis in unserer Arbeit nicht signifikant. Auffällig ist, dass in unserer Studie die TEE neben der Detektion eines PFO kaum einen Benefit bezüglich zusätzlicher Befunde liefert ( $< 1\%$ ). Dies steht im Kontrast zu früheren Arbeiten, aus denen ein größerer Vorteil bezüglich der Detektion relevanter Befunde durch die Durchführung der TEE abgeleitet werden konnte (de Bruijn et al., 2006, Harloff et al., 2006).

Die TTE als weiterentwickelte und modernisierte Untersuchungsmethode kann ein Grund hierfür sein. Ebenfalls sind viele Studien, welche die beiden echokardiographischen Untersuchungsformen gegenüberstellen, veraltet und unterscheiden sich teilweise bezüglich der Einschluss,- und Ausschlusskriterien. So galten in unserer Studie eine bereits definierte Schlaganfallursache sowie eine festgelegte Sekundärprophylaxe vor Durchführung der Echokardiographie, beispielsweise durch eine symptomatische Stenose der Arteria carotis interna sowie bei bereits bekanntem Vorhofflimmern, als Ausschlusskriterien. Des Weiteren sind als Gründe für die variierende Zahl an therapierelevanten Befunden unter anderem die unterschiedlichen Einteilungen der Risikofaktoren für kardiale Emboliequellen zu nennen.

#### 4.1.3 Detektion aortaler Abnormalitäten

In unserer Studie detektierte die TEE bei zwei Patienten einen aortalen Thrombus sowie bei 76 Patienten ein Aortenatherom, wobei unter diesen bei zehn Patienten gleichzeitig ein anderer therapierelevanter Befund eruiert werden konnte.

Im Gegensatz dazu lieferte die TTE in keinem Fall den Befund eines aortalen Thrombus und nur bei vier Patienten (0,9%) den Befund eines aortalen Atheromes. In Anbetracht dessen erzielte die TEE bei 62 Patienten (13,7%) zusätzlich zur TTE diagnostische Befunde für mögliche aortale Pathologien.

Mehrere Studien veranschaulichen den Benefit der TEE-Untersuchung im Rahmen der Identifikation aortaler Anomalien. In einer nicht selektierten Stichprobe (n=441) detektierte die TEE in 16 Fällen (3,6%) einen aortalen Thrombus sowie in 73 Fällen (16,6%) aortale Plaques, wobei die TTE in keinem Fall diesen Befund erbrachte (Strandberg et al., 2002). Laut den Ergebnissen von Harloff et al. (2006) ergab die TEE bei Patienten mit definierter Schlaganfallursache bei sieben von 276 Patienten (2,5%) den Befund aortaler Thromben, unter den Patienten ohne geklärte Schlaganfallätiologie wurde der Befund mittels der TEE sogar bei 13 von 212 Patienten (6,1%) geliefert. In der Studie von Cho et al. (2010) wies die TEE bei einer Fallzahl von 1833 bei 502 Patienten (27,4%) aortale Plaques nach, 157 Patienten (8,5%) zeigten komplexe aortale Plaques (Cho et al., 2010).

Auch wenn eine schwere Atherosklerose des Aortenbogens mit einer höheren Rezidivrate an Schlaganfällen assoziiert werden kann, besteht bisher kein klarer Algorithmus für die antithrombotische Therapie (Amarenco et al., 2014). Die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie lassen einen Vorteil einer Therapie mittels Aspirin® und Clopidogrel gegenüber einer oralen Antikoagulation mittels Warfarin erahnen, jedoch wurde die Arbeit vorzeitig beendet (Amarenco et al., 2014). Im Gegensatz dazu führte in der Studie von Harloff et al. (2006) die Detektion von aortalen Thromben mittels TEE zu einer Änderung der Sekundärprävention im Sinne einer Einleitung mit oralen Antikoagulantien für mindestens vier bis sechs Wochen. Jedoch kam es zu einer Umstellung auf Thrombozytenaggregationshemmer und Statine, insofern die TEE vier Wochen später keinen auffälligen Befund mehr zeigte (Harloff et al., 2006).

Auch wenn die Studienlage sowie unsere Ergebnisse darauf schließen lassen, dass die TEE verglichen mit der TTE bei Patienten mit embolischen Schlaganfällen unklarer Genese eine höhere Detektionsrate bezüglich aortaler Anomalien aufweist, ist die therapeutische Konsequenz nicht eindeutig und auch anhand unserer Studie kann keine detaillierte Aussage darüber getroffen werden, ob jene Patienten eine orale Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmer erhalten sollten. Nichtsdestotrotz kann, angelehnt an diese Studienergebnisse, die Durchführung der TEE im Hinblick auf das Vorhandensein von aortalen Abnormalitäten die Sekundärprävention beeinflussen. Bereits identifizierte, große Plaques könnten weitere sowie engere Nachkontrollen bedingen. So kann die Darstellung der Aorta ascendens sowie des Aortenbogens mittels der TEE-Untersuchung bei Schlaganfallpatienten Anwendung finden, um einem Rezidivereignis vorzubeugen.

Eine höhere Rate an therapielevanten Befunde könnte möglicherweise bei Patienten gefunden werden, welche bereits bekannte aortale Anomalien und rezidivierende zerebrovaskuläre Ereignisse aufweisen. Interessant ist an dieser Stelle eine Arbeit, welche die Relevanz der Größe aortaler Plaques bei Schlaganfallpatienten erforscht. Hier fiel die Rezidivrate an Schlaganfällen sowie das Entstehen neuer vaskulärer Ereignisse bei Patienten mit einem kryptogenen Schlaganfall und aortaler Plaques  $\geq 4\text{mm}$ , verglichen mit der Subgruppe der Teilnehmer mit einer Plaque-Dicke von 1 bis 3.9mm sowie  $< 1\text{mm}$ , höher aus (Amarenco et al., 1996). Laut der Arbeit können Plaques von  $\geq 4\text{mm}$  Dicke als unabhängige Prädiktoren für neue vaskuläre Ereignisse angesehen werden ( $p=0,0012$ ) (Amarenco et al., 1996). Jedoch wurden im Rahmen der Studie unter 331 Patienten nur Patienten mit einem vorangegangenen Schlaganfall und einem Alter über 60 Jahren rekrutiert. Eine Aussage über jüngere Subgruppe kann aus der Studie nicht geschlossen werden.

#### 4.2 Relevanz der Echokardiographie bezüglich der Detektion von kardialen Risikoquellen mit Beurteilung der Schlaganfallätiologie

In unserer Studie lag bei 453 von 454 der Patienten (99,8%) eine Beurteilung der Schlaganfallätiologie angelehnt an die TOAST-Kriterien vor. Nach Durchführung der TEE änderte sich die Ätiologie bei 52 von 453 Patienten (11,5%). Dies galt als signifikant ( $p<0,001$ ). Die Subgruppe der Patienten mit kryptogener Schlaganfallätiologie sank von 36,6% auf 29,4%. Ein Grund für diese hohe Rate

kann in der großen Subgruppe der Patienten mit undefinierter Schlaganfallätiologie gesehen werden, welche in unserer Studie eingeschlossen wurde.

In der Studie von Harloff et al. (2006) wäre sogar bei etwa 50% der Patienten ohne die Durchführung der TEE und nach Erhalt der Routine-Diagnostik die Schlaganfallursache ungeklärt geblieben (Harloff et al., 2006). Daneben detektierte in der Studie von Strandberg et al. (2002) die TEE bei Patienten mit ungeklärter Schlaganfallätiologie in 1,8% der Fälle einen Hauptrisikofaktor für Embolien (Strandberg et al., 2002).

Nach Durchführung der TEE galten in unserer Arbeit als häufigste Änderungen der Ätiologie eine gesteigerte Rate an Kardioembolien (9,7% gegenüber 6,0%) und eine Atherosklerose der großen Arterien (33,6 gegenüber 30,7%). Auch wenn diese Konkretisierung der Ätiologie in unserer Studie in den meisten Fällen nicht zu einer Therapieänderung geführt hat, könnte die Identifikation einer Schlaganfallursache im Verlauf das Therapiemanagement beeinflussen. So wäre es denkbar, dass Patienten mit kardioembolischen Schlaganfällen routinierte Nachkontrollen erhalten, beispielsweise in Form von echokardiographischen und/oder elektrokardiographischen Untersuchungen. Überdies könnte bei der Subgruppe der Patienten mit einer nachgewiesenen Atherosklerose der großen Arterien eine strikere Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren angestrebt und vermehrte Verlaufskontrollen etabliert werden, beispielsweise in Form von laborchemischen Kontrollen der Cholesterin,- und Triglycerid-Werte. In unserer Studie wurden keine Verlaufskontrollen gemacht, daher ist keine Aussage über den Einfluss der TEE-Befunde in Hinblick auf eine modifizierte Therapieänderung machbar. Nichtsdestotrotz sollte in weiteren Studien das Follow-up der Teilnehmer geprüft werden, um den Nutzen der TEE weiter eingrenzen zu können.

#### 4.3 Grenzen der Arbeit

Unsere Studie bringt einige Limitationen mit sich. Unsere Arbeit musste vor Erreichen der geplanten Fallzahl beendet werden. Die Konkretisierung des Nutzens der Untersuchung mittels TEE bei Schlaganfallpatienten mit ungeklärter Ätiologie wird in unserer Arbeit dadurch beeinträchtigt, als dass wir keine Langzeituntersuchungen durchgeführt haben. Auch wenn in unserer Studie die TEE in 2,6% (Intention-to-treat-Analyse) und 2,9% (Per-Protokoll-Analyse) der Fälle zu einer Therapieänderung sowie in 11,5% der Fälle zu einer Änderung der Bewertung

der Ätiologie geführt hat, werden die langfristigen Konsequenzen nicht ersichtlich. So werden die therapeutischen als auch die prognostischen Folgen im Detail nicht beschrieben. Überdies erhielten 8% der Teilnehmer keine Untersuchung mittels der TEE, beispielsweise weil die bereits durchgeführte Routine-Diagnostik zu einer Klärung der Ätiologie oder bereits eine Indikation zur antikoagulativen Medikation gegeben war. Weiterhin wurde in unserer Studie die Echokardiographie innerhalb von 24 bis 48 Stunden durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt war die kardiale Routine-Diagnostik noch nicht abgeschlossen und es besteht die Möglichkeit, dass Befunde der TEE bereits in der Routine-Diagnostik hätten detektiert werden können. Überdies können unsere Ergebnisse nicht auf Patienten bezogen werden, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllt haben. Dadurch können keine Aussagen bezüglich Patienten mit vorbekanntem Vorhofflimmern oder bereits bekannter Emboliequelle getroffen werden. Nichtsdestotrotz war unser Ziel der Einschluss von Schlaganfallpatienten mit unklarer kardialer Emboliequelle, sodass letztere Limitation keinen Einfluss auf die Interpretation unserer Ergebnisse haben sollte.

#### 4.4 Fazit und Perspektiven

Unser Ziel war die Untersuchung der klinischen und therapeutischen Relevanz der Echokardiographie bei Patienten mit Schlaganfällen unklarer Ätiologie. Der Vorteil der TEE gegenüber der TTE in Hinblick auf die Detektion therapierrelevanter Befunde wird in einigen Studien berichtet und in unserer Arbeit bestätigt. Zu diesen ist vorwiegend das PFO zu zählen. Auch wenn die TEE insgesamt sehr selten zu direkt therapierrelevanten Befunden führt, erzielt sie insbesondere in der Subgruppe der Patienten  $\leq 60$  Jahren einen klaren Erkenntnisgewinn, unter anderem aufgrund der Detektion des PFO. Unsere Ergebnisse und die aktuelle Studienlage sprechen dafür, dass die Durchführung der TEE besonders bei jüngeren Patienten mit embolischen Schlaganfällen unklarer Genese von Relevanz zu sein scheint. In dieser Patientenpopulation sollte die Durchführung der TEE Anwendung finden, wohingegen eine generelle Empfehlung bei allen Schlaganfallpatienten nicht gegeben werden kann. Auch zeigte die TEE einen signifikanten Vorteil in Hinblick auf die Klärung der Ätiologie bei Schlaganfallpatienten. Weiterhin war die Untersuchung mittels der TEE in unserer Studie als ein risikoarmes Verfahren zu werten, welches mit sehr niedrigen Komplikationsraten in der Routine-Diagnostik eingesetzt werden kann. Aufgrund unserer hohen Fallzahl ist anzunehmen, dass

die rekrutierten Studienteilnehmer ein repräsentatives Patientenkollektiv widerspiegeln. Fraglich bleibt die prognostische Relevanz der TEE bei Schlaganfallpatienten. Erstrebenswert sind weitere Studien, welche das Patientenkollektiv näher eingrenzen, damit die TEE zielgerichteter Anwendung findet.

## 5 Zusammenfassung

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die TEE bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA und ungeklärter Ätiologie in Hinblick auf die Detektion therapierrelevanter Befunde gegenüber der TTE einen signifikanten Vorteil erbringt. In unserer Studie kam es durch die Hinzunahme der TEE zur TTE bei 29 (6,4%) zusätzlichen Patienten zu therapierrelevanten Befunden. Unsere Ergebnisse zeigen eine höhere Detektionsrate mittels der TEE bezogen auf die Detektion von kardialen und aortalen Abnormalitäten, als häufigster therapierrelevanter Befund ist das PFO zu zählen. Weitere Befunde haben einen geringen Einfluss auf die Therapiestrategie (<1%). So scheint die TEE, abgesehen von der Detektion des PFO, keinen großen Benefit bezüglich weiterer therapierrelevanter Befunde zu erbringen.

In unserer Untersuchung führte die Durchführung der TEE bei einem von 16 Patienten zu einer Änderung der Therapie. Weiterhin erwies sich die Untersuchung in unserer Arbeit als risikoarm und unkompliziert. Insgesamt führte die TEE in 11,5% der Fälle zu einer Änderung der Einschätzung der Schlaganfallätiologie. Die Identifikation der Schlaganfallätiologie mithilfe der TEE kann eine Relevanz bezüglich der präventiven Maßnahmen der Patienten haben, beispielsweise im Sinne einer Reduktion von Risikofaktoren oder engmaschigeren Nachkontrollen.

Abschließend ist zu sagen, dass sich besonders bei Patienten  $\leq 60$  Jahren die TEE als vorteilhaft erweisen kann. Hier führten die Befunde bei einem von sieben Patienten zu einer Therapieänderung. Aufgrund dessen sollte die TEE vorwiegend bei jüngeren Patienten mit ungeklärter Schlaganfallätiologie Anwendung finden, damit eine höhere Rate an therapierrelevanten Befunden erzielt und potenziellen Schlaganfällen und/oder TIA vorgebeugt werden kann. Unter diese sind vor allem vorhandene PFO zu zählen, welche häufiger in jüngeren Patientengruppen diagnostiziert werden.

## 6 Summary

Our results show that in patients with stroke or TIA and unexplained etiology TEE provides a significant advantage over TTE in detecting therapy-relevant findings. In our study, the addition of TEE to TTE resulted in therapy-relevant findings in 29 (6.4%) additional patients. Our results show a higher detection rate using TEE related to the finding of cardiac and aortic abnormalities, with PFO being the most common therapy-relevant finding. Other diagnostic findings have a minor influence on the therapeutic strategy (<1%). Thus, TEE does not seem to provide a major benefit with regard to other therapy-relevant findings apart from the detection of the PFO.

Performing TEE led to a change in therapy in one of 16 patients in our study. Moreover, TEE proved to be uncomplicated as well as low-risk. Overall, TEE led to a change in the assessment of stroke etiology in 11.5% of cases. Identification of stroke etiology by using TEE may have a relevance regarding preventive measures of patients, for instance, in terms of reduction of risk factors or closer follow-up.

In conclusion, performance of TEE may prove beneficial in patients  $\leq 60$  years of age. Here, the diagnostic findings led to a change in therapy in one of seven patients. Because of this, TEE should be used preferential in younger patients with unexplained stroke etiology to gain a higher rate of therapy-relevant findings and prevent potential strokes and/or TIA. Among these are mainly existing PFO, which are diagnosed more frequently in younger patient groups.

## 7 Glossar

ASA	Atriales septales Aneurysma
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiographie
KHK	Koronare Herzerkrankung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UHZ	Universitäres Herzzentrum
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

## 8 Tabellen,- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien.....	15
Tabelle 2: Ausschlusskriterien.....	15
Tabelle 3. Demographische Merkmale und Charakteristika der Patienten. Quelle: (Thomalla et al., 2021), S. 180 .....	19
Tabelle 4. Diagnostische Befunde bei Patienten mit TTE und TEE. Quelle: (Thomalla et al., 2021), S.180 .....	22
Tabelle 5. Therapierelevante Befunde in TTE und TEE in allen Patienten, Quelle: (Thomalla et al., 2021), S. 181 .....	23
Tabelle 6. Therapierelevante Befunde in TTE und TEE bei Patienten ≤60 Jahre, Quelle: (Thomalla et al., 2021), S. 181 .....	23
Abbildung 1. Schlaganfallätiologie nach den TOAST-Kriterien vor und nach Durchführung der TEE, Quelle: (Thomalla et al., 2021), S. 182 .....	24

## 9 Literaturverzeichnis

2008. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*, 25, 457-507.
- 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, 35-41.
- AGARWAL, S., BAJAJ, N. S., KUMBHANI, D. J., TUZCU, E. M. & KAPADIA, S. R. 2012. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv*, 5, 777-89.
- AL RAWAHI, M., SAMUEL, M., GALATAS, C., JOZA, J., LIMA, P. Y., BARBOSA, R., THANASSOULIS, G., BERNIER, M. L., HUYNH, T. & ESSEBAG, V. 2019. Incidence and Predictors of Intracardiac Thrombus on Pre-electrophysiological Procedure Transesophageal Echocardiography. *CJC Open*, 1, 231-237.
- AMARENCO, P., COHEN, A., HOMMEL, M., MOULIN, T., LEYS, D. & BOUSSER, M. G. 1996. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*, 334, 1216-21.
- AMARENCO, P., DAVIS, S., JONES, E. F., COHEN, A. A., HEISS, W. D., KASTE, M., LAOUÉAN, C., YOUNG, D., MACLEOD, M. & DONNAN, G. A. 2014. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke*, 45, 1248-57.
- ANDRADE, J. G., VERMA, A., MITCHELL, L. B., PARKASH, R., LEBLANC, K., ATZEMA, C., HEALEY, J. S., BELL, A., CAIRNS, J., CONNOLLY, S., COX, J., DORIAN, P., GLADSTONE, D., MCMURTRY, M. S., NAIR, G. M., PILOTE, L., SARRAZIN, J. F., SHARMA, M., SKANES, A., TALAJIC, M., TSANG, T., VERMA, S., WYSE, D. G., NATTEL, S. & MACLE, L. 2018. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*, 34, 1371-1392.
- BALL, J., CARRINGTON, M. J., MCMURRAY, J. J. & STEWART, S. 2013. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*, 167, 1807-24.
- BEIGEL, R., WUNDERLICH, N. C., HO, S. Y., ARSANJANI, R. & SIEGEL, R. J. 2014. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*, 7, 1251-65.
- BENJAMIN, E. J., WOLF, P. A., D'AGOSTINO, R. B., SILBERSHATZ, H., KANNEL, W. B. & LEVY, D. 1998. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 98, 946-52.
- BLACK, I. W., HOPKINS, A. P., LEE, L. C. & WALSH, W. F. 1991. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol*, 18, 398-404.
- BOGOUSSLAVSKY, J., GARAZI, S., JEANRENAUD, X., AEBISCHER, N. & VAN MELLE, G. 1996. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. *Neurology*, 46, 1301-5.
- BRAININ, M., BORNSTEIN, N., BOYSEN, G. & DEMARIN, V. 2000. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol*, 7, 5-10.

- BRIFFA, T., HUNG, J., KNUIMAN, M., MCQUILLAN, B., CHEW, D. P., EIKELBOOM, J., HANKEY, G. J., TENG, T. H., NEDKOFF, L., WEERASOORIYA, R., LIU, A. & STOBIE, P. 2016. Trends in incidence and prevalence of hospitalization for atrial fibrillation and associated mortality in Western Australia, 1995-2010. *Int J Cardiol*, 208, 19-25.
- CALKINS, H., HINDRICKS, G., CAPPATO, R., KIM, Y. H., SAAD, E. B., AGUINAGA, L., AKAR, J. G., BADHWAR, V., BRUGADA, J., CAMM, J., CHEN, P. S., CHEN, S. A., CHUNG, M. K., NIELSEN, J. C., CURTIS, A. B., DAVIES, D. W., DAY, J. D., D'AVILA, A., DE GROOT, N., DI BIASE, L., DUYSCHAEVER, M., EDGERTON, J. R., ELLENBOGEN, K. A., ELLINOR, P. T., ERNST, S., FENELON, G., GERSTENFELD, E. P., HAINES, D. E., HAISSAGUERRE, M., HELM, R. H., HYLEK, E., JACKMAN, W. M., JALIFE, J., KALMAN, J. M., KAUTZNER, J., KOTTKAMP, H., KUCK, K. H., KUMAGAI, K., LEE, R., LEWALTER, T., LINDSAY, B. D., MACLE, L., MANSOUR, M., MARCHLINSKI, F. E., MICHAUD, G. F., NAKAGAWA, H., NATALE, A., NATTEL, S., OKUMURA, K., PACKER, D., POKUSHALOV, E., REYNOLDS, M. R., SANDERS, P., SCANAVACCA, M., SCHILLING, R., TONDO, C., TSAO, H. M., VERMA, A., WILBER, D. J. & YAMANE, T. 2018. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace*, 20, 157-208.
- CAMEN, S., HAEUSLER, K. G. & SCHNABEL, R. B. 2019. Cardiac imaging after ischemic stroke : Echocardiography, CT, or MRI? *Herz*, 44, 296-303.
- CHIARELLA, F., SANTORO, E., DOMENICUCCI, S., MAGGIONI, A. & VECCHIO, C. 1998. PredischARGE two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombosis after acute myocardial infarction in the GISSI-3 study. *Am J Cardiol*, 81, 822-7.
- CHO, H. J., CHOI, H. Y., KIM, Y. D., NAM, H. S., HAN, S. W., HA, J. W., CHUNG, N. S. & HEO, J. H. 2010. Transoesophageal echocardiography in patients with acute stroke with sinus rhythm and no cardiac disease history. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81, 412-5.
- CHOU, Y. L., LIOU, J. T., CHENG, C. C., TSAI, M. C., LIN, W. S., CHENG, S. M., LIN, C. L., LIN, C. S. & KAO, C. H. 2019. The association of ischaemic stroke in patients with heart failure without atrial flutter/fibrillation. *Heart*.
- CUJEC, B., POLASEK, P., VOLL, C. & SHUAIB, A. 1991. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke*, 22, 727-33.
- DANIEL, W. G., MÜGGE, A., GROTE, J., HAUSMANN, D., NIKUTTA, P., LAAS, J., LICHTLEN, P. R. & MARTIN, R. P. 1993. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *Am J Cardiol*, 71, 210-5.
- DE BRUIJN, S. F., AGEMA, W. R., LAMMERS, G. J., VAN DER WALL, E. E., WOLTERBEEK, R., HOLMAN, E. R., BOLLEN, E. L. & BAX, J. J. 2006. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke*, 37, 2531-4.
- DIVANI, A. A., VAZQUEZ, G., ASADOLLAHI, M., QURESHI, A. I. & PULLICINO, P. 2009. Nationwide frequency and association of heart failure on stroke outcomes in the United States. *J Card Fail*, 15, 11-6.

- FEINBERG, W. M., BLACKSHEAR, J. L., LAUPACIS, A., KRONMAL, R. & HART, R. G. 1995. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*, 155, 469-73.
- FRALICK, M., GOLDBERG, N., ROHAILLA, 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, E853-e859.
- FREUDENBERGER, R. S., HELLKAMP, A. S., HALPERIN, J. L., POOLE, J., ANDERSON, J., JOHNSON, G., MARK, D. B., LEE, K. L. & BARDY, G. H. 2007. Risk of thromboembolism in heart failure: an analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation*, 115, 2637-41.
- GIRUPARAJAH, M., BOSCH, J., VANASSCHE, T., MATTINA, K., CONNOLLY, S. J., PATER, C. & HART, R. G. 2015. Global survey of the diagnostic evaluation and management of cryptogenic ischemic stroke. *Int J Stroke*, 10, 1031-6.
- GO, A. S., HYLEK, E. M., PHILLIPS, K. A., CHANG, Y., HENAULT, L. E., SELBY, J. V. & SINGER, D. E. 2001. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama*, 285, 2370-5.
- GRAU, A. J., EICKE, M., BIEGLER, M. K., FALDUM, A., BAMBERG, C., HAASS, A., HARDT, R., HUFSCHEMIDT, A., LOWITZSCH, K., MARX, J., SCHMITT, E., SCHOENEMANN, H., VON ARNIM, W., WEISS, H. & DIENLIN, S. 2010. Quality monitoring of acute stroke care in Rhineland-Palatinate, Germany, 2001-2006. *Stroke*, 41, 1495-500.
- GRYSIEWICZ, R. A., THOMAS, K. & PANDEY, D. K. 2008. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin*, 26, 871-95, vii.
- GUNALP, M., ATALAR, E., COSKUN, F., YILMAZ, A., AKSOYEK, S., AKSU, N. M. & SIVRI, B. 2006. Holter monitoring for 24 hours in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department. *Adv Ther*, 23, 854-60.
- HABIB, G. 2006. Management of infective endocarditis. *Heart*, 92, 124-30.
- HABIB, G., LANCELLOTTI, P., ANTUNES, M. J., BONGIORNI, M. G., CASALTA, J. P., DEL ZOTTI, F., DULGHERU, R., EL KHOURY, G., ERBA, P. A., IUNG, B., MIRO, J. M., MULDER, B. J., PLONSKA-GOSCINIAK, E., PRICE, S., ROOS-HESELINK, J., SNYGG-MARTIN, U., THUNY, F., TORNOS MAS, P., VILACOSTA, I. & ZAMORANO, J. L. 2015. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*, 36, 3075-3128.
- HAEUSLER, K. G., LAUFS, U. & ENDRES, M. 2011. Chronic heart failure and ischemic stroke. *Stroke*, 42, 2977-82.
- HAGEN, P. T., SCHOLZ, D. G. & EDWARDS, W. D. 1984. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*, 59, 17-20.

- HARLOFF, A., HANDKE, M., REINHARD, M., GEIBEL, A. & HETZEL, A. 2006. Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503 patients with ischemic stroke. *Stroke*, 37, 859-64.
- HEIDENREICH, P. A., MASOUDI, F. A., MAINI, B., CHOU, T. M., FOSTER, E., SCHILLER, N. B. & OWENS, D. K. 1999. Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med*, 107, 198-208.
- JOHANSEN, M. C., LIN, M., NAZARIAN, S. & GOTTESMAN, R. F. 2019. Associations of echocardiographic features with stroke in those without atrial fibrillation. *Neurology*, 92, e924-e932.
- KAMEL, H., OKIN, P. M., ELKIND, M. S. & IADECOLA, C. 2016. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke*, 47, 895-900.
- KANNEL, W. B., WOLF, P. A., BENJAMIN, E. J. & LEVY, D. 1998. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*, 82, 2n-9n.
- KEREN, A., KIM, C. B., HU, B. S., EYNGORINA, I., BILLINGHAM, M. E., MITCHELL, R. S., MILLER, D. C., POPP, R. L. & SCHNITTGER, I. 1996. Accuracy of biplane and multiplane transesophageal echocardiography in diagnosis of typical acute aortic dissection and intramural hematoma. *J Am Coll Cardiol*, 28, 627-36.
- KERNAN, W. N., OVBIAGELE, B., BLACK, H. R., BRAVATA, D. M., CHIMOWITZ, M. I., EZEKOWITZ, M. D., FANG, M. C., FISHER, M., FURIE, K. L., HECK, D. V., JOHNSTON, S. C., KASNER, S. E., KITTNER, S. J., MITCHELL, P. H., RICH, M. W., RICHARDSON, D., SCHWAMM, L. H. & WILSON, J. A. 2014. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45, 2160-236.
- KIM, W. & KIM, E. J. 2018. Heart Failure as a Risk Factor for Stroke. *J Stroke*, 20, 33-45.
- 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., ALEXANDRU POPESCU, B., SCHOTTEN, U., VAN PUTTE, B. & VARDAS, P. 2017. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 70, 50.
- 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. 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 37, 2893-2962.
- LEE, J. Y., SONG, J. K., SONG, J. M., KANG, D. H., YUN, S. C., KANG, D. W., KWON, S. U. & KIM, J. S. 2010. Association between anatomic features of atrial septal abnormalities obtained by omni-plane transesophageal echocardiography and stroke recurrence in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Am J Cardiol*, 106, 129-34.
- LEE, R. J., BARTZOKIS, T., YEOH, T. K., GROGIN, H. R., CHOI, D. & SCHNITTGER, I. 1991. Enhanced detection of intracardiac sources of cerebral emboli by transesophageal echocardiography. *Stroke*, 22, 734-9.

- 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, 755-62.
- LEUNG, D. Y., BLACK, I. W., CRANNEY, G. B., WALSH, W. F., GRIMM, R. A., STEWART, W. J. & THOMAS, J. D. 1995. Selection of patients for transesophageal echocardiography after stroke and systemic embolic events. Role of transthoracic echocardiography. *Stroke*, 26, 1820-4.
- LU, Z., SCHERLAG, B. J., LIN, J., NIU, G., FUNG, K. M., ZHAO, L., GHAS, M., JACKMAN, W. M., LAZZARA, R., JIANG, H. & PO, S. S. 2008. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: autonomic mechanism for atrial electrical remodeling induced by short-term rapid atrial pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 1, 184-92.
- LUENGO-FERNANDEZ, R., PAUL, N. L., GRAY, A. M., PENDLEBURY, S. T., BULL, L. M., WELCH, S. J., CUTHBERTSON, F. C. & ROTHWELL, P. M. 2013. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the Oxford Vascular Study. *Stroke*, 44, 2854-61.
- MAFFÈ, S., DELLAVESA, P., ZENONE, F., PAINO, A. M., PAFFONI, P., PERUCCA, A., KOZEL, D., SIGNOROTTI, F., BIELLI, M., PARRAVICINI, U., PARDO, N. F., CUCCHI, L., AYMELE, A. G. & ZANETTA, M. 2010. Transthoracic second harmonic two- and three-dimensional echocardiography for detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr*, 11, 57-63.
- MARINI, C., DE SANTIS, F., SACCO, S., RUSSO, T., OLIVIERI, L., TOTARO, R. & CAROLEI, A. 2005. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*, 36, 1115-9.
- MAS, J. L., ARQUIZAN, C., LAMY, C., ZUBER, M., CABANES, L., DERUMEAUX, G. & COSTE, J. 2001. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*, 345, 1740-6.
- MAS, J. L. & ZUBER, M. 1995. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *Am Heart J*, 130, 1083-8.
- MEIER, B., KALESAN, B., MATTLE, H. P., KHATTAB, A. A., HILDICK-SMITH, D., DUDEK, D., ANDERSEN, G., IBRAHIM, R., SCHULER, G., WALTON, A. S., WAHL, A., WINDECKER, S. & JÜNI, P. 2013. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*, 368, 1083-91.
- MELGAARD, L., GORST-RASMUSSEN, A., SØGAARD, P., RASMUSSEN, L. H., LIP, G. Y. & LARSEN, T. B. 2016. Diabetes mellitus and risk of ischemic stroke in patients with heart failure and no atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 209, 1-6.
- MIYASAKA, Y., BARNES, M. E., BAILEY, K. R., CHA, S. S., GERSH, B. J., SEWARD, J. B. & TSANG, T. S. 2007. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol*, 49, 986-92.
- MOHR, J. P., THOMPSON, J. L., LAZAR, R. M., LEVIN, B., SACCO, R. L., FURIE, K. L., KISTLER, J. P., ALBERS, G. W., PETTIGREW, L. C., ADAMS, H. P., JR., JACKSON, C. M. & PULLICINO, P. 2001. A

- comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*, 345, 1444-51.
- MOJADIDI, M. K., ZAMAN, M. O., ELGENDY, I. Y., MAHMOUD, A. N., PATEL, N. K., AGARWAL, N., TOBIS, J. M. & MEIER, B. 2018. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol*, 71, 1035-1043.
- MOOE, T., ERIKSSON, P. & STEGMAYR, B. 1997. Ischemic stroke after acute myocardial infarction. A population-based study. *Stroke*, 28, 762-7.
- NAKANISHI, K. & HOMMA, S. 2016. Role of echocardiography in patients with stroke. *J Cardiol*, 68, 91-9.
- NG, V. T., BAYOUMI, A. M., FANG, J., BURTON, K. R., STAMPLECOSKI, M., EDWARDS, J. D. & KAPRAL, M. K. 2016. Temporal Trends in the Use of Investigations After Stroke or Transient Ischemic Attack. *Med Care*, 54, 430-4.
- NTAIOS, G. 2020. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 75, 333-340.
- OHYA, Y., OSAKI, M., FUJIMOTO, S., JINNOUCHI, J., MATSUKI, T., MEZUKI, S., KUMAMOTO, M., KANAZAWA, M., TAGAWA, N., AGO, T., KITAZONO, T. & ARAKAWA, S. 2019. Usefulness of Transesophageal Echocardiography for Predicting Covert Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source. *Cerebrovasc Dis Extra*, 9, 98-106.
- OVERELL, J. R., BONE, I. & LEES, K. R. 2000. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*, 55, 1172-9.
- PACIARONI, M., AGNELLI, G., FALOCCHI, N., CASO, V., BECATTINI, C., MARCHESELLI, S., RUECKERT, C., PEZZINI, A., POLI, L., PADOVANI, A., CSIBA, L., SZABÓ, L., SOHN, S. I., TASSINARI, T., ABDUL-RAHIM, A. H., MICHEL, P., CORDIER, M., VANACKER, P., REMILLARD, S., ALBERTI, A., VENTI, M., ACCIARRESI, M., D'AMORE, C., MOSCONI, M. G., SCODITTI, U., DENTI, L., ORLANDI, G., CHITI, A., GIALDINI, G., BOVI, P., CARLETTI, M., RIGATELLI, A., PUTAALA, J., TATLISUMAK, T., MASOTTI, L., LORENZINI, G., TASSI, R., GUIDERI, F., MARTINI, G., TSIVGOULIS, G., VADIKOLIAS, K., LIANTINIOTI, C., COREA, F., DEL SETTE, M., AGENO, W., DE LODOVICI, M. L., BONO, G., BALDI, A., D'ANNA, S., SACCO, S., CAROLEI, A., TISEO, C., IMBERTI, D., ZABZUNI, D., DORONIN, B., VOLODINA, V., CONSOLI, D., GALATI, F., PIERONI, A., TONI, D., MONACO, S., BARONELLO, M. M., BARLINN, K., PALLESEN, L. P., KEPPLINGER, J., BODECHTEL, U., GERBER, J., DELEU, D., MELIKYAN, G., IBRAHIM, F., AKHTAR, N. & LEES, K. R. 2016. Prognostic value of trans-thoracic echocardiography in patients with acute stroke and atrial fibrillation: findings from the RAF study. *J Neurol*, 263, 231-237.
- PEARSON, A. C., LABOVITZ, A. J., TATINENI, S. & GOMEZ, C. R. 1991. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol*, 17, 66-72.
- PONIKOWSKI, P., VOORS, A. A., ANKER, S. D., BUENO, H., CLELAND, J. G. F., COATS, A. J. S., FALK, V., GONZÁLEZ-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. C., RUILOPE, L. M., RUSCHITZKA, F., RUTTEN, F. H. & 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 Heart J*, 37, 2129-2200.
- POP, G., SUTHERLAND, G. R., KOUDSTAAL, P. J., SIT, T. W., DE JONG, G. & ROELANDT, J. R. 1990. Transesophageal echocardiography in the detection of intracardiac embolic sources in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*, 21, 560-5.
- 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, e344-e418.
- PULLICINO, P. & HOMMA, S. 2010. Stroke in heart failure: atrial fibrillation revisited? *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 19, 1-2.
- PULLICINO, P. M., HALPERIN, J. L. & THOMPSON, J. L. 2000. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology*, 54, 288-94.
- REN, P., LI, K., LU, X. & XIE, M. 2013. Diagnostic value of transthoracic echocardiography for patent foramen ovale: a meta-analysis. *Ultrasound Med Biol*, 39, 1743-50.
- SCHERBAKOV, N., HAEUSLER, K. G. & DOEHNER, W. 2015. Ischemic stroke and heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Fail*, 2, 1-4.
- SENGUPTA, P. P. & KHANDHERIA, B. K. 2005. Transoesophageal echocardiography. *Heart*, 91, 541-7.
- 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, e0243142.
- STEINER, M. M., DI TULLIO, M. R., RUNDEK, T., GAN, R., CHEN, X., LIGUORI, C., BRAININ, M., HOMMA, S. & SACCO, R. L. 1998. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke*, 29, 944-8.
- STRANDBERG, M., MARTTILA, R. J., HELENIUS, H. & HARTIALA, J. 2002. Transoesophageal echocardiography in selecting patients for anticoagulation after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73, 29-33.
- THOMALLA, G., UPNEJA, M., CAMEN, S., JENSEN, M., SCHRÖDER, 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., SCHNABEL, R. B. & GERLOFF, C. 2021. Treatment-Relevant Findings in Transesophageal Echocardiography After Stroke: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Stroke*, Strokeaha121034868.
- THUNY, F., AVIERINOS, J. F., TRIBOUILLOY, C., GIORGI, R., CASALTA, J. P., MILANDRE, L., BRAHIM, A., NADJI, G., RIBERI, A., COLLART, F., RENARD, S., RAOULT, D. & HABIB, G. 2007. Impact of cerebrovascular

- complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*, 28, 1155-61.
- TUNICK, P. A., ROSENZWEIG, B. P., KATZ, E. S., FREEDBERG, R. S., PEREZ, J. L. & KRONZON, I. 1994. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: a prospective study. *J Am Coll Cardiol*, 23, 1085-90.
- UCHINO, K., RISSER, J. M., SMITH, M. A., MOYE, L. A. & MORGENSTERN, L. B. 2004. Ischemic stroke subtypes among Mexican Americans and non-Hispanic whites: the BASIC Project. *Neurology*, 63, 574-6.
- VANASSSCHE, T., LAUW, M. N., EIKELBOOM, J. W., HEALEY, J. S., HART, R. G., ALINGS, M., AVEZUM, A., DIAZ, R., HOHNLOSER, S. H., LEWIS, B. S., SHESTAKOVSKA, O., WANG, J. & CONNOLLY, S. J. 2015. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J*, 36, 281-7a.
- VITARELLI, A. 2019. Patent Foramen Ovale: Pivotal Role of Transesophageal Echocardiography in the Indications for Closure, Assessment of Varying Anatomies and Post-procedure Follow-up. *Ultrasound Med Biol*, 45, 1882-1895.
- WASSER, K., WEBER-KRÜGER, M., JÜRRIES, F., LIMAN, J., HAMANN, G. F., KERMER, P., UPHAUS, T., PROTSENKO, E., SEEGER, J., MENDE, M., GRÖSCHEL, K. & WACHTER, R. 2019. The cardiac diagnostic work-up in stroke patients-A subanalysis of the Find-AFRANDOMISED trial. *PLoS One*, 14, e0216530.
- WIJFFELS, M. C., KIRCHHOF, C. J., DORLAND, R. & ALLESSIE, M. A. 1995. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 92, 1954-68.
- WOLF, P. A., ABBOTT, R. D. & KANNEL, W. B. 1991. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22, 983-8.
- 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, 1012-1024.

## **10 Danksagung**

Ich danke in erster Linie meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Götz Thomalla sowie meinem Doktorarbeitsbetreuer, Herrn Dr. med. Julian Schröder, für die umfassende und freundliche Betreuung während der gesamten Arbeitszeit an der Dissertation.

## **11 Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

Aus dieser Dissertation ist als Veröffentlichung mit meiner Beteiligung hervorgegangen:

Treatment-Relevant Findings in Transesophageal Echocardiography in Stroke  
– a Prospective Observational Multicentre Cohort Study, Stroke 2021:

Thomalla, G., Upneja, M., Camen, S., Jensen, M., Schröder, 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., Schnabel, R., Gerloff, C.

## **12 Eidesstaatliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. 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 einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....