

Aus der neurologischen Klinik  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. Michael Platten)

Therapeutische Relevanz echokardiographischer  
Untersuchungsmethoden bei Schlaganfallpatienten

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Nora Janinhoff

aus  
Essen  
2021

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Prof. Dr. med. Marc Fatar

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Schlaganfall .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Epidemiologie .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Risikofaktoren.....</b>	<b>5</b>
<b>1.4 Diagnostik .....</b>	<b>7</b>
<b>1.4.1 Herzultraschalldiagnostik bei Schlaganfallpatienten.....</b>	<b>7</b>
<b>1.5 Potentielle Emboliequellen .....</b>	<b>10</b>
<b>1.7 Pharmakotherapie .....</b>	<b>12</b>
<b>1.8 Vorteile in der Diagnostik durch TEE .....</b>	<b>12</b>
<b>1.8.1 Thromben .....</b>	<b>13</b>
<b>1.8.2 PFO und ASA .....</b>	<b>13</b>
<b>1.8.3 Plaque an der Aorta.....</b>	<b>15</b>
<b>1.8.4 Spontaner Echokontrast .....</b>	<b>15</b>
<b>1.8.5 Endokarditis .....</b>	<b>16</b>
<b>1.9 Auswirkungen der TEE-Befunde auf die Therapie .....</b>	<b>17</b>
<b>1.10 Fragestellung .....</b>	<b>18</b>
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien .....</b>	<b>19</b>
<b>2.2 Datenerfassung .....</b>	<b>20</b>
<b>2.2.1 Diagnostik .....</b>	<b>20</b>
<b>2.2.2 Risikofaktoren und Vorerkrankungen .....</b>	<b>21</b>
<b>2.2.3 TOAST-Klassifikation und ASCO(D)-Score .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2.4 Medikation .....</b>	<b>25</b>
<b>2.3 Statistische Auswertung.....</b>	<b>28</b>

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>Studienpopulation</b>	<b>30</b>
3.1.1	Alter	30
3.1.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	31
3.1.3	Vorerkrankungen	33
3.1.4	Transthorakale Echokardiographie	34
3.1.5	Transösophageale Echokardiographie	35
3.1.6	TOAST-Klassifikation und ASCOD-Score	37
3.1.7	Therapie	39
<b>3.2</b>	<b>Nachweis kardialer Quellen mit Embolierisiko</b>	<b>40</b>
<b>3.3</b>	<b>Quellen mit hohem Embolierisiko</b>	<b>42</b>
3.3.1	Alter	42
3.3.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	43
3.3.3	Vorerkrankungen	44
3.3.4	Therapie	46
<b>3.4</b>	<b>TEE-Relevanz für Therapieumstellung</b>	<b>47</b>
3.4.1	Alter	47
3.4.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	48
3.4.3	Vorerkrankungen	49
3.4.4	Therapie	50
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>52</b>
<b>4.1</b>	<b>Relevanz der TEE</b>	<b>53</b>
4.1.1	Einfluss des Geschlechts	54
4.1.2	Einfluss des Patientenalters	54
4.1.3	Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren	56
4.1.4	Einfluss kardialer Vorerkrankungen	57
4.1.5	Einfluss unterschiedlicher ischämischer Ereignisse	59
<b>4.2</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>60</b>
<b>4.3</b>	<b>Limitationen</b>	<b>62</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>64</b>

6 LITERATURVERZEICHNIS.....	66
7 LEBENSLAUF.....	71
8 DANKSAGUNG .....	72

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AB	Antibiotika
ASA	Atriumseptumaneurysma
ASD	Atriumseptumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure
(C)CT	(Craniale) Computertomographie
DAPT	Duale Plättchenhemmung
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EAE	European Association of Echocardiography
EKG	Elektrokardiogramm
<i>HER</i>	High-embolic-risk
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low-density lipoprotein
<i>LER</i>	Low-embolic-risk
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds-Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFO	Persistierendes Foramen ovale
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
<i>(n)TDTC</i>	(non-)TEE-dependent-therapy-change
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie

TVT	Tiefe Venenthrombose
VH	Vollheparinisierung

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Schlaganfall

In Europa erleiden jährlich über 1.000.000 Menschen erstmalig einen Schlaganfall – nicht selten mit letalem Ausgang.<sup>1</sup> So stellt der zerebrovaskuläre Insult nach Herz- und Krebserkrankungen die dritthäufigste krankheitsbedingte Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland dar.<sup>2</sup> Bei Patienten, die diese Minderperfusion von Hirngewebe überleben, bleiben oft langanhaltende neurologische Funktionsstörungen zurück. Die Rückkehr in das soziale Umfeld und das berufliche Leben wird dadurch wesentlich erschwert. Kein anderes Krankheitsbild verursacht mehr bleibende kognitive Einschränkungen und dauerhafte körperliche Behinderungen im Erwachsenenalter und mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 40 % weisen nur wenige Pathologien eine schlechtere Prognose auf.<sup>2, 3</sup> Der Schlaganfall stellt somit sowohl für die Notfallmedizin als auch für die Rehabilitationszentren eine enorme Herausforderung im deutschen Versorgungsalltag dar. Hinzu kommt die große finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem mit durchschnittlich 50.000 Euro Lebenszeitkosten pro Patient.<sup>1</sup>

Schlaganfälle werden anhand ihrer Entstehung zwischen ischämischen und hämorrhagischen Ereignissen unterschieden. Lediglich 15-20 % aller Schlaganfälle sind hämorrhagischen Ursprungs. Die häufigste Ursache stellen mit 80-85 % zerebrale Ischämien dar.<sup>4</sup> Diverse Risikofaktoren begünstigen das Auftreten eines ischämischen Ereignisses im Gehirn. Die Inzidenz steigt einerseits mit zunehmendem Alter, andererseits spielen Einflussgrößen wie Hypertonie, Diabetes, positive Familienanamnese oder Herzerkrankungen eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie.<sup>5</sup> Im besonderen Maße erhöht sich das Risiko bei Patienten, die bereits einen Apoplex erlitten haben. Die Rezidivraten nach Schlaganfall liegen im ersten Jahr zwischen drei und 15 Prozent je nach Schlaganfalltyp und bleiben auch in den Folgejahren signifikant erhöht.<sup>6-9</sup> Eine adäquate, an die Schlaganfallursache angepasste Rezidivprophylaxe ist daher essentiell für die Prognose des Patienten. Jeder fünfte ischämische Schlaganfall entsteht aufgrund einer kardialen Embolie.<sup>10</sup> In den Leitlinien wird bei vorliegendem ischämischem Schlaganfall als Standarddiagnostik die Durchführung einer Echokardiographie mittels transthorakalen Ultraschalles (TTE) empfohlen. Darüber hinaus wird immer häufiger zusätzlich ein

transösophagealer Ultraschall (TEE) angeordnet. Doch welchen zusätzlichen Erkenntnisgewinn liefert eine TEE im Vergleich zu einer TTE? Ist diese in Anbetracht des erhöhten Aufwandes und der gesteigerten Komplikationsrate gerechtfertigt? Profitiert ein bestimmtes Patientenkollektiv im besonderen Maße von der zusätzlichen Diagnostik? Bisher gibt es keine eindeutigen Empfehlungen oder Indikationen, bei welchen Schlaganfallpatienten eine TEE durchgeführt werden sollte und bei welchen darauf verzichtet werden kann. Das Einführen einer Leitlinie zum Einsatz der TEE bei Patienten mit zerebralem Insult wäre für den Behandlungsalltag in deutschen Krankenhäusern wünschenswert – um überflüssige Diagnostik einzusparen und Kosten zu reduzieren.

## 1.2 Epidemiologie

Der Schlaganfall bezeichnet eine neurologische Dysfunktion, die entweder durch eine Ischämie oder durch eine Blutung hervorgerufen wird. Man unterscheidet den ischämischen Schlaganfall von den hämorrhagischen Schlaganfällen. Ursächlich für 80-85 % der Schlaganfälle ist eine akute Ischämie, die durch eine kardiale Embolie, Atherosklerose oder eine Dissektion hirnversorgender Gefäße entsteht. Ursächlich für einen hämorrhagischen Schlaganfall sind intrazerebrale oder subarachnoidale Blutungen.

Insgesamt erleiden jährlich über 200.000 Menschen in Deutschland einen Schlaganfall.<sup>11</sup> Die Prävalenz für Erwachsene zwischen 40 und 79 Jahren beträgt in Deutschland ungefähr 2,9 %.<sup>12</sup>

Verbesserungen der Schlaganfallversorgung im Gesundheitssystem wie z. B. die flächendeckende Einführung von spezialisierten Stroke-Units führten zu einem signifikanten Rückgang der Mortalitätsraten in Deutschland insbesondere bei ischämischen Schlaganfällen. 1998 betrug die Gesamt-Mortalitätsrate ischämischer Schlaganfälle circa 70 %. Im Jahr 2015 betrug die Mortalitätsrate nur noch 30 %.<sup>13</sup>

Dies führt zu einer vermehrten Inanspruchnahme von Nachsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen von Schlaganfallüberlebenden, wodurch besonders im Falle einer bleibenden Behinderung eine enorme finanzielle Belastung des Gesundheitssystems entsteht. Die Kosten eines erstmalig aufgetretenen Schlaganfalls liegen im ersten Jahr nach Ereignis bei etwa 8.000 Euro pro Patient. Die Gesamtkosten für erstmalige Schlaganfälle lagen im Jahr 2004 in Deutschland bei 7,1 Milliarden Euro. Ambulante Nachbetreuung und Rehabilitation nehmen dabei ungefähr 60 % der Kosten ein.<sup>1</sup> Diese hohen Kosten verdeutlichen die Notwendigkeit

einer adäquaten primären und sekundären Prävention für den zerebrovaskulären Insult.

### **1.3 Risikofaktoren**

Ziel der primären Prävention ist es, die Entstehung von Krankheiten zu verhindern und beinhaltet beispielsweise die Reduzierung beziehungsweise die optimale Einstellung von Risikofaktoren. Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall können unterschieden werden zwischen solchen, die beeinflussbar und therapierbar sind und solchen, die nicht beeinflussbar sind.

Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählen eine Reihe von kardiovaskulären Erkrankungen, die durch therapeutische Maßnahmen optimierbar sind. Bluthochdruck gehört zu den wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren eines Schlaganfalls. Studien zufolge steigt das Schlaganfallrisiko ab einem Blutdruck von 115/75 mmHg kontinuierlich an. Durch eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg kann das Lebenszeitrisiko, dass man einen Schlaganfall erleidet, um ein Drittel reduziert werden.<sup>14</sup> Durch eine adäquate antihypertensive Therapie kann die Inzidenz von Schlaganfällen um 30-40 % reduziert werden.<sup>15</sup>

Ein weiterer wichtiger beeinflussbarer Risikofaktor für die Entstehung von Schlaganfällen ist der Nikotinkonsum. Regelmäßiger Nikotinkonsum führt beinahe zu einer Verdopplung des Schlaganfallrisikos. Ebenfalls ist die Passivrauchexposition von Nichtrauchern mit einem erhöhtem Risiko assoziiert.<sup>16</sup> Eine konsequente Beratung und Unterstützung in der Rauchentwöhnung stellt daher eine wichtige präventive Maßnahme dar.

Zudem geht Diabetes mellitus Typ 2 mit einer Risikoerhöhung von 20 % einher, innerhalb von 10 Jahren einen Schlaganfall oder Herzinfarkt zu erleiden.<sup>5</sup> Die Deutsche Diabetes Gesellschaft geht momentan von einer Diabetes mellitus Typ 2 Prävalenz von 7-8 % in Deutschland aus, sodass eine optimale Blutzuckereinstellung von großer Bedeutung in der primären Prävention von Schlaganfällen ist.<sup>17</sup>

Außerdem gehören Dyslipidämie, Vorhofflimmern, asymptotische Carotisstenosen, Bewegungsmangel und schlechte Ernährung sowie Übergewicht und Alkoholkonsum zu den beeinflussbaren Risikofaktoren für die Entwicklung eines Schlaganfalls.<sup>5</sup>

Dem gegenüber stehen die nicht beeinflussbaren Risikofaktoren. Zu diesen zählt das Alter der Patienten. Die Prävalenz für Schlaganfälle der 40- bis 49- Jährigen beträgt in Deutschland circa 0,9 %, während in der Altersgruppe der 70- bis 79- Jährigen die Prävalenz auf 7,1 % ansteigt.<sup>18</sup> Ein weiterer nicht beeinflussbarer Risikofaktor ist das

Geschlecht. Männer haben im Vergleich zu Frauen ein signifikant erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden. Die Lebenszeitprävalenz bei Männern beträgt 3,3 %. Bei Frauen liegt sie bei circa 2,5 %.<sup>18</sup> Für Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten haben, ist das Risiko, einen weiteren Schlaganfall zu erleiden, insbesondere im ersten Jahr signifikant erhöht. Die kumulative Rezidivrate innerhalb von 10 Jahren nach überlebtem Schlaganfall liegt bei circa 40 %.<sup>7</sup> Schließlich zählt die positive Familienanamnese für ischämische Ereignisse zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren.

**Tabelle 1: Risikofaktoren eines ischämischen Schlaganfalls<sup>5</sup>**

Beeinflussbare Risikofaktoren	Nicht beeinflussbare Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertonie</li> <li>- Nikotinkonsum</li> <li>- Diabetes mellitus Typ 2</li> <li>- Dyslipidämie</li> <li>- Vorhofflimmern</li> <li>- Andere kardiale Erkrankungen</li> <li>- Asymptomatische Carotisstenose</li> <li>- Schlechte Ernährung</li> <li>- Bewegungsmangel</li> <li>- Übergewicht</li> <li>- Alkoholkonsum</li> <li>- Hyperhomocysteinämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hohes Alter</li> <li>- Männliches Geschlecht</li> <li>- Vorangegangener Schlaganfall</li> <li>- Positive Familienanamnese</li> </ul>

Insbesondere das erhöhte Risiko für ein Rezidivereignis nach überlebtem Schlaganfall verdeutlicht die Notwendigkeit einer adäquaten Sekundärprophylaxe. Diese muss an die jeweilige Ursache des Schlaganfalls angepasst werden und erfordert dadurch eine ausführliche ätiologische Abklärung. Zu dieser gehören unterschiedliche diagnostische Verfahren, welche im Folgenden vorgestellt werden.

## 1.4 Diagnostik

Bei jedem Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall wird zunächst ein Basismonitoring von kardio-pulmonalen physiologischen Parametern durchgeführt, um erste Auffälligkeiten festzustellen. Dazu gehört die Sauerstoffsättigung, ein EKG, Atem- und Herzfrequenz, Körpertemperatur und der arterielle Blutdruck. Zudem erfolgt eine Laboruntersuchung bestehend aus der Bestimmung des Blutzuckerspiegels, der Elektrolytkonzentrationen und der Nierenwerte, einem Blutbild mit Thrombozytenzahl, dem INR und einem Lipidstatus. Zudem muss in der Anamnese ein spezieller Fokus auf die mögliche Einnahme von gerinnungshemmenden Arzneimitteln gelegt werden und schnellstmöglich eine zerebrale Bildgebung mittels Nativ-CT, gegebenenfalls mit CT-Angiographie oder Diffusions-MRT durchgeführt werden. Dies dient in der Akutdiagnostik primär dem Ausschluss eines hämorrhagischen Geschehens, sodass im Anschluss bei Verdacht auf einen ischämischen Insult mit einer Thrombolyse-Therapie begonnen werden kann.

Für die Abklärung der Schlaganfallursachen wird durch die Leitlinie der Neurologie ein erneutes 12-Kanal-EKG und gegebenenfalls ein 24-Stunden-EKG empfohlen, um eventuell vorliegende Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern detektieren zu können. Innerhalb von 24 Stunden sollte eine Untersuchung mittels extra- und transkranieller Doppler- und Duplexsonographie der Halsschlagadern stattfinden. Dies dient der Diagnostik einer relevanten Stenose, einer ausgeprägten Atherosklerose oder einer Gefäßdissektion im Bereich der Carotiden.

Atherosklerose stellt mit 27-32 % die häufigste Ursache für ischämische Schlaganfälle dar.<sup>10</sup> Zudem wird eine kardiale Diagnostik mittels transthorakaler Echokardiographie empfohlen.<sup>4</sup> Es gibt allerdings keine einheitlichen Empfehlungen für die Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie, obwohl zahlreiche Studien eine Überlegenheit beim Nachweis von möglichen kardialen Emboliequellen im Vergleich zu der TTE nachgewiesen haben.<sup>19-22</sup>

### 1.4.1 Herzultraschalldiagnostik bei Schlaganfallpatienten

Das Ergebnis der Herzechokardiographie mittels einer TTE bei Schlaganfallpatienten ist von essentieller Bedeutung für eine adäquate Rezidivprophylaxe und daher fundamentaler Bestandteil jeder Schlaganfalldiagnostik. Studien zufolge ist die TEE der TTE bei der Abklärung kardialer Emboliequellen überlegen.<sup>19-22</sup>

#### **1.4.1.1 Transthorakale Echokardiographie**

Bei der transthorakalen Echokardiographie erfolgt die Untersuchung des Herzens von außen über den Brustkorb. Eine standardisierte TTE umfasst die Anlotung des Herzens in verschiedenen Ebenen. Dazu gehören die parasternal lange Achse zur Darstellung der Aortenwurzel, des rechten Ventrikels, des linken Ventrikels und des linken Atriums. Zudem können die Aortenklappe und die Mitralklappe in dieser Ebene dargestellt werden. In der parasternal kurzen Achse erfolgt die Darstellung des rechten und linken Ventrikels auf Papillarmuskel- und Mitralklappenebene. Außerdem gehört die Untersuchung von apikal zu einer standardisierten TTE. Von apikal kann das Herz im Vier-, Drei- und Zweikammerblick beurteilt werden. In dieser Einstellung werden vor allem die systolische und diastolische Pumpfunktion, die Mitralklappe, Aorten-, und Trikuspidalklappe sowie die Myokardkontraktilität beurteilt. Es folgt die subkostale Anlotung zur Darstellung der vier Kammern und der Vena Cava inferior.

Die transthorakale Echokardiographie ist ein breit verfügbares, vergleichsweise einfaches Untersuchungsverfahren mit dem Vorteil, dass keine Vorbereitung des Patienten in Form einer Sedierung oder Nahrungskarenz notwendig ist. Diese Untersuchung ist somit beinahe jederzeit möglich. Nachteilig bei der transthorakalen Untersuchung ist, dass beim thorakalen Schall starke Auslöschungen durch die Rippen entstehen können. Zudem ist bei adipösen Patienten oder Patienten mit stark ausgeprägtem Lungenemphysem die TTE stark erschwert bzw. das Herz nur eingeschränkt beurteilbar. Üblicherweise wird die TTE zur Einschätzung der diastolischen und systolischen linksventrikulären Funktion bei Herzinsuffizienz, zur Beurteilung der Herzklappen bei Klappenfehlern oder prothetischen Klappen, zur Darstellung der kardialen Funktion bei koronarer Herzerkrankung, zur Begutachtung von Kardiomyopathien sowie zur Abklärung möglicher kardialer Embolien eingesetzt.

#### **1.4.1.2 Transösophageale Echokardiographie**

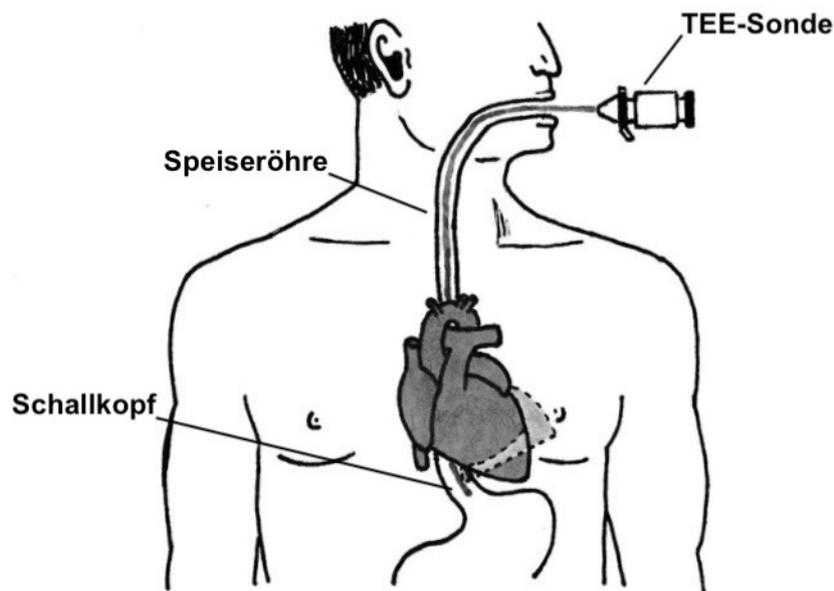
Die transösophageale Echokardiographie erfolgt über das Schlucken einer Ultraschallsonde durch den Patienten. Die Sonde verbleibt während der Untersuchung in der Speiseröhre und soll durch die Nähe zu kardialen Strukturen wie z. B. dem linken Atrium zu einer besseren sonographischen Darstellung führen. Der Schallkopf ist von 0 bis 180° Grad rotierbar sowie nach links, rechts, hinten und vorne flektierbar. Außerdem kann die Position des Schallkopfs durch Rotation oder Bewegung des Endoskops verändert werden. Dies ermöglicht eine präzisere Darstellung bestimmter

kardialer Strukturen. Zudem wird durch die räumliche Nähe der zu beurteilenden Strukturen zum Schallkopf nur eine geringe Eindringtiefe benötigt. Dadurch kann eine höhere Bildauflösung erreicht werden.<sup>23</sup>

Durch die TEE wird daher im Vergleich zur TTE eine bessere Beurteilung der Mitralklappe und der Aorta ermöglicht.<sup>24</sup> Durch die Lage des Schallkopfes in der Speiseröhre in unmittelbarer Nähe zum Herzen kann außerdem eine bessere Beurteilung des linken Vorhofs und vor allem des linken Herzhohls erreicht werden. Ein weiterer Vorteil der TEE ist eine gute Schallbarkeit auch bei adipösen Patienten und Patienten mit Lungenemphysem. Allerdings ist der transösophageale Ultraschall mit einem höheren zeitlichen und organisatorischen Aufwand verbunden. Als semiinvasives Verfahren wird im Vorfeld der Untersuchung eine schriftliche Aufklärung und Einwilligung des Patienten benötigt. Für die TEE benötigen die Patienten eine leichte Sedierung, sodass eine konsequente Überwachung der Patienten und ihrer Vitalparameter notwendig ist. Durch die Betäubung des Rachens zur Unterdrückung des Würgereizes während der Untersuchung und durch die notwendige Sedierung besteht eine deutlich erhöhte Aspirationsgefahr. Daher müssen die Patienten für eine TEE-Untersuchung nüchtern sein. Eine Untersuchung mittels TEE ist also nicht jederzeit möglich.

Dazu kommt der erhöhte finanzielle Aufwand, der durch eine TEE im Vergleich zur TTE entsteht. Die Durchführung einer TEE ist im Vergleich zu einer TTE mit Mehrkosten in Höhe von 100 Euro verbunden.<sup>25</sup> Darüber hinaus bedeutet das semiinvasive Verfahren der TEE gewisse eingriffsbezogene Risiken für den Patienten. Die Komplikationsrate des transösophagealen Ultraschalls beträgt circa 0,2-0,5 %. Zu den häufigsten Komplikationen zählen Zahn- und Lippenverletzungen. Es kann in seltenen Fällen allerdings auch zu einer Ösophagusperforation kommen.<sup>26</sup> Ösophagusdivertikel, Tumore im Ösophagusbereich sowie Strikturen und Ösophagusvarizen stellen klare Kontraindikationen für die Anwendung einer TEE dar.<sup>27</sup> Die TEE wird vor allem zur Diagnostik einer Endokarditis und zum Ausschluss von kardialen Gerinnseln, beispielsweise vor einer Kardioversion bei Vorhofflimmern, eingesetzt.

**Abbildung 1: Transösophageale Echokardiographie (in Anlehnung an <sup>28</sup>)**



### 1.5 Potentielle Emboliequellen

Die umfassende kardiale Abklärung auf mögliche Schlaganfallursachen ist von enormer Wichtigkeit, da kardiale Embolien mit 22-28 % die zweithäufigste Ursache für ischämische Schlaganfälle darstellen. Schlaganfälle mit einer kardialen Ursache sind im Vergleich zu lakunären Schlaganfällen mit besonders hohen Rezidiv- und Mortalitätsraten verbunden.<sup>29</sup> Die häufigsten Ursachen einer kardialen Embolie sind Vorhofflimmern, linksventrikuläre Dysfunktionen, Klappenerkrankungen, intrakardiale Rechts-Links-Shunts sowie Plaque an der Aorta.<sup>10, 29</sup> Ein häufiges Schlaganfallmuster bei kardialen Ursachen ist das Vorkommen einer Vielzahl von ischämischen Läsionen, die sowohl in den anterioren als auch in den posterioren Stromgebieten zu finden sind oder beide Hemisphären betreffen.<sup>29</sup>

Verschiedene Studien verglichen die Untersuchungsbefunde der TTE und TEE in Bezug auf das Detektieren möglicher Emboliequellen. Man beabsichtigte dabei herauszufinden, welche Auffälligkeiten am Herzen häufig durch eine TTE übersehen werden und ob in diesen Fällen die Anomalien durch eine TEE detektiert werden können.

Potentielle kardiale Emboliequellen, die in der TTE bzw. TEE gefunden werden können, wurden durch die European Association of Echocardiography eingeteilt. Mögliche kardiale Emboliequellen werden ihrem assoziiertem Embolierisiko zugeteilt. Zu den Quellen mit hohem Risiko gehören beispielsweise intrakardiale Thromben,

Kardiomyopathien, rheumatische Klappenerkrankungen, Plaques am Aortenbogen ab 4 mm Dicke, infektiöse Endokarditiden sowie Vorhofflimmern und stattgehabte Myokardinfarkte. Zu den Niedrigrisiko-Quellen zählen ein Mitralklappenprolaps, eine Verkalkung der Mitralklappe oder eine Aortenklappenstenose, ein atriales Septumaneurysma (ASA) und ein persistierendes Foramen ovale (PFO). Eine potentielle Emboliequelle geht mit einem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko für einen Schlaganfall einher.<sup>29</sup>

**Tabelle 2: Kardiale Emboliequellen <sup>29</sup>**

Quellen mit hohem Embolierisiko	Quellen mit niedrigem Embolierisiko
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intrakardiale Raumforderungen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intrakardialer Thrombus</li> <li>- Linksventrikulärer Thrombus</li> </ul> </li> <li>- Intrakardialer Tumor                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linksatriales Myxom</li> <li>- Fibroblastom</li> </ul> </li> <li>- Kardiomyopathien</li> <li>- Klappenerkrankungen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mitralklappenstenose</li> <li>- Klappenprothese</li> </ul> </li> <li>- Aortenbogen Plaque</li> <li>- Endokarditis</li> <li>- Vorhofflimmern</li> <li>- Kurz zurückliegende Myokardinfarkte</li> <li>- Vergangene Myokardinfarkte mit LV-Aneurysma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Klappenerkrankungen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mitralklappenprolaps</li> <li>- Mitraringverkalkung</li> <li>- Aortenklappenstenose</li> </ul> </li> <li>- Atriales Septumaneurysma</li> <li>- Persistierendes Foramen ovale</li> </ul>

## 1.7 Pharmakotherapie

Da die TEE im Vergleich zur TTE die aufwändigere, aber auch die sensitivere Methode zur Diagnose bestimmter kardialer Emboliequellen darstellt, stellt sich als Nächstes die Frage, ob auffällige Befunde überhaupt eine therapeutische Konsequenz für den Patienten nach sich ziehen.

Die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie unterscheidet in der Therapie zur Sekundärprophylaxe zwischen Schlaganfällen mit und ohne kardioembolischer Ursache.<sup>4</sup> Empfohlen werden Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. ASS) bei Schlaganfällen ohne kardioembolischer Genese. Patienten, bei denen die Ätiologie des Schlaganfalls beispielsweise durch Atherosklerose, die Einnahme von Kontrazeptiva oder zerebraler Mikroangiopathie gesichert werden kann, erhalten als standardmäßige Sekundärprophylaxe ASS 100 mg/d.<sup>4</sup> Die gleiche Empfehlung besteht für Patienten, bei denen auch nach abgeschlossener Diagnostik die Ätiologie des Schlaganfalls nicht eindeutig geklärt werden konnte.

Im Gegensatz dazu ist die Antwort auf die Frage, welche Therapie bei Patienten mit auffälligem kardialen Befund zur Sekundärprophylaxe eingesetzt werden sollte, deutlich komplexer. Beispielsweise stellt persistierendes Vorhofflimmern laut Leitlinie eine Indikation für eine Antikoagulation mittels Vitamin-K-Antagonisten oder mittels direkter oraler Antikoagulation (DOAKs) dar.<sup>30</sup> Neu diagnostiziertes Vorhofflimmern bei Schlaganfallpatienten führt zur Umstellung der Rezidivprophylaxe.<sup>31</sup> Das Erkennen einer solchen Herzrhythmusstörung ist daher von großer Bedeutung, um das Risiko für ein erneutes Ereignis minimieren zu können. Goldstandard zur Diagnose von Vorhofflimmern ist die Langzeit-Elektrokardiographie, sodass für die Diagnosestellung kein unmittelbarer Nutzen durch eine zusätzliche TEE entsteht. Zu den meisten anderen potentiellen kardialen Emboliequellen wie PFO, ASA oder Plaque an der Aorta gibt es bisher keine klare Empfehlung, welche Therapie den Patienten am effektivsten vor einem erneuten ischämischen Geschehen schützen kann.

## 1.8 Vorteile in der Diagnostik durch TEE

Von besonderem Interesse sind pathologische Auffälligkeiten am Herzen, die durch eine TTE übersehen werden und als potentielle Emboliequelle Einfluss auf die weitere Therapie des Patienten haben. In einer im Jahr 2006 von de Bruijn et al. veröffentlichten Studie wurden die TTE- und TEE-Befunde von 231 Schlaganfall- oder TIA-Patienten in einem prospektiven Studiendesign verglichen. Man wollte hierbei in

erster Linie die Überlegenheit der TEE in der Detektion von Emboliequellen überprüfen. Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen die Ursache des ischämischen Ereignisses nach Standarddiagnostik (12-Kanal-EKG, Carotidultraschall und Blutwertdiagnostik) weiterhin ungeklärt blieb und bei denen keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation vorlag. De Bruijn et al. stellten fest, dass bei 40 % der Patienten mit unauffälliger TTE in der TEE eine mögliche Emboliequelle gefunden werden konnte. Zudem wurde bei mehr als 12 % der Patienten, bei denen die TTE keine Veränderungen nachweisen konnte, die Therapie aufgrund der TEE-Ergebnisse umgestellt. Die Befunde, die zur Umstellung der Therapie führten, waren Thromben im linken Vorhof, im linken Herzohr oder im linken Ventrikel sowie eine dilatative Kardiomyopathie.<sup>32</sup>

### **1.8.1 Thromben**

Die meisten intrakardialen Thromben bei Schlaganfallpatienten befinden sich im linken Vorhof und Vorhofohr. Ursächlich dafür ist in den meisten Fällen Vorhofflimmern oder in selteneren Fällen eine Mitralklappenstenose. Thromben im linken Ventrikel entstehen dagegen vor allem durch eine systolische Linksherzinsuffizienz.<sup>29</sup>

Thromben im linken Herzohr werden häufiger durch eine TEE nachgewiesen als durch eine TTE.<sup>33</sup> In der Studie von de Bruijn et al. konnten durch eine TEE in 16 % der 231 Patienten ein Thrombus im linken Herzohr nachgewiesen werden. Die Mehrzahl dieser Thromben wurde durch die durchgeführte TTE übersehen. Lediglich bei einem Prozent der Patienten wurde ein Thrombus im linken Vorhof durch eine TTE gefunden.<sup>32</sup> Allerdings besteht diese Überlegenheit der TEE nur für Thromben im Vorhof oder Vorhofohr. Die TEE ist für den Nachweis von linksventrikulären Thromben durch die verkürzte Darstellung des linken Ventrikels nicht so gut geeignet wie die TTE. Diese kann insbesondere in der Kombination mit einer intravenösen Kontrastmittelgabe eine Sensitivität und Spezifität von 86-95 % erreichen. Für den Nachweis von intrakardialen Thromben besteht eine Empfehlung zur Antikoagulation.<sup>29</sup>

### **1.8.2 PFO und ASA**

Ein PFO bezeichnet die nicht verschlossene embryonale Verbindung zwischen rechtem und linkem Vorhof. Bei normalen Druckverhältnissen liegt ein positiver Druckgradient zwischen linkem und rechtem Vorhof vor, sodass das Foramen ovale verschlossen bleibt. Aufgrund einer Druckerhöhung im rechten Atrium beispielsweise

durch ein Valsalva-Manöver oder einer chronischen pulmonalen Hypertonie kann es zu der Entstehung eines Rechts-Links-Shunts kommen. Als Folge können paradoxe Embolien auftreten. Unter paradoxen Embolien versteht man Thromben, die durch Verschleppung aus dem venösen System über einen Defekt der Herzsepten in den arteriellen Kreislauf übertreten und dort zu einem embolischen Verschluss führen. Die Diagnose eines PFO beruht auf dem Nachweis von übertretendem Blut vom rechten in den linken Vorhof. Dafür werden einer Kochsalzlösung kleine Luftbläschen zugeführt und diese intravenös appliziert. Anschließend wird unter Valsalva-Manöver der Übertritt der sogenannten „Bubbles“ vom rechten in den linken Vorhof beobachtet. Die Größe des PFO korreliert dabei mit der Anzahl der übertretenden Bubbles.<sup>29</sup>

Studien, die die Sensitivität der TTE und TEE im Nachweis von PFO untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass der Nachweis eines PFO auch im transthorakalen Ultraschall mit einer ähnlich hohen Sensitivität wie in der TEE erfolgen kann. Dies wird durch die Verwendung von Valsalva-Manövern in Kombination mit dem „Bubble-Test“ und in Verbindung mit einer speziellen Ultraschallmethode, dem Tissue Harmonic Imaging, ermöglicht.<sup>34, 35</sup> Darunter versteht man ein Verfahren zur Kontrastanhebung des Ultraschallbildes, sodass eine bessere Bildqualität entsteht.<sup>36</sup> Andere Studien haben die Überlegenheit der TEE, persistierende Foramen ovale und atriale Septumaneurysmen zu detektieren, nachgewiesen.<sup>33, 37</sup> In der Studie von de Bruijn et al. wurde durch die TTE lediglich ein Viertel der vorhandenen PFO nachgewiesen.<sup>32</sup> Die Prävalenz des persistierenden Foramen ovale liegt auch in der allgemeinen Bevölkerung mit bis zu 30 % sehr hoch, sodass ein eindeutiger kausaler Zusammenhang mit erhöhtem Schlaganfallrisiko nicht eindeutig ist. Es wurde festgestellt, dass Patienten mit PFO, die mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden, im Vergleich zu Patienten ohne PFO kein erhöhtes Risiko für Schlaganfallrezidive haben.<sup>38</sup> Eine orale Antikoagulation ist nicht notwendig und wird von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in ihrer S2-Leitlinie nicht empfohlen.<sup>39</sup> Es liegt allerdings ein Empfehlungsgrad A für den interventionellen Verschluss von moderaten und ausgeprägten PFO bei Patienten mit Schlaganfall vor. Dieses Verfahren soll die Patienten vor weiteren paradoxen Embolien schützen.<sup>39</sup>

Die American Heart Association empfiehlt eine therapeutische Antikoagulation nur bei Patienten mit PFO und einer damit im Zusammenhang stehenden peripheren Thrombose (TVT).<sup>40-42</sup> Periphere Thrombosen aus dem Becken oder den Beinen in

Verbindung mit einem PFO erhöhen das Risiko einer paradoxen Embolie und damit das Schlaganfallrisiko.<sup>43</sup>

Es wurde außerdem nachgewiesen, dass das Vorliegen eines PFO insbesondere in Kombination mit einem ASA das Risiko für ischämische Ereignisse erhöht. Es konnte jedoch für diese Patienten kein Vorteil einer Antikoagulation als Sekundärprophylaxe festgestellt werden.<sup>43</sup>

### **1.8.3 Plaque an der Aorta**

Patienten mit einer Plaquedicke ab 4 mm an der Aorta haben ein fast doppelt so hohes Risiko für einen Schlaganfall wie Patienten mit einer Plaquedicke unterhalb von 4 mm.<sup>31, 44</sup> Plaques am Aortenbogen gehören ebenfalls zu den durch eine TEE zuverlässiger und genauer nachweisbaren Pathologien.<sup>33</sup> De Bruijn et al. stellten durch die TEE fest, dass 30 % ihrer Patienten Plaqueablagerungen an der Aorta aufwiesen. Die TTE detektierte Plaqueablagerungen lediglich bei einem Prozent der Patienten.<sup>32</sup> Zudem liegt bei der Diagnostik von Plaqueablagerungen an der Aorta durch eine TEE eine hohe Interobserver-Reproduzierbarkeit vor.<sup>29</sup> Ob die Patienten mit Atherosklerose jedoch von einer therapeutischen Antikoagulation im Vergleich zu einer Thrombozytenaggregationshemmung profitieren, konnte bisher nicht nachgewiesen werden.<sup>31, 45, 46</sup> Dasselbe gilt für Patienten mit Atherom, bei denen kein eindeutiger Behandlungsvorteil durch eine Antikoagulation gegenüber einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern nachgewiesen werden konnte.<sup>31</sup>

### **1.8.4 Spontaner Echokontrast**

Zusätzlich zu den von der EAE genannten potentiellen Emboliequellen zeigten mehrere Studien, dass das Auftreten von spontanem Echokontrast im Herzultraschall einen Risikofaktor für die Entstehung eines Schlaganfalls darstellt.<sup>37, 47, 48</sup> Als spontanen Echokontrast werden Turbulenzen im Blutstrom im linken Vorhof bezeichnet, die in der Echokardiographie sichtbar werden und mit einer Blutstase assoziiert sind.<sup>37</sup> Spontaner Echokontrast wurde mehreren Studien zufolge häufiger durch eine TEE erfasst als durch eine TTE.<sup>33, 37</sup> Über die Therapie, die Patienten mit spontanem Echokontrast erhalten sollten, ist in der Literatur allerdings kein Konsens zu finden. Leung et al. geben Warfarin als beste Therapie bei spontanem Echokontrast an.<sup>47</sup> Andere Studien jedoch empfehlen den Einsatz von Antikoagulantien nur bei spontanem Echokontrast in Verbindung mit einer Mitralklappenstenose.<sup>49, 50</sup> Aktuell

stellt der Nachweis von spontanem Echokonstrast in der Echokardiographie keine Indikation zur Antikoagulation dar.

### 1.8.5 Endokarditis

Eine weitere Hochrisikoquelle für ein kardioembolisches Ereignis ist das Vorliegen einer Endokarditis. Bei ungefähr 10-15 % der Patienten mit infektiöser Endokarditis tritt ein ischämisches Ereignis auf. Das Risiko steigt mit zunehmendem Alter.<sup>51</sup> Die infektiöse Endokarditis muss umgehend mit Antibiotika behandelt werden. Bei Komplikationen wie beispielsweise Vegetationen an Aorten- oder Mitralklappe kann außerdem eine operative Behandlung notwendig werden. Es erfolgt eine operative Sanierung des infektiösen Gewebes und die Rekonstruktion der geschädigten Klappen. Die primäre Diagnostik der Endokarditis beruht auf dem Nachweis von Erregern in Blutkulturen. Dies trifft vor allem auf Endokarditiden zu, die primär durch Fieber oder Abgeschlagenheit auffällig werden. Es kommt aber auch vor, dass das erste klinische Zeichen einer Endokarditis eine Embolie ist. In der TTE deuten dann Vegetationen, Abszesse und eine Dehiszenz von Klappenprothesen auf das Vorliegen einer Endokarditis hin. Dabei steigt das Risiko einer systemischen Embolie mit Größe und Mobilität der Vegetationen und ist insbesondere bei Vegetationen über 15 mm signifikant erhöht.<sup>52</sup> Die TEE dient bei Verdacht auf Endokarditis als Bestätigungs- und Verlaufsdagnostik. In mehreren Studien wurde die Überlegenheit der TEE, endokardiale Schädigungen wie z. B. Vegetationen nachzuweisen, bestätigt.<sup>29, 37</sup>

**Tabelle 3: Diagnostik kardialer Emboliequellen** <sup>22</sup>

Detektierbar im transthorakalen Echo	Besser darstellbar im transösophagealen Echo
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ventrikeltrombus</li> <li>- Mitralklappenprolaps</li> <li>- Regionale Wandbewegungsstörungen</li> <li>- Dilatative Kardiomyopathie</li> <li>- Mitralklappenstenose</li> <li>- Mitralingverkalkung</li> <li>- Intrakardiale Tumoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorhof-/Vorhofohrthrombus</li> <li>- ASA</li> <li>- PFO</li> <li>- Vegetationen</li> <li>- Plaques an der Aorta</li> <li>- Aortendissektion</li> <li>- Spontanechos</li> </ul>

## 1.9 Auswirkungen der TEE-Befunde auf die Therapie

Es bleibt weiterhin fraglich, inwiefern die durch eine TEE nachgewiesenen Befunde Auswirkungen auf die Therapie der Schlaganfallpatienten haben. ASA und PFO zählen zu den Befunden, die am häufigsten durch eine TTE übersehen und durch eine zusätzlich durchgeführte TEE detektiert wurden.<sup>37, 53</sup> Ausgeprägte PFO sollen nach der aktuellen Leitlinie wenn möglich interventionell verschlossen werden. Bei Patienten mit ASA, PFO oder anderen Septumanomalien, die einen interventionellen Verschluss ablehnen, ist bisher ein direkter Vorteil durch eine therapeutische Antikoagulation nicht nachgewiesen.<sup>39</sup> Der Nachweis eines Thrombus im linken Vorhof oder Herzohr gehört zu einem der wenigen Befunde, bei dem die klare Indikation zur oralen Antikoagulation besteht.<sup>40, 54</sup>

Auch bei den anderen potentiellen Emboliequellen wie Plaques an der Aorta, spontanem Echokontrast, Klappenvitien oder ASA konnte ein Vorteil durch Antikoagulation bisher nicht nachgewiesen werden. Die unklare Indikationsstellung für die weiterführende Therapie bei einem auffälligen kardialen Befund und die widersprüchlichen Empfehlungen in der Literatur tragen maßgeblich dazu bei, dass in den meisten Fällen auch ohne konkreten Verdacht eine TEE durchgeführt wird.

Als bewiesen gilt, dass der Nachweis von Vorhofflimmern, Thromben im linken Vorhof oder Herzohr, Endokarditis, ausgeprägten PFO und dilatativer Kardiomyopathie eine Umstellung der Therapie indiziert. Da diese Befunde nur auf einen geringen Teil der Patienten mit Schlaganfall zutreffen, wurde in mehreren Studien versucht, Zusammenhänge zwischen kardialen Auffälligkeiten und anderen Patientenmerkmalen herzustellen. Das Ziel war es, Kriterien zu finden, in denen sich Patienten, die von einer TEE profitierten, von denen unterscheiden, die keinen zusätzlichen Nutzen durch die TEE erfuhren. Anhand dieser Kriterien sollte die Auswahl der Patienten, die eine TEE erhalten sollen, erfolgen. Allerdings konnten bisher keine Kriterien gefunden werden, die eine zuverlässige Auswahl der Patienten ermöglichen.<sup>19, 32, 37</sup>

### **1.10 Fragestellung**

In dieser retrospektiven Studie wurde ein Kollektiv aus Schlaganfallpatienten mit transösophagealem Ultraschall auf das Vorliegen verschiedener Merkmale hin untersucht. Es wurde nach signifikanten Unterschieden in Risikofaktoren, Vorerkrankungen, TTE-Befunden oder sonstigen Auffälligkeiten gesucht. Diese könnten als Prognosefaktor für eine pathologische TEE mit Nachweis einer potentiellen Emboliequelle hinzugezogen werden. Da nicht alle potentiellen Emboliequellen eine therapeutische Konsequenz nach sich ziehen, wurde das Kollektiv außerdem nach Kriterien für eine therapierelevante TEE untersucht. Anhand dieser Kriterien soll die Indikationsstellung für die transösophageale Ultraschalluntersuchung bei Schlaganfallpatienten eingegrenzt werden. Ziel ist es, signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen innerhalb des Kollektivs zu finden. Anhand dieser soll die Entscheidung, welcher Patient eine TEE erhalten sollte, gefällt werden können.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Das Kollektiv dieser retrospektiven Studie besteht aus Patienten mit akutem Schlaganfall, die sich von 2006 bis 2016 in stationärer Behandlung auf der Stroke-Unit des Mannheimer Universitätsklinikums befanden. In die Studie wurden sämtliche Patienten eingeschlossen, bei denen ein zerebrovaskulärer Insult oder eine TIA nachgewiesen wurde. Zusätzlich wurde vorausgesetzt, dass im Verlauf ihres Aufenthalts eine TEE zur ätiologischen Abklärung des ischämischen Geschehens durchgeführt wurde. Einschlusskriterium für die Studie war außerdem die vollständige Dokumentation von Anamnese, Diagnostik, Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Medikation jedes einzelnen Patienten. Patienten, die während ihres Aufenthalts keine diagnostische TEE erhielten, konnten für die Studie nicht berücksichtigt werden. Insgesamt erfüllten 992 Patienten die Einschlusskriterien. Anhand der Dokumentation der TEE-Befunde wurden verschiedene Patientengruppen anhand von Patientenmerkmalen und Risikofaktoren auf signifikante Unterschiede untersucht. Es wurden Patienten, bei denen eine potentielle kardiale Emboliequelle in der TEE festgestellt wurde, mit Patienten mit unauffälliger TEE verglichen. Durch die Dokumentation der medikamentösen Therapie insbesondere mit gerinnungshemmenden Substanzen vor und nach Klinikaufenthalt konnte außerdem die Methode der Sekundärprophylaxe bei den Patienten festgestellt werden. In Kombination mit den jeweiligen TEE-Befunden ließen sich zwei Patientengruppen bilden. Die eine Gruppe wurde von Patienten gebildet, bei denen eine auffällige TEE ausschlaggebend für eine Umstellung der Sekundärprophylaxe war. Diese wurde der Gruppe der Patienten gegenübergestellt, die eine unauffällige TEE aufwiesen oder bei denen die Therapie nicht umgestellt wurde. Zwischen den beiden Gruppen wurde nach signifikanten Merkmalsunterschieden gesucht, die als prädiktiver Faktor für eine therapierelevante TEE herangezogen werden könnten.

## 2.2 Datenerfassung

Die Datenerfassung der 992 Patienten erfolgte anhand einer standardisierten Excel-Tabelle, in der rund 80 Parameter pro Patient erfasst wurden. Es wurden die biographischen Daten der Patienten wie Geschlecht, Alter bei Aufnahme und die diagnostischen Maßnahmen während des stationären Aufenthalts erfasst. Insbesondere wurde die echokardiographische Diagnostik der Patienten untersucht. Sämtliche Auffälligkeiten der TEE und gegebenenfalls TTE wurden in der Tabelle aufgeführt. Zusätzlich wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen der Patienten erfasst. Zur Einteilung der Schlaganfallätiologie wurde jedem Patienten ein TOAST-Kriterium zugeteilt und nach Einführung des ASCOD-Scores wurde dieser für einen Großteil der Patienten erhoben. Außerdem wurde die Medikation der Patienten, insbesondere die Einstellung gerinnungshemmender Substanzen, vor und nach Klinikaufenthalt dokumentiert. Anhand der klinischen Dokumentation konnte die Begründung der Therapieumstellung in die Tabelle aufgenommen werden. Für die weitere Analyse und die statistische Auswertung wurden die Patienten anonymisiert.

### 2.2.1 Diagnostik

Zunächst wurden sämtliche Patienten mit stationärem Aufenthalt auf der Stroke-Unit zwischen 2006 bis 2016 auf das Vorhandensein eines TEE-Befundes in der kardiologischen Datenbank untersucht. Es erfolgte die namentliche Suche des Patienten sowie die zeitliche Zuordnung der vorliegenden Befunde. Aus dem Befund der echokardiographischen Untersuchung während des stationären Aufenthalts in der Stroke-Unit wurden alle dokumentierten Auffälligkeiten in die Tabelle aufgenommen. Falls bei dem Patienten zusätzlich eine TTE durchgeführt worden war, wurden auch von diesem Befund Auffälligkeiten in die Tabelle übernommen. Von besonderem Interesse war dabei die Beurteilung der Mitralklappe, der Aortenklappe, der linksventrikulären Funktion, der Myokardbeschaffenheit und des Atherosklerosegrades der Aorta. Zudem wurde auf das Vorhandensein eines PFO, eines ASA und auf den Nachweis eines Thrombus oder einer Vegetation geachtet. Die Befunde der TEE und TTE wurden auf das Vorhandensein von Quellen mit hohem oder niedrigem Embolierisiko untersucht. Dadurch konnten zwei Gruppen gebildet werden. Einerseits die Gruppe der „high-embolic-risk“ (*HER*) mit positivem Nachweis einer potentiellen Quelle mit hohem Risiko und andererseits die Gruppe der „low-

embolic-risk“ (*LER*), bei denen keine kardiale Emboliequelle mit hohem Risiko für Schlaganfälle in der TEE nachgewiesen werden konnte.

Aus den Entlassungsbriefen und den Informationen aus der Stroke-Datenbank wurden die weiteren diagnostischen Untersuchungen der Patienten entnommen. Diese umfassten die radiologische Bildgebung (CCT/MRT/DSA), Doppler- und Duplexuntersuchung der Carotiden, Gerinnungsdiagnostik und das Elektrokardiogramm.

### **2.2.2 Risikofaktoren und Vorerkrankungen**

Zur Analyse möglicher Prognosefaktoren für eine auffällige bzw. therapierrelevante TEE wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren jedes einzelnen Patienten in der Tabelle aufgeführt:

- Diabetes mellitus: medikamentös behandelt oder klinisch nachgewiesen durch einen Nüchtern-Glukosewert  $\geq 126$  mmol/l oder HbA1c Wert  $\geq 6,5$  %
- Nikotinabusus: regelmäßig erhöhter Nikotinkonsum aktuell oder in der Vergangenheit
- Hyperlipoproteinämie: medikamentös behandelt oder LDL-Cholesterin  $> 160$  mg/dl
- Arterielle Hypertonie: medikamentös behandelt oder klinisch nachgewiesen durch eine dreimalige Messung  $\geq 140/90$  mmHg

Zusätzlich wurden folgende Risikofaktoren und Vorerkrankungen der Patienten zum Zeitpunkt des ischämischen Ereignisses in die Tabelle aufgenommen:

- Einnahme oraler Kontrazeptiva
- Bekannte koronare Herzerkrankung
- Bekanntes oder erstmalig aufgetretenes Vorhofflimmern
- Zerebrale Ischämien (Insult oder TIA) in der Vergangenheit
- Thrombembolische Ereignisse (Embolie oder TVT) aktuell oder in der Vergangenheit
- Herzinfarkte in der Vergangenheit
- Herzinsuffizienz
- Bekannte Gerinnungsstörungen oder Auffälligkeiten im Gerinnungslabor

Die Summe der vorliegenden Risikofaktoren und Vorerkrankungen wurde für jeden Patienten errechnet und dokumentiert.

### 2.2.3 TOAST-Klassifikation und ASCO(D)-Score

Im Rahmen der Studie „*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*“ (TOAST) erfolgte im Jahr 1993 die Einführung der TOAST-Klassifikation.<sup>55</sup> Durch diese werden Schlaganfälle anhand der jeweils am ehesten vorliegenden Ätiologie in fünf Kategorien eingeteilt. Die fünf verschiedenen Ätiologien umfassen:

- Makroangiopathie: Nachweis einer über 50-prozentigen Stenose oder eines Verschlusses hirnversorgender Gefäße
- Kardial-embolisch: Nachweis mindestens einer möglichen kardialen Emboliequelle
- Mikroangiopathie: Lakunäre Hirninfarkte
- Andere Ursache: Beispielsweise Nachweis einer Dissektion der Carotiden oder Gerinnungsstörungen wie z. B. Faktor-V-Leiden-Mutation oder andere Thrombophilien
- Unbekannte Ursache: Kein Nachweis einer potenziellen Ursache oder Nachweis mehrerer unterschiedlicher Ursachen

Sämtliche Schlaganfälle dieser Studie wurden mittels TOAST-Klassifikation einer Ätiologie zugeteilt.

Eine andere Möglichkeit, die Ätiologie von Schlaganfällen zu erfassen, stellt der im Jahr 2009 eingeführte ASCO-Score dar. Diese Einteilung besteht aus den Ätiologien *atherosclerosis* (A), *small vessel disease* (S), *cardiac pathology* (C) und *other cause* (O). 2013 wurde die Einteilung zum ASCOD-Score erweitert und die Kategorie *dissection* (D) hinzugefügt.<sup>56</sup> Jeder dieser fünf Ätiologien wird ein Wert (0-3 oder 9) zugeteilt. Dieser spiegelt das Vorkommen bzw. die Wahrscheinlichkeit des ursächlichen Zusammenhangs zwischen der Ätiologie und dem ischämischen Geschehen wider. Die Zuteilung 1 zu der Kategorie C bedeutet beispielsweise, dass eine mögliche kardiale Emboliequelle bei dem Patienten gefunden wurde und diese potentiell ursächlich für den zerebrovaskulären Insult oder die TIA war.

**Tabelle 4: Einteilung ASCOD-Score** <sup>56</sup>

Wert	Bedeutung
0	Kein Nachweis der Krankheit
1	Nachweis der Krankheit + potentiell ursächlich
2	Nachweis der Krankheit + Zusammenhang unsicher
3	Nachweis der Krankheit + Zusammenhang unwahrscheinlich
9	Kein sicherer Nachweis der Krankheit aufgrund unzureichender Diagnostik

Durch die ASCOD-Einteilung sind jedem Befund bestimmte Werte zugeordnet. So bedeutet der Nachweis einer arteriellen Stenose einer das Ischämiegebiet versorgenden Arterie von > 50 % beispielsweise die Zuteilung zur Kategorie A1. Es besteht also ein potentiell ursächlicher Zusammenhang zum ischämischen Geschehen. In der Kategorie cardiac pathology (C) zählt unter anderem der Nachweis einer Mitralklappenstenose, eines mechanischen Klappenersatzes oder der Nachweis von Vorhofflimmern zu den Befunden, die als potentiell ursächlich für einen Schlaganfall gewertet werden (C1). Zu den anderen Ursachen (O) werden beispielsweise der Nachweis von Gerinnungsstörungen oder bestimmten Systemerkrankungen gezählt.

**Tabelle 5: Bedeutung ASCOD-Score** <sup>56</sup>

Score	Befund
<b>A0</b>	Kein Nachweis einer arteriellen Stenose extra- oder intrakraniell sowie Ausschluss eines Aortenbogenatheroms
<b>A1</b>	Nachweis von mind. einer der folgenden Pathologien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intra- oder extrakranielle Stenose einer das Ischämiegebiet versorgenden Arterie von 50-99 %</li> <li>- Intra- oder extrakranielle Stenose einer das Ischämiegebiet versorgenden Arterie von &lt; 50 % mit endoluminalem Thrombus</li> <li>- Mobiler Thrombus im Aortenbogen</li> <li>- Intra- oder extrakranieller Verschluss einer das Ischämiegebiet versorgenden Arterie aufgrund eines arteriosklerotischen Plaques</li> </ul>
<b>A2</b>	Nachweis von mind. einer der folgenden Pathologien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intra- oder extrakranielle Stenose einer das Ischämiegebiet versorgenden Arterie von 30-50 %</li> <li>- Aortaler Plaque <math>\geq</math> 4 mm ohne mobile Läsion</li> </ul>
<b>A3</b>	Nachweis von mind. einer der folgenden Pathologien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intra- oder extrakranielle Stenose einer das Ischämiegebiet versorgenden Arterie von &lt; 30 %</li> <li>- Aortaler Plaque &lt; 4 mm ohne mobile Läsion</li> <li>- Arterielle Stenose oder Verschluss eines nicht zum Infarktgebiet gehörigen Gefäßes</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Myokardinfarkt oder pAVK als Vorerkrankung</li> <li>- Ipsi- oder bilaterale Atherosklerose von 50-99 % mit bihemisphärischer Läsion im diffusionsgewichteten MRT</li> </ul>
<b>S0</b>	Kein Nachweis einer small vessel disease im MRT
<b>S1</b>	<p>Lakunärer Infarkt &lt; 15 mm in einem zu den klinischen Symptomen passendem Gebiet und mind. einer der folgenden Pathologien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mind. ein weiterer älterer lakunärer Infarkt in einer anderen Region</li> <li>- Deutliche weiße Substanzhyperintensitäten (Leukoaraiosis) oder Mikroblutungen</li> <li>- Wiederholte TIAs innerhalb eines Monats passend zum Infarktgebiet</li> </ul>
<b>S2</b>	<p>Nachweis von mind. einer der folgenden Pathologien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nur ein kürzlicher lakunärer Infarkt ohne weitere Auffälligkeiten im MRT</li> <li>- Klinische Symptome eines Schlaganfalls der tiefen Astarterie ohne korrelierende Läsionen in MRT oder CT</li> </ul>
<b>S3</b>	<p>Nachweis von mind. einer der folgenden Pathologien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deutliche Leukoaraiosis in MRT oder CT</li> <li>- Mikroblutungen in dem T2-gewichteten MRT</li> <li>- Deutliche Dilatation des perivaskulären Raums</li> <li>- Mehrere ältere kleine lakunäre Infarkte</li> </ul>
<b>C0</b>	Ausschluss kardialer Embolie mind. durch ein EKG und eine klinische Untersuchung durch einen Kardiologen
<b>C1</b>	<p>Akuter, kürzlicher oder älterer bihemisphärischer oder super- und infratentorieller territorialer oder kortikaler Infarkt mit Nachweis von mind. einer der folgenden Pathologien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mitralklappenstenose (Oberfläche &lt; 1,5 cm<sup>2</sup>)</li> <li>2. Mechanischer Klappenersatz</li> <li>3. Myokardinfarkt innerhalb der letzten 4 Woche vor Infarkt</li> <li>4. Wandthrombus im linken Herzen</li> <li>5. Aneurysma im linken Ventrikel</li> <li>6. Vorhofflimmern (aktuell oder in der Vergangenheit)</li> <li>7. Vorhoferkrankungen (Tachykardie-Bradykardie-Syndrom)</li> <li>8. Dilatative oder hypertrophe Kardiomyopathie</li> <li>9. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion &lt; 35 %</li> <li>10. Endokarditis</li> <li>11. Intrakardiale Masse</li> <li>12. PFO und Thrombus</li> <li>13. PFO und Lungenembolie oder TVT</li> <li>14. Eine der kardialen Pathologien (1-13) mit oder ohne zerebrale ischämische Läsion</li> </ol>
<b>C2</b>	<p>Unabhängig vom Schlaganfalltyp Nachweis von mind. einer der folgenden Pathologien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFO und ASA</li> <li>- PFO und Lungenembolie oder TVT begleitend, aber nicht vorausgehend zum Infarkt</li> <li>- Intrakardialer spontaner Echokontrast</li> <li>- Apikale Akinesie des linken Ventrikels und um mehr als 35 % reduzierte Ejektionsfraktion</li> <li>- Myokardinfarkt oder Palpitationen und multiple Hirninfarkte (bilateral oder in zwei verschiedenen arteriellen Versorgungsgebieten) in der Vergangenheit</li> <li>- Keine kardiale Emboliequelle gefunden aber multiple Hirninfarkte (bilateral oder in zwei verschiedenen arteriellen Versorgungsgebieten)</li> </ul>
<b>C3</b>	<p>Isolierter Nachweis von mind. einer der folgenden Pathologien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFO</li> <li>- ASA</li> <li>- Mitralklappenverkalkung</li> <li>- Aortenklappenverkalkung</li> <li>- Nicht apikale Akinesie des linken Ventrikels</li> <li>- Transientes Vorhofflimmern &lt; 60 s</li> </ul>

<b>O0</b>	Ausschluss anderer Ursachen
<b>O1</b>	Nachweis von mind. einer der folgenden Pathologien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolichoektasie mit Aneurysma</li> <li>- Polycythaemia vera oder Thrombozytose &gt; 800.000 /mm<sup>3</sup></li> <li>- Systemischer Lupus</li> <li>- Disseminierte intravasale Gerinnung</li> <li>- Antiphospholipid-Syndrom</li> <li>- Morbus Fabry</li> <li>- Meningitis</li> <li>- Sichelzellanämie</li> <li>- Rupturiertes intrakranielles Aneurysma</li> <li>- Hyperhomocysteinämie</li> <li>- Riesenzellarteriitis</li> <li>- Andere inflammatorische oder infektiöse Angiitis</li> <li>- Moyamoya-Erkrankung</li> </ul>
<b>O2</b>	Nachweis von mind. einer der folgenden Pathologien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sakkuläres Aneurysma</li> <li>- Gleichzeitiger Migräne Anfall mit neurologischen Ausfällen &gt; 60 min</li> </ul>
<b>O3</b>	Nachweis von mind. einer der folgenden Pathologien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arteriovenöse Malformation</li> <li>- Thrombozytose &lt; 800.000 /mm<sup>3</sup></li> <li>- Antiphospholipid Syndrom mit niedrigen Antikörpern</li> <li>- Homocysteinämie &lt; 40 µmol/l</li> <li>- Malignom mit assoziierter Hyperkoagulabilität oder Lungenembolie oder TVT oder kürzliche Chemotherapie</li> </ul>
<b>D0</b>	Ausschluss einer Dissektion
<b>D1</b>	Nachweis von mind. einer der folgenden Pathologien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Direkter Nachweis einer Dissektion</li> <li>- Indirekter Nachweis einer Dissektion oder Nachweis durch weniger spezifische Tests</li> </ul>
<b>D2</b>	Nachweis von mind. einer der folgenden Pathologien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibromuskuläre Dysplasie eines Ischämiegebiet versorgenden Gefäßes</li> <li>- Arterielle Dissektion mit schwacher Evidenz</li> </ul>
<b>D3</b>	Nachweis von mind. einer der folgenden Pathologien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kinking oder Dolichoektasie ohne Aneurysma</li> <li>- Fibromuskuläre Dysplasie eines nicht Ischämiegebiet versorgenden Gefäßes</li> </ul>

### 2.2.4 Medikation

In der Stroke-Datenbank wurde die Medikation bei Aufnahme dokumentiert, sodass eine bereits bestehende Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung in die Tabelle aufgenommen werden konnte. Die eingeführte oder weitergeführte Medikation zur Sekundärprophylaxe wurde ebenfalls in der Tabelle erfasst. Außerdem wurden spezifisch durchgeführte Maßnahmen wie Operationen oder interventionelle Eingriffe als Therapie aufgeführt.

Anhand von Arztbriefen konnte die Medikation bei Entlassung mit der Medikation zum Aufnahmezeitpunkt und mit der standardmäßig eingesetzten Sekundärprophylaxe mit ASS verglichen werden. Dadurch konnte eine Therapieumstellung und eine Abweichung von der standardisierten Sekundärprophylaxe festgestellt werden. Als

Therapieumstellung wurde eine Neuordnung einer der folgenden Substanzen definiert:

- Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine): Zu dieser Gruppe zählt unter anderem Phenprocoumon (Marcumar) und Warfarin. Die gerinnungshemmende Wirkung entsteht durch die indirekte Synthesehemmung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X über eine kompetitive Hemmung der Vitamin-K-abhängigen Carboxylierung in der Leber.
- DOAKs (Direkte orale Antikoagulantien): Diese umfassen Arzneimittel, die ihre Wirkung durch eine direkte Hemmung bestimmter Gerinnungsfaktoren erzielen. Man unterscheidet die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban) von den direkten Thrombin-Inhibitoren (Dabigatran).
- Antibiotika: Diese wurden bei den Patienten bei einem Verdacht auf eine Endokarditis in der TEE eingesetzt. Dabei handelt es sich meist um eine Kombination verschiedener Antibiotikagruppen. Häufig werden Aminopenicilline, Isoxazolylpenicilline und Aminoglykoside eingesetzt.
- Duale Plättchenhemmung: Diese besteht aus der Kombination zweier Thrombozytenaggregationshemmer. Dabei wird der Cyclooxygenasehemmer Acetylsalicylsäure (ASS) mit einem ADP-Rezeptor-Inhibitor (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) kombiniert.
- Vollheparinisierung: Dies bezeichnet die Applikation eines Heparins in therapeutischer Dosierung. Dabei kann entweder unfraktioniertes Heparin intravenös oder niedermolekulares Heparin subkutan appliziert werden.

Außerdem wurden alle Patienten, bei denen ein operativer oder interventioneller Eingriff durchgeführt wurde, der Gruppe mit Therapieumstellung zugeordnet.

Anhand der Entlassungsbriefe konnte zudem festgestellt werden, weshalb bei diesen Patienten eine Therapieumstellung auf eine andere Therapie als ASS zur Sekundärprophylaxe erfolgte und welches diagnostische Mittel ausschlaggebend für diese Umstellung war. Die TEE wurde dann als relevant für die Therapieumstellung eingeordnet, wenn eine der folgenden Pathologien im Entlassungsbrief als Ursache aufgeführt wurde:

- Persistierendes Foramen ovale
- Aneurysma des interatrialen Septums
- Persistierendes Foramen ovale + Aneurysma des interatrialen Septums
- Atriumseptumdefekt
- Thrombus im Herzen
- Persistierendes Foramen ovale + tiefe Beinvenenthrombose
- Vorhofmyxom
- Endokarditis
- Herzklappenveränderungen
- Herzinsuffizienz

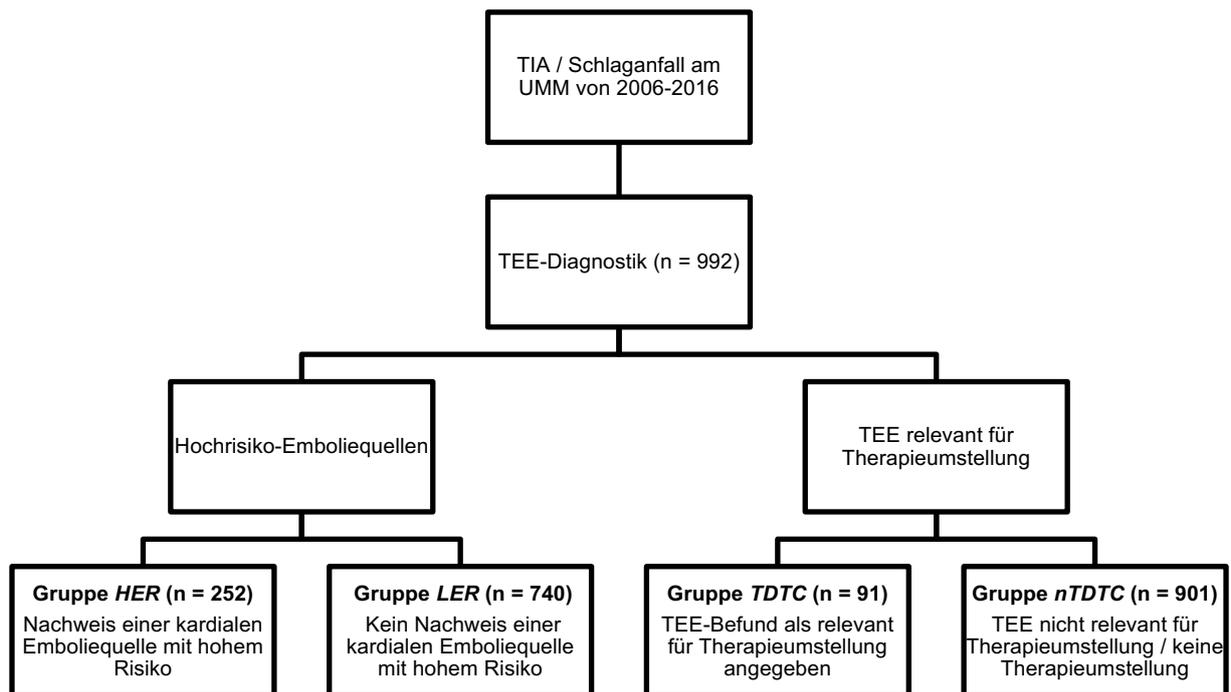
Patienten, bei denen eine Umstellung der Therapie aufgrund des TEE-Befundes erfolgte, wurden der „TEE-dependent-therapy-change Gruppe“ (*TDTC*) zugeteilt. Bei dieser Gruppe wird angenommen, dass sie von der TEE-Diagnostik profitiert haben. Alle anderen Patienten bildeten die „non-TEE-dependent-therapy-change Gruppe“ (*nTDTC*). Dazu zählten auch diejenigen, bei denen zwar eine der oben genannten Therapieumstellungen durchgeführt wurde, diese aber nicht auf den TEE-Befund zurückzuführen war. Eine Therapieumstellung aufgrund einer der folgenden Erkrankungen führte zum Einschluss in die Gruppe *nTDTC*:

- Vorhofflimmern
- Thrombose
- Lungenembolie
- Gerinnungsstörung
- Gefäßdissektion
- Risikoprofil
- Vorherige Medikation unwirksam oder unverträglich

Die Therapieumstellungen in der Gruppe *nTDTC* erfolgten demnach aufgrund anamnestischer Angaben, EKG-Befunden, Doppler-Untersuchungen, laborchemischen Auffälligkeiten oder CT/MRT-Befunden. Die TEE war für die Entscheidung, die Sekundärprophylaxe der Patienten umzustellen, nicht relevant. Es wird also davon ausgegangen, dass die Patienten der Gruppe *nTDTC* von der Diagnostik mittels TEE nicht profitierten.

**Tabelle 6: Gruppeneinteilung der Gruppen *TDTC* und *nTDTC***

Gruppe <i>TDTC</i>	Gruppe <i>nTDTC</i>
- Therapieumstellung auf eine andere als ASS + TEE ausschlaggebend	- keine Therapieumstellung - Therapieumstellung auf ASS - Therapieumstellung + TEE nicht ausschlaggebend

**Abbildung 2: Gruppenbildung**

### 2.3 Statistische Auswertung

In der statistischen Auswertung wurden jeweils die Gruppen *HER* und *LER* und die Gruppen *TDTC* und *nTDTC* auf signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von biographischen Daten, Befundkonstellationen, Vorerkrankungen, Risikofaktoren und Summe der Risikofaktoren untersucht.

Von den insgesamt 992 eingeschlossenen Patienten zählten 252 (25,4 %) zu der Gruppe mit Nachweis einer potentiellen kardialen Emboliequelle mit hohem Risiko für ein ischämisches Ereignis (Gruppe *HER*). Diese wurden mit 740 Patienten mit unauffälliger TEE verglichen (Gruppe *LER*). Als unauffällige TEE wurden alle Befunde gewertet, die keinen Nachweis einer Hochrisikoquelle zeigten (siehe Tabelle 2). Bei

91 Patienten (9,2 %) war die TEE ausschlaggebend für eine Therapieumstellung und bildeten daher die Gruppe *TDTC*. Diese wurden mit 901 Patienten der Gruppe *nTDTC* verglichen.

Zur statistischen Auswertung wurden das Statistical Package für Social Sciences (SPSS) und Microsoft Excel verwendet. Anhand von Kreuztabellen wurde die Häufigkeit eines Merkmals in den jeweiligen Gruppen dargestellt. Das Vorhandensein der Merkmale wurde stets durch die Variablen 1 und 0 wiedergegeben. Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um den p-Wert der verschiedenen Tests zu ermitteln und damit zu überprüfen, ob die Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung statistisch signifikant waren. Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet. Der p-Wert gibt an, wie hoch die Irrtumswahrscheinlichkeit ist, wenn der nachgewiesene Zusammenhang auf die Gesamtheit der Menschen angenommen wird. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wird auch als Fehler erster Art bezeichnet und beschreibt den Fehler, wenn die Nullhypothese fälschlicherweise abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen wird. Die deskriptive Statistik wurde mit Hilfe von Häufigkeitsanalysen durchgeführt und die Ergebnisse wurden als Balken-, Kreisdiagramme und Kreuztabellen dargestellt.

Wir beabsichtigten mit unserer Studie Merkmale zu finden, deren Ausprägung in den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich häufig vertreten waren. Diese könnten als prädiktiver Faktor genutzt werden, um die Relevanz einer TEE für die Einstellung der Sekundärprophylaxe einzuschätzen. Dadurch könnte die Indikation zur Durchführung einer TEE bei Patienten nach ischämischen Ereignissen klarer definiert werden und die Anzahl der TEE, die keinen diagnostischen Mehrgewinn erbringen, reduziert werden.

### 3 ERGEBNISSE

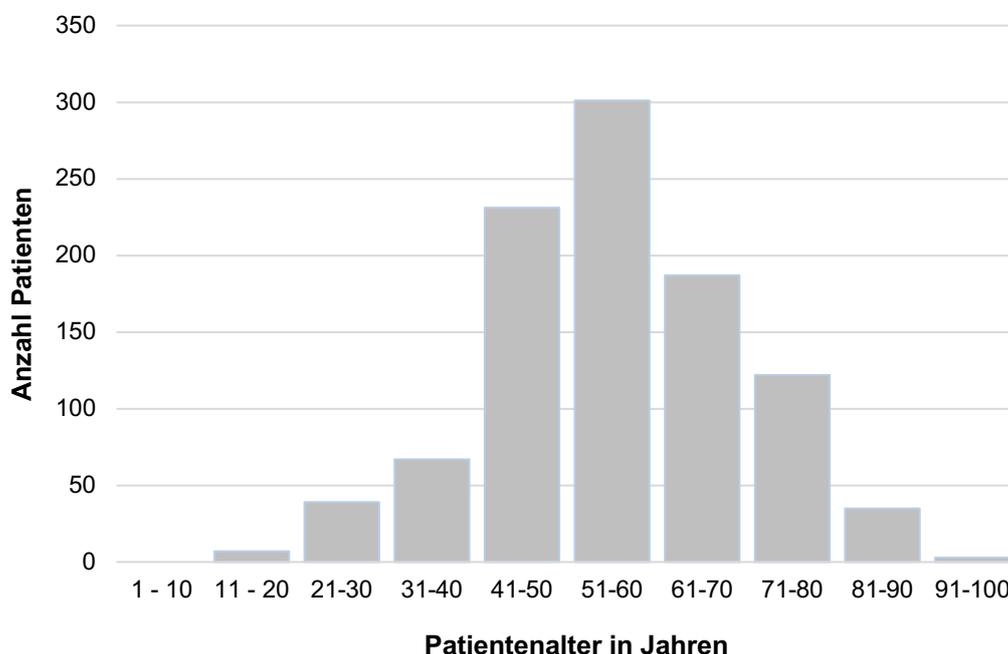
#### 3.1 Studienpopulation

Insgesamt erfüllten 992 Patienten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen. Davon waren 608 männlich (61,3 %) und 384 weiblich (38,7 %). Bei 256 Patienten (25,8 %) wurde vor der TEE zusätzlich auch eine TTE durchgeführt. Bei 91 % der Patienten (n = 907) wurde im Laufe ihres Aufenthaltes ein zerebrovaskulärer Insult diagnostiziert. Bei den verbliebenen 9 % der Patienten (n = 85) lautete die Entlassungsdiagnose TIA.

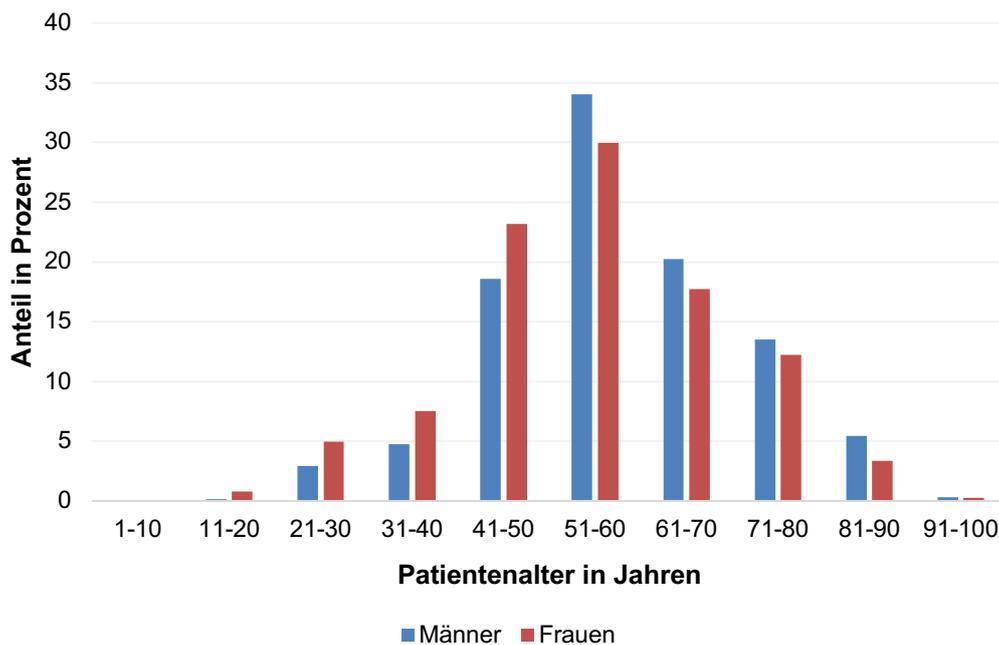
##### 3.1.1 Alter

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 56,1 Jahren. Die jüngste Person der Studie war 12 Jahre alt, die älteste Person war 93 Jahre alt. Der größte Anteil von Patienten (n = 300; 30,2 %) befanden sich in der Altersgruppe von 51 bis 60 Jahren.

**Abbildung 3: Altersverteilung des Patientenkollektivs (n = 992)**



Der Altersdurchschnitt der Männer war signifikant höher (p-wert < 0,001) als der der Frauen und lag mit 57,0 Jahren ungefähr zweieinhalb Jahre über dem der Frauen mit 54,5 Jahren. Abbildung 4 zeigt die prozentuale Altersverteilung der Männer und Frauen.

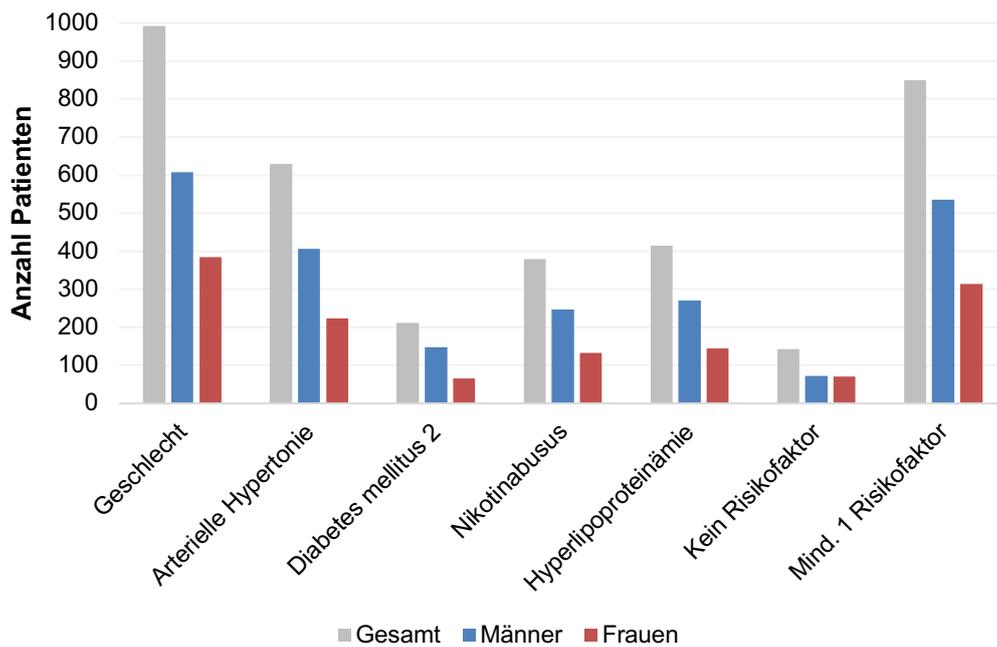
**Abbildung 4: Altersverteilung der Männer und Frauen**

### 3.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

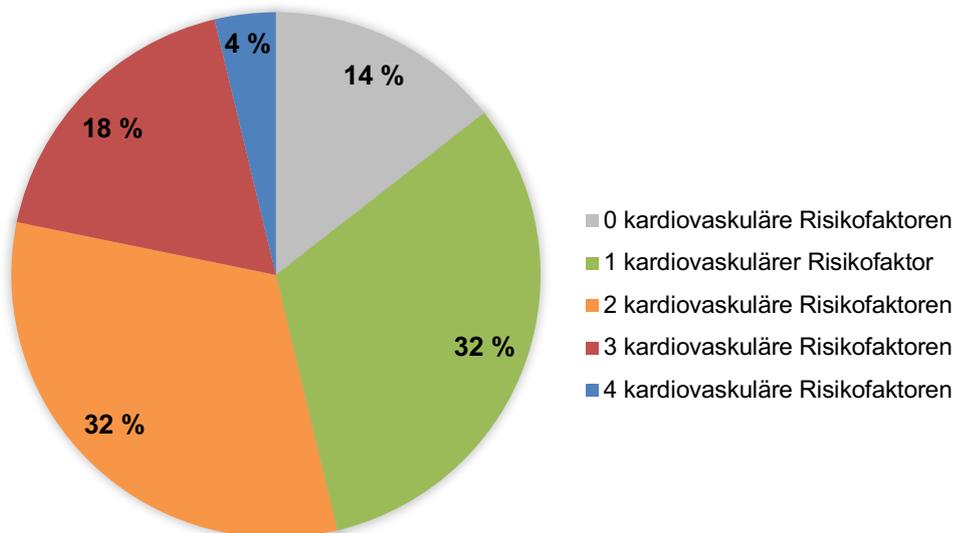
Abbildung 5 zeigt die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Studienpopulation. 85 % der Patienten wiesen mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor auf. Dabei war der Anteil der Männer (63 %) mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor signifikant höher als der der Frauen (37 %) (OR = 1,63; p-Wert = 0,0066). Der häufigste Risikofaktor war die arterielle Hypertonie, an der über die Hälfte (63,5 %) der Patienten litten. Hyperlipoproteinämie war mit ungefähr 42 % der zweithäufigste Risikofaktor. Danach folgten Nikotinabusus (38,2 %) und Diabetes mellitus Typ 2 (21,4 %).

Der größte Anteil der Patienten (32 %) hatte zwei positive Risikofaktoren. Nur 37 Patienten (4 %) hatten vier Risikofaktoren. 143 Patienten (14,4 %) des Kollektivs hatten keinen kardiovaskulären Risikofaktoren. Im Durchschnitt hatte jeder Patient 1,7 kardiovaskuläre Risikofaktoren.

**Abbildung 5: Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren**



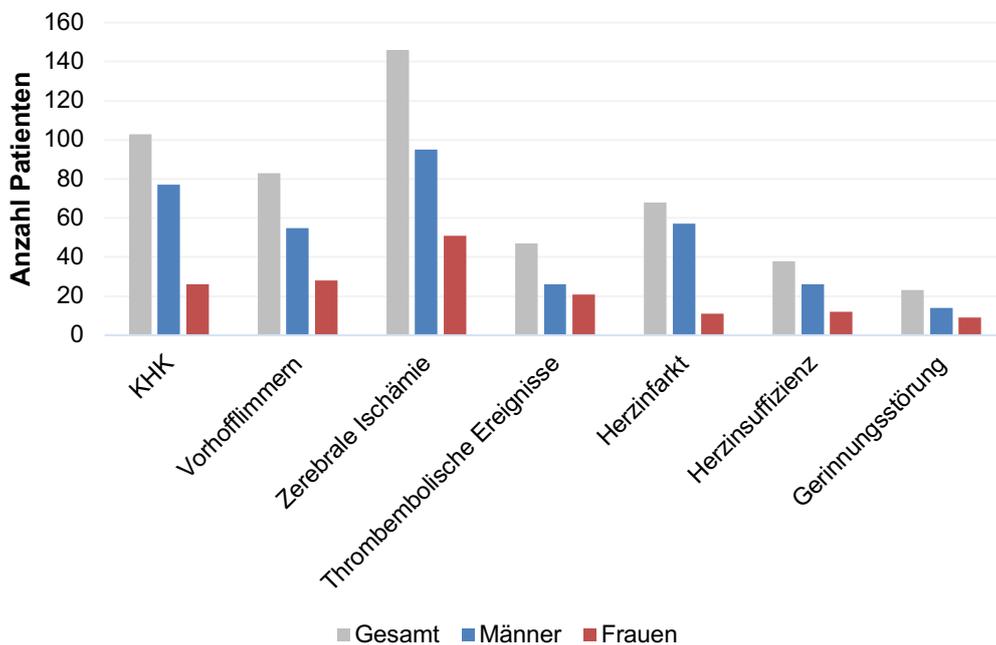
**Abbildung 6: Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren**



### 3.1.3 Vorerkrankungen

Abbildung 7 zeigt die Verteilung relevanter Vorerkrankungen in der Studienpopulation. Ungefähr 20 % der Patienten (n = 185) hatten zum Zeitpunkt des Schlaganfalls eine kardiale Vorerkrankung in Form einer KHK (10,4 %), eines Vorhofflimmerns (8,4 %), eines stattgehabten Myokardinfarkts (6,9 %) oder einer Herzinsuffizienz (3,8 %). Circa 5 % hatten bereits mindestens ein thrombembolisches Ereignis in Form einer Lungenembolie (2 %) oder einer peripheren tiefen Beinvenen-Thrombose (3,4 %) in der Vergangenheit. Für 15 % der Patienten (n = 146) war das zum Zeitpunkt des Aufenthalts aufgetretene ischämische Geschehen bereits ein Rezidivereignis. 2 % erlitten in ihrer Vorgeschichte bereits eine TIA und 12 % einen Schlaganfall. Vier Patienten konnten sowohl eine TIA als auch einen Schlaganfall in ihren Vorerkrankungen aufweisen.

Abbildung 7: Verteilung Vorerkrankungen



### 3.1.4 Transthorakale Echokardiographie

Die Tabelle 7 zeigt sämtliche TTE-Befunde der 256 Patienten, bei denen eine transthorakale Untersuchung durchgeführt wurde. In den meisten Fällen wurde die transthorakale Untersuchung vor der transösophagealen Untersuchung durchgeführt. Transthorakale Untersuchungen, die nur zum Ausschluss eines Perikardergusses oder im Zuge der transösophagealen Untersuchung zur groben Einschätzung durchgeführt wurden, wurden nicht aufgelistet. Bei 79 Patienten wurde in der TTE eine Auffälligkeit an der Aortenklappe in Form einer Stenose, Insuffizienz, Sklerose oder degenerativen Veränderungen festgestellt. Sieben Patienten hatten in der TTE einen biologischen oder mechanischen Klappenersatz der Aortenklappe. 78 Patienten zeigten Veränderungen an der Mitralklappe, wie Insuffizienz, Sklerose, Mitralingverkalkung oder degenerative Veränderungen. Zwei Patienten hatten einen biologischen Klappenersatz der Mitralklappe. Bei 34 Patienten wurde eine reduzierte linksventrikuläre Funktion festgestellt. In zwei Fällen gelang der Nachweis eines linksventrikulären Thrombus und in einem Fall der eines PFO.

**Tabelle 7: Befunde der transthorakalen Echokardiographie (n = 256)**

TTE-Auffälligkeiten	Anzahl	Anteil an TTE (n = 256) in Prozent
Veränderungen Aortenklappe:	79	30,9
Insuffizienz	46	18
Sklerose	36	14,1
degenerativ verändert	5	2
Stenose	18	7
Aortenklappenersatz:	7	2,7
biologisch	5	2
mechanisch	2	0,8
Veränderungen Mitralklappe:	78	30,5
Insuffizienz	61	23,8
Sklerose	11	4,3
degenerative Veränderung	6	2,3
Stenose	0	0
Mitralingverkalkung	17	6,6
Endokarditis	1	0,4
Mitralklappenersatz:	2	0,8
biologisch	2	0,8
mechanisch	0	0
Mitralklappenrekonstruktion	2	0,8
Myokardhypertrophie	70	27,3
konzentrisch	54	21,1
septal betont	9	3,5
nicht näher bezeichnet	7	2,7

LV Hypertrophie		13	5,1
Relaxationsstörung		17	6,6
Kardiomyopathie		1	0,4
Thrombus linker Ventrikel		2	0,8
Aneurysma linker Ventrikel		4	1,6
reduzierte LV Funktion		34	13,3
	leicht	11	4,3
	mittel	11	4,3
	schwer	12	4,7
Raumforderung LAA:		1	0,4
	Thrombus	0	0
	Myxom	1	0,4
PFO		1	0,4
Vorhofseptumaneurysma		4	1,6
hypermobiles Vorhofseptum		2	0,8

### 3.1.5 Transösophageale Echokardiographie

In Tabelle 8 sind die verschiedenen TEE-Befunde aller 992 Patienten aufgelistet. 223 Patienten (22,5 %) wiesen Veränderungen an der Aortenklappe auf. Die häufigste Veränderung war die Klappeninsuffizienz bei 12,2 % der Patienten. Diese wurde in den meisten Fällen als leicht bis mittelgradig eingestuft. Eine Aortenklappenstenose konnte bei 28 Patienten nachgewiesen werden. Zehn dieser Stenosen wurden als hochgradig bewertet. 15 Patienten des Kollektivs hatten einen biologischen oder mechanischen Aortenklappenersatz. Bei 34 % der Patienten wurden Auffälligkeiten an der Mitralklappe festgestellt. Sieben Patienten hatten eine Mitralklappenprothese. Eine reduzierte linksventrikuläre Funktion wurde bei 80 Patienten nachgewiesen. In der TEE gelang der Nachweis von 21 Thromben. Davon waren 33,3 % im linken Ventrikel, 14,3 % im linken Vorhof und 52,4 % im linken Vorhofrohr lokalisiert.

In 254 Fällen (25,6 %) gelang der Nachweis eines PFO. 57% davon wurden als hochgradig eingestuft. In 130 Fällen trat das PFO in Verbindung mit einem hypermobilen Vorhofseptum oder ASA auf. Bei vier Patienten war bereits ein PFO-Occluder eingesetzt worden. Bei 20 % der Patienten konnten Plaqueablagerungen an der Aorta festgestellt werden. Davon wurden 32 % als hochgradig eingestuft.

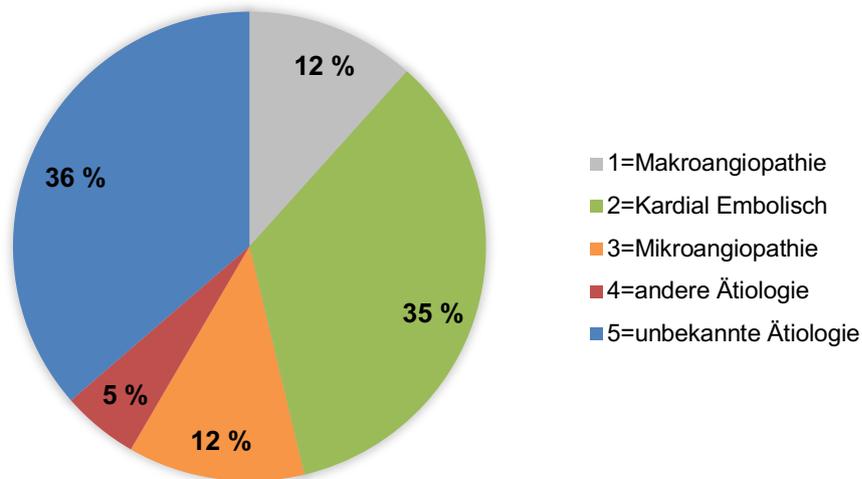
**Tabelle 8: Befunde der transösophagealen Echokardiographie (n = 992)**

TEE-Auffälligkeiten	Anzahl	Anteil an TEE (n = 992) in Prozent
<b>Aortenklappe:</b>	223	22,5
Insuffizienz	121	12,2
leicht	106	10,7
mittel	14	1,4
schwer	1	0,1
Sklerose	101	10,2
leicht	15	1,5
mittel	83	8,3
schwer	3	30,3
degenerativ verändert	22	2,2
Stenose	28	2,8
leicht	5	0,5
mittel	13	1,3
schwer	10	1
Regurgitation	7	0,7
Bikuspide	9	0,9
Lambli'sche Exkreszenz	4	0,4
Vegetation	7	0,7
<b>Aortenklappenersatz:</b>	15	1,5
biologisch	8	0,8
mechanisch	7	0,7
<b>Mitralklappe:</b>	338	34,1
Insuffizienz	312	31,5
leicht	295	29,7
mittel	13	1,3
schwer	4	0,4
Sklerose	19	1,9
degenerativ verändert	19	1,9
Stenose	3	0,3
leicht	2	0,2
mittel	1	0,1
schwer	0	0
Regurgitation	7	0,7
Vegetation	9	0,9
Mitralringverkalkung	28	2,8
<b>Mitralklappenersatz:</b>	7	0,7
biologisch	2	0,2
mechanisch	5	0,5
<b>Myokardhypertrophie</b>	28	2,8
konzentrisch	17	1,7
septal betont	2	0,2
nicht näher bezeichnet	9	0,9
LV Hypertrophie	41	4,1
Thrombus linkes Atrium	3	0,3
Thrombus linker Ventrikel	7	0,7
Aneurysma	3	0,3
Myxom linkes Atrium	2	0,2

Reduzierte LV Funktion		80	8,1
	leicht	28	2,8
	mittel	29	2,9
	schwer	23	2,3
Raumforderung LAA:		18	1,8
	Thrombus	11	1,1
	Myxom	1	0,1
	Sludge	6	0,6
PFO		254	25,6
	leicht	42	4,2
	mittel	63	6,4
	schwer	145	14,6
	Verschluss	4	0,4
	mit hypermobilem Septum	50	5
	mit Vorhofseptumaneurysma	80	8,1
Vorhofseptumaneurysma ohne PFO		20	2
hypermobiles Septum ohne PFO		35	3,5
spontaner Echokonstrast LA/LAA		24	2,4
ASD		17	1,7
	leicht	8	0,8
	mittel	8	0,8
	schwer	1	0,1
VSD		1	0,1
Plaque Aorta ascendens		205	20,7
	leicht	73	7,4
	mittel	66	6,7
	schwer	66	6,7

### 3.1.6 TOAST-Klassifikation und ASCOD-Score

Jedem ischämischen Ereignis wurde anhand der TOAST-Klassifikation eine Ätiologie zugeteilt. 36,4 % der Patienten wurden der Kategorie 5 zugeordnet, da auch nach ausführlicher Diagnostik keine Ursache für das ischämische Ereignis gefunden werden konnte. Bei ungefähr 35 % der Patienten war eine kardiale Embolie ursächlich für das ischämische Geschehen. Die häufigsten Ursachen für diese Zuteilung waren dabei der Nachweis von Vorhofflimmern oder eines PFO. Zu ungefähr gleichen Anteilen wurden die TOAST-Klassifikationen Mikro- (12,1 %) und Makroangiopathie (11,6 %) zugeteilt. Lediglich bei 5 % der Patienten wurde eine andere Ätiologie als wahrscheinlichste Schlaganfallursache angegeben. Dabei überwogen Gefäßdissektionen und Gerinnungsstörungen.

**Abbildung 8: Verteilung TOAST-Klassifikation**

Insgesamt wurde bei 769 Patienten (77,5 %) der ASCOD-Score ermittelt. Allerdings wurde nur bei 397 Patienten (40 %) die Kategorie „D“ beurteilt, da diese erst im Laufe der Jahre Teil des ASCOD-Scores geworden war. Der Nachweis einer kardialen Pathologie (C) wurde am häufigsten (bei circa 20 %) als potentiell ursächlich (C1) für das ischämische Ereignis bewertet. Als zweithäufigste Ätiologie (12,6 %) wurde Atherosklerose (A1) als potentiell ursächlich angegeben. Insgesamt am häufigsten wurden bei den Patienten eine *small vessel disease* (39,9 %) oder eine Atherosklerose (42,1 %) nachgewiesen. Diese wurden aber in den meisten Fällen als unwahrscheinliche Ursache für das jeweilige ischämische Geschehen eingestuft (S3 bzw. A3).

### 3.1.7 Therapie

Von insgesamt 992 Patienten, waren bei 259 Patienten (26,1 %) bereits vor dem stationären Aufenthalt gerinnungshemmende Medikamente Bestandteil der Tagesmedikation. Bei den meisten dieser Patienten (73 %) handelte es sich dabei um eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern. 39 Patienten erhielten bereits im Vorfeld eine Antikoagulation mit einem Vitamin K Antagonist.

Nach dem stationären Aufenthalt war bei 96 % der Patienten (n = 950) eine gerinnungshemmende Therapie eingesetzt. 13 Patienten erhielten eine antibiotische Therapie bei Verdacht auf eine Endokarditis, bei 25 Patienten wurde ein interventioneller Eingriff durchgeführt und vier Patienten waren im Verlauf des stationären Aufenthaltes verstorben. 618 Patienten wurden neu auf eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern eingestellt. Bei 208 Patienten wurde eine andere Maßnahme als eine Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern durchgeführt. Insgesamt wurde bei 99 Patienten im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes eine Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten begonnen. 23 % davon erhielten diese aufgrund eines nachgewiesenen Vorhofflimmerns. Weitere Gründe, die für die Einführung der Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten angegeben wurden, waren unter anderem das kombinierte Auftreten von PFO und ASA sowie PFO und TVT, Gerinnungsstörungen und Thromben.

31 Patienten wurden im Verlauf auf eine Antikoagulation mit DOAKs umgestellt und bei 35 Patienten wurde eine doppelte Plättchenhemmung eingeführt. Von den 25 durchgeführten interventionellen Eingriffen wurden ungefähr 50 % aufgrund eines persistierenden Foramen ovale vorgenommen. Insgesamt wurde bei 826 Patienten (83 %) die Medikation verändert. Bei einem Viertel davon wurde anstelle der standardmäßig eingeführten Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern eine alternative Therapie bevorzugt. Vorhofflimmern war mit 25 % der häufigste Grund für eine Therapieumstellung. 17,3 % der Gruppe mit Therapieumstellung waren Patienten, die bereits eine Therapie mit gerinnungshemmenden Substanzen in der Tagesmedikation hatten. Trotz dieser Medikation war bei den Patienten ein ischämisches Ereignis aufgetreten, ohne dass eine eindeutige Ätiologie zugeordnet werden konnte. Über die Hälfte von diesen (55,5 %) hatten bereits in der Vergangenheit einen Schlaganfall oder eine TIA.

**Tabelle 9: Übersicht der Therapieumstellungen**

Begründung Therapieumstellung	DAPT	Vit. K Antagonist	DOAK	VH	AB-Therapie	Intervention	Gesamt
PFO	0	6	0	0	0	12	18
PFO+ASA	0	29	0	0	0	0	29
VHF	1	23	20	2	0	6	52
ASD	0	2	0	0	0	2	4
Thrombus	0	5	1	2	0	0	8
Thrombose/LE	1	4	1	0	0	0	6
PFO+Thrombose	0	7	3	0	0	0	10
Gerinnungsstörung	1	11	5	0	0	0	17
Myxom	0	1	0	0	0	1	2
Dissektion	1	0	0	0	0	0	1
Endokarditis	0	1	0	0	13	0	14
Risikoprofil	1	2	0	0	0	1	4
ASA	0	1	0	0	0	0	1
Herzklappe/Herzinsuff.	0	2	0	1	0	0	3
Medikat. vorher nicht wirksam	30	5	1	0	0	0	36
TEA, elektr. Kardioversion	0	0	0	0	0	3	3
<b>Gesamt</b>	<b>35</b>	<b>99</b>	<b>31</b>	<b>5</b>	<b>13</b>	<b>25</b>	<b>208</b>

DAPT = doppelte Plättchenhemmung; DOAK = direkte orale Antikoagulantien; VH = Vollheparinisierung; AB-Therapie = Antibiotika-Therapie

### 3.2 Nachweis kardialer Quellen mit Embolierisiko

Bei 487 Patienten (49 %) gelang der Nachweis einer potentiellen kardialen Emboliequelle in der TEE. Davon lagen bei 175 Patienten (35,9 %) Quellen mit hohem Embolierisiko, bei 235 Patienten (48,3 %) Quellen mit niedrigem Embolierisiko und bei 77 Patienten (15,8 %) sowohl Quellen mit hohem als auch Quellen mit niedrigem Embolierisiko vor. Bei 26 Patienten wurden mehrere potentielle Quellen mit hohem Embolierisiko festgestellt. Bei 95 Patienten wurden mehrere potentielle Quellen mit niedrigem Embolierisiko nachgewiesen. Dagegen wurde in der TTE lediglich bei 38 Patienten (14,8 % der Patienten, die überhaupt eine TTE bekommen haben) eine potentielle kardiale Emboliequelle gefunden. Dabei handelte es sich bei elf Patienten (28,9 %) um Quellen mit hohem Embolierisiko, bei 25 Patienten (65,8 %) um Quellen mit niedrigem Embolierisiko und bei zwei Patienten (5,3 %) sowohl um Quellen mit hohem als auch um Quellen mit niedrigem Embolierisiko.

Bei 85,2 % der Patienten mit TTE (n = 218) wurden keine potentiellen Emboliequellen in der TTE gefunden. Im Vergleich dazu wurde bei 51 % der Patienten mit TEE (n = 505) keine potentielle Emboliequelle in der TEE nachgewiesen. Die häufigste in der TEE nachgewiesene Quellen mit hohem Embolierisiko waren Plaqueablagerungen an der Aorta (n = 205). Die häufigste Quelle mit niedrigem Embolierisiko, die in der TEE auffällig wurde, war das PFO (n = 250).

Von den 487 Patienten, bei denen der Nachweis einer potentiellen Emboliequelle in der TEE gelang, erhielten 154 zusätzlich eine TTE. In der TTE gelang nur bei 31 der 154 Patienten (20,1 %) der Nachweis einer potentiellen Emboliequelle. Ungefähr 80 % der Patienten mit auffälliger TEE wiesen eine unauffällige TTE auf. Insgesamt konnten, bis auf das Myxom im linken Vorhof, jegliche potentiellen Emboliequellen häufiger in der TEE nachgewiesen werden.

**Tabelle 10: Nachweis potentieller kardialer Emboliequellen mit hohem Risiko**

Quellen mit hohem Embolierisiko	TTE (n = 256)	TEE (n = 992)
Thrombus	2 (0,8 %)	21 (2,1 %)
linker Ventrikel	2 (0,8 %)	7 (0,7 %)
linker Vorhof	0 (0,0 %)	3 (0,3 %)
linkes Vorhofohr	0 (0,0 %)	11 (1,1 %)
Myxom	1 (0,4 %)	3 (0,3 %)
linker Vorhof	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
linkes Vorhofohr	1 (0,4 %)	1 (0,1 %)
Mitralklappenstenose	0 (0,0 %)	3 (0,3 %)
Klappenprothesen	9 (3,5 %)	22 (2,2 %)
Plaques Aorta ascendens	0 (0,0 %)	205 (20,7 %)
Endokarditis	1 (0,4 %)	13 (1,3 %)

**Tabelle 11: Nachweis potentieller kardialer Emboliequellen mit niedrigem Risiko**

Quellen mit niedrigem Embolierisiko	TTE (n = 256)	TEE (n = 992)
Mitralringverkalkung	17 (6,6 %)	28 (2,8 %)
Aortenklappenstenose	18 (7,0 %)	28 (2,8 %)
Vorhofseptumaneurysma	4 (1,6 %)	100 (10,1 %)
PFO	1 (0,4 %)	250 (25,2 %)

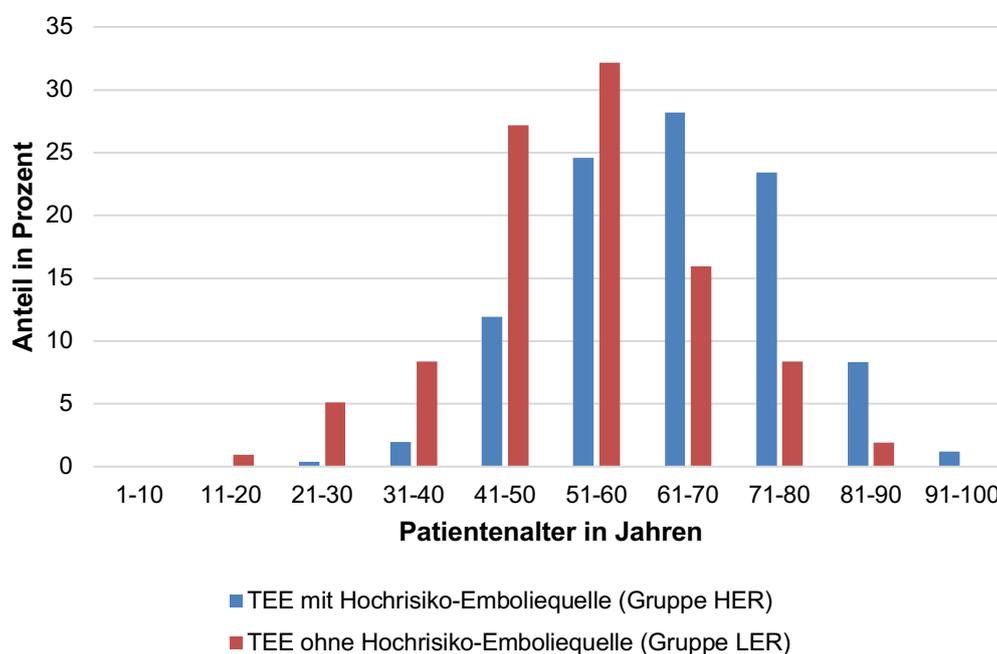
### 3.3 Quellen mit hohem Embolierisiko

Insgesamt wurden bei 252 Patienten (25,4 %) mindestens eine potentielle kardiale Emboliequelle mit hohem Risiko für ischämische Ereignisse in der TEE gefunden. Diese Patienten bildeten in der Studie die Gruppe *HER*. Alle Patienten mit unauffälliger TEE oder mit dem Nachweis von potentiellen Emboliequellen mit niedrigem Risiko bildeten die Vergleichsgruppe *LER* (n = 740).

#### 3.3.1 Alter

Beide Gruppen wurden zunächst anhand der Altersverteilung auf signifikante Unterschiede untersucht. Das durchschnittliche Alter in der Gruppe *HER* lag bei 64,3 Jahren, während das Durchschnittsalter in Gruppe *LER* bei 53,3 Jahren lag. Das ergibt einen signifikanten Altersunterschied der beiden Gruppen ( $p$ -Wert < 0,001). Dieser beträgt ungefähr elf Jahre. In Gruppe *HER* waren die meisten Patienten zwischen 61 und 70 Jahren alt.

**Abbildung 9: Altersverteilung der Gruppen *HER* und *LER***



Der Anteil der Patienten mit einer TIA und der Anteil der Patienten mit Schlaganfall unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant. 6 % der Gruppe *HER* erlitten eine TIA und 9,5 % der Gruppe *LER* ( $p$ -Wert > 0,05).

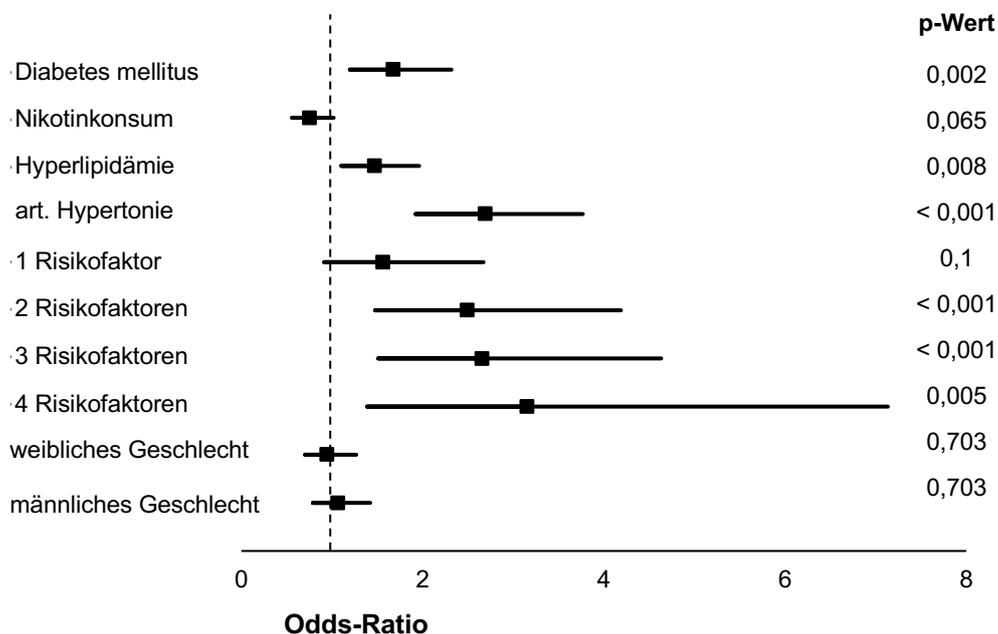
### 3.3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Gruppen wurden zudem hinsichtlich der Häufigkeiten von Risikofaktoren verglichen. Ziel war es festzustellen, inwiefern verschiedene Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für eine pathologische TEE beeinflussen. Dazu wurden anhand von Kreuztabellen die jeweilige Odds-Ratio, das 95 %-Konfidenzintervall und durch einen Chi-Quadrat-Test die p-Werte berechnet. Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der Berechnungen für verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren und für das männliche und weibliche Geschlecht.

**Tabelle 12: Wahrscheinlichkeit für eine pathologische TEE bei verschiedenen Risikofaktoren**

	<b>Odds-Ratio</b>	<b>Konfidenzintervall untere Grenze</b>	<b>Konfidenzintervall obere Grenze</b>	<b>p-Wert</b>
Diabetes mellitus	1,67	1,198	2,318	0,002
Nikotinkonsum	0,75	0,559	1,019	0,065
Hyperlipidämie	1,47	1,103	1,962	0,008
art. Hypertonie	2,69	1,923	3,768	< 0,001
1 Risikofaktor	1,56	0,914	2,672	0,1
2 Risikofaktoren	2,49	1,476	4,189	< 0,001
3 Risikofaktoren	2,65	1,51	4,633	< 0,001
4 Risikofaktoren	3,15	1,388	7,134	0,005
weibliches Geschlecht	0,94	0,703	1,268	0,703
männliches Geschlecht	1,06	0,789	1,422	0,703

**Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit für eine pathologische TEE bei verschiedenen Risikofaktoren**



Bei 157 Männern (25,8 %) und 95 Frauen (24,7 %) konnte in der TEE eine potentielle kardiale Emboliequelle mit hohem Embolierisiko diagnostiziert werden. Die Analyse zeigt, dass der Faktor „Geschlecht“ keinen signifikanten Einfluss auf den TEE-Befund hat (OR = 0,94; 1,06; p-Wert = 0,7). Deutliche und signifikante Unterschiede sind allerdings beim Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 (OR = 1,67; p-Wert = 0,002), Hyperlipidämie (OR = 1,47; p-Wert = 0,008) sowie insbesondere arterieller Hypertonie (OR = 2,69; p-Wert < 0,001) aufgetreten. Diese liegen signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit Nachweis einer kardialen Emboliequelle mit hohem Risiko vor. Beim Vorliegen einer arteriellen Hypertonie ist die Wahrscheinlichkeit, dass man eine Quelle mit hohem Embolierisiko in der TEE findet, mehr als verdoppelt (OR = 2,69; p-Wert < 0,001). Zudem steigt das Risiko mit zunehmender Anzahl der Risikofaktoren. So ist das Risiko für eine auffällige TEE bei vier positiven kardiovaskulären Risikofaktoren ungefähr dreifach erhöht (OR = 3,15; p-Wert = 0,005).

### 3.3.3 Vorerkrankungen

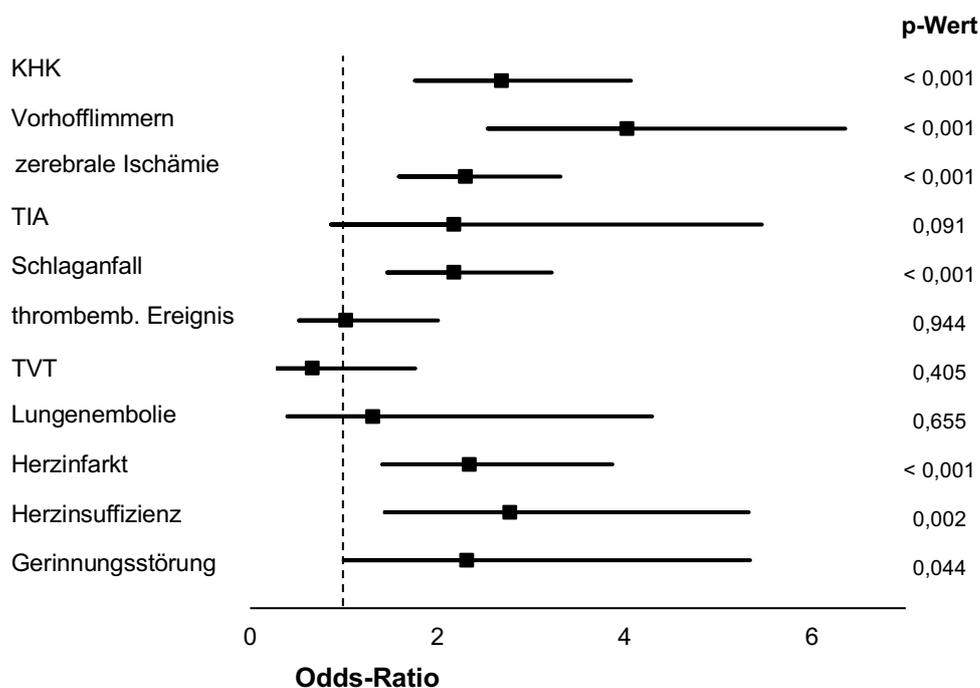
Zusätzlich wurden die Gruppen *HER* und *LER* anhand der Häufigkeiten von Vorerkrankungen untereinander verglichen. Es wurden Kreuztabellen angefertigt, die Odds-Ratio und 95 %-Konfidenzintervalle errechnet und die p-Werte durch den Chi-

Quadrat-Test ermittelt. Tabelle 13 zeigt den Einfluss verschiedener Vorerkrankungen auf das TEE-Ergebnis.

**Tabelle 13: Wahrscheinlichkeit für eine pathologische TEE bei verschiedenen Vorerkrankungen**

	Odds-Ratio	Konfidenzintervall untere Grenze	Konfidenzintervall obere Grenze	p-Wert
KHK	2,68	1,761	4,066	< 0,001
Vorhofflimmern	4,02	2,538	6,354	< 0,001
zerebrale Ischämie	2,3	1,589	3,314	< 0,001
TIA	2,17	0,864	5,464	0,091
Schlaganfall	2,17	1,465	3,221	< 0,001
beides	2,95	0,414	21,067	0,258
thrombemb. Ereignisse	1,02	0,523	2,006	0,944
TVT	0,66	0,248	1,763	0,405
Lungenembolie	1,31	0,399	4,292	0,655
beides	2,22	0,493	9,973	0,287
Herzinfarkt	2,34	1,413	3,868	< 0,001
Herzinsuffizienz	2,77	1,44	5,324	0,002
Gerinnungsstörung	2,31	1,001	5,338	0,044
orale Kontrazeptiva	0,12	0,016	0,883	0,013

**Abbildung 11: Wahrscheinlichkeit für eine pathologische TEE bei verschiedenen Vorerkrankungen**



Insbesondere kardiale Vorerkrankungen scheinen einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der TEE zu haben. So vervierfacht sich das Risiko eine Quelle mit hohem Embolierisiko in der TEE zu finden, wenn Vorhofflimmern als Vorerkrankung bekannt ist (OR = 4,02; p-Wert < 0,001). Bei bekannter KHK (OR = 2,68; p-Wert < 0,001), Herzinsuffizienz (OR = 2,77; p-Wert = 0,002) oder stattgehabten Myokardinfarkt (OR = 2,34; p-Wert < 0,001) verdoppelt sich die Wahrscheinlichkeit. Insgesamt lagen bei 88 Patienten der Gruppe *HER* eine kardiale Vorerkrankung vor. Dies war signifikant häufiger der Fall als in Gruppe *LER* (n = 97) (OR = 3,55; p-Wert < 0,001). Ebenso verdoppelt sich die Wahrscheinlichkeit in der TEE eine potentielle Emboliequelle mit hohem Risiko zu finden, wenn ein Rezidivschlaganfall (OR = 2,17; p-Wert < 0,001) vorliegt. Kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte bei thrombembolischen Ereignissen wie Lungenembolie und TVT oder bei TIAs gefunden werden (p-Wert > 0,05).

### **3.3.4 Therapie**

Von den 252 Patienten, bei denen eine Quelle mit hohem Embolierisiko in der TEE festgestellt wurde, erhielten 28,6 % (n = 72) eine Umstellung der Therapie. Das bedeutet, dass bei ihnen eine andere Maßnahme als die Einführung von Thrombozytenaggregationshemmern als Sekundärprophylaxe durchgeführt wurde. Die häufigsten Maßnahmen, nämlich bei über 50 % dieser Patienten, waren die Umstellung auf Vitamin K Antagonisten oder DOAKs. Dabei wurde als häufigste Begründung für eine solche Therapieumstellung Vorhofflimmern angegeben. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Therapieumstellung als sinnvoll erachtet und durchgeführt wurde, verdoppelte sich mit dem Nachweis einer kardialen Quelle mit hohem Embolierisiko in der TEE (OR = 2,4; p-Wert < 0,001).

Bei 83 Patienten, bei denen eine Quelle mit hohe Embolierisiko in der TEE nachgewiesen werden konnte, war die TTE unauffällig. Von diesen 83 Patienten haben 30 Patienten eine Therapieumstellung erhalten und bei zehn Patienten davon wurde die TEE als ausschlaggebend für die Therapieumstellung angesehen. Bei drei Patienten mit unauffälliger TTE wurde in der TEE der Verdacht einer Endokarditis geäußert. Die häufigste in der TTE nicht nachgewiesene Emboliequelle mit hohem Risiko waren Plaqueablagerungen an der Aorta.

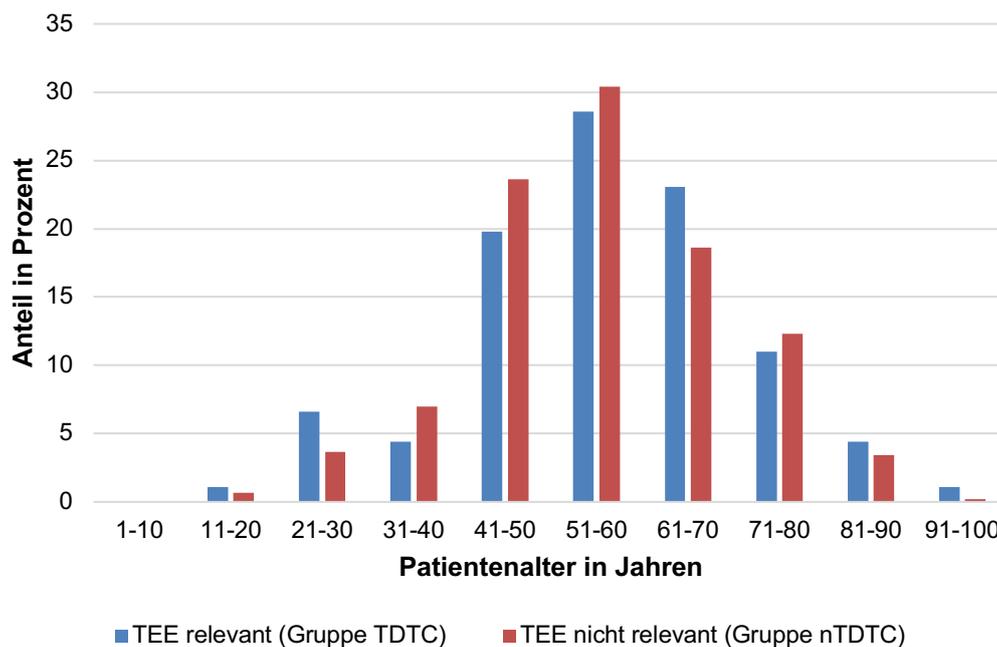
### 3.4 TEE-Relevanz für Therapieumstellung

Von den 208 Patienten, bei denen eine Therapieumstellung zu einer anderen Therapie als der mit Thrombozytenaggregationshemmern durchgeführt wurde, war bei 91 Patienten (43,8 %) der TEE-Befund ausschlaggebend für diese Entscheidung (= Gruppe *TDTC*). Der Anteil der Gruppe *TDTC* an der Gesamtpopulation der Studie beträgt damit ungefähr 9 %. Nur bei diesen 9 % ist ein direkter Vorteil durch die TEE erwiesen. Damit hatten 91 % der Patienten dieser Studie keinen direkten Vorteil durch die zusätzliche Diagnostik. Diese Patienten bildeten die Gruppe *nTDTC* (n = 901).

#### 3.4.1 Alter

Beide Gruppen wiesen ein vergleichbares Durchschnittsalter von 56,4 Jahren in Gruppe *TDTC* und 56,0 Jahren in Gruppe *nTDTC* auf (p-Wert > 0,05).

**Abbildung 12: Altersverteilung der Gruppen *TDTC* und *nTDTC***



Der Anteil der Patienten mit einer TIA und der Anteil der Patienten mit Schlaganfall unterschied sich auch in diesen beiden Gruppen nicht signifikant. 5,5 % der Gruppe *TDTC* und 8,9 % der Gruppe *nTDTC* erlitten eine TIA (p-Wert > 0,05).

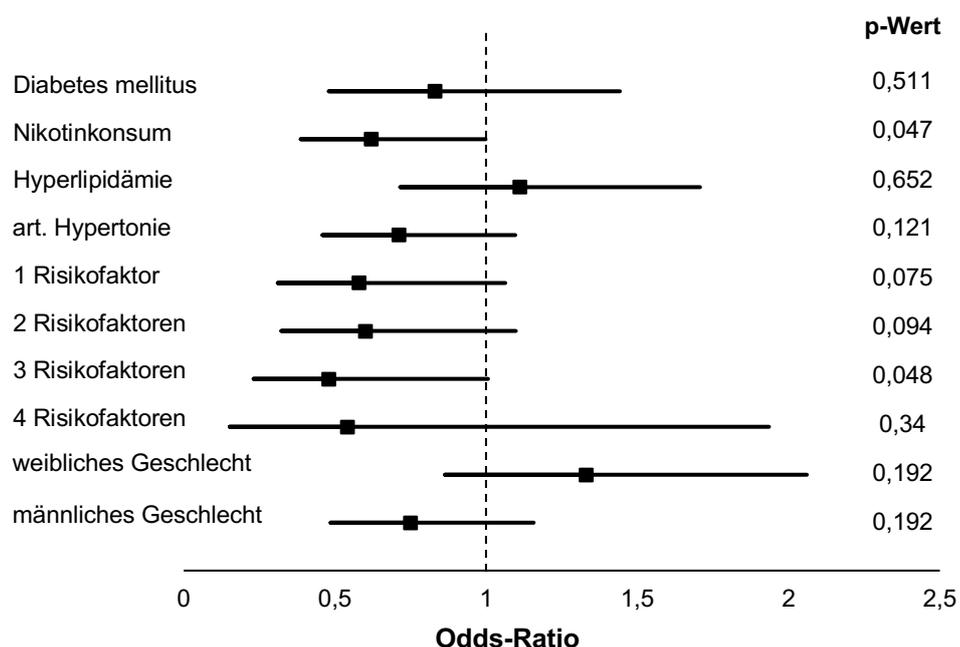
### 3.4.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Beide Gruppen wurden auf signifikante Unterschiede in der Verteilung von Risikofaktoren und Geschlecht untersucht. Dies erfolgte anhand von ermittelten Odds-Ratios, 95 %-Konfidenzintervallen und p-Werten. Tabelle 14 zeigt die Wahrscheinlichkeit für eine therapierelevante TEE in Abhängigkeit von verschiedenen Risikofaktoren.

**Tabelle 14: Wahrscheinlichkeit für eine therapierelevante TEE bei verschiedenen Risikofaktoren**

	Odds-Ratio	Konfidenzintervall untere Grenze	Konfidenzintervall obere Grenze	p-Wert
Diabetes mellitus	0,83	0,48	1,442	0,511
Nikotinkonsum	0,62	0,387	0,998	0,047
Hyperlipidämie	1,11	0,716	1,707	0,652
art. Hypertonie	0,71	0,459	1,096	0,121
1 Risikofaktor	0,58	0,311	1,063	0,075
2 Risikofaktoren	0,6	0,323	1,098	0,094
3 Risikofaktoren	0,48	0,231	1,006	0,048
4 Risikofaktoren	0,54	0,152	1,935	0,34
weibliches Geschlecht	1,33	0,864	2,06	0,192
männliches Geschlecht	0,75	0,486	1,157	0,192

**Abbildung 13: Wahrscheinlichkeit für eine therapierelevante TEE bei verschiedenen Risikofaktoren**



Die Auswertung der Daten zeigt, dass keiner der kardiovaskulären Risikofaktoren oder die Anzahl vorhandener Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für eine therapierelevante TEE signifikant beeinflusst hat. Die jeweilige Odds-Ratio lässt im Gegenteil sogar vermuten, dass das Vorliegen von Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für eine therapierelevante TEE verringert. Der Anteil von Patienten mit mindestens einem positiven Risikofaktor ist in der Gruppe *nTDTC* (86,35 %) signifikant höher als in der Gruppe *TDTC* (78,02 %). Das Vorliegen von mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor verringert die Wahrscheinlichkeit für eine therapierelevante TEE signifikant (OR = 0,56; p-Wert = 0,031). In der Gruppe *TDTC* hatten 20 Patienten (22 %) keinen positiven kardiovaskulären Risikofaktor. Ebenso scheint das Geschlecht des Patienten keine signifikante Auswirkung auf die Relevanz der TEE zu haben. Bei 50 Männern und 41 Frauen war die TEE relevant für eine Therapieumstellung.

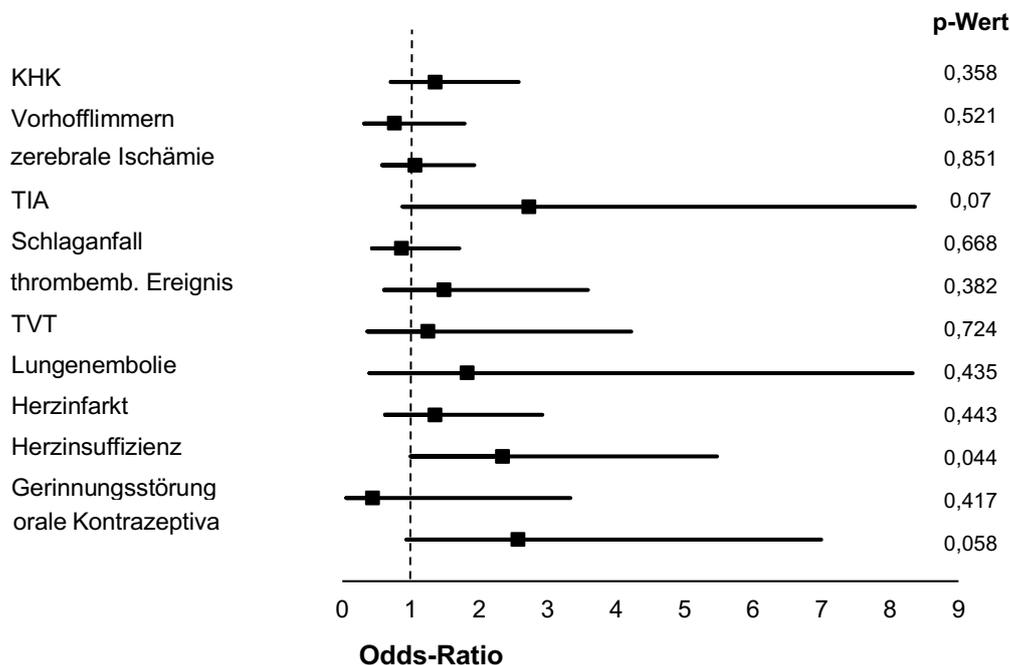
### 3.4.3 Vorerkrankungen

Beide Gruppen wurden auf signifikante Unterschiede in der Ausprägung von Vorerkrankungen untersucht. Tabelle 15 zeigt die Wahrscheinlichkeit für eine therapierelevante TEE in Abhängigkeit von verschiedenen Vorerkrankungen.

**Tabelle 15: Wahrscheinlichkeit für eine therapierelevante TEE bei verschiedenen Vorerkrankungen**

	Odds-Ratio	Konfidenzintervall untere Grenze	Konfidenzintervall obere Grenze	p-Wert
KHK	1,35	0,71	2,576	0,358
Vorhofflimmern	0,76	0,32	1,786	0,521
zerebrale Ischämie	1,06	0,582	1,928	0,851
TIA	2,72	0,882	8,363	0,07
Schlaganfall	0,86	0,434	1,709	0,668
thrombemb. Ereignisse	1,48	0,611	3,588	0,382
TVT	1,25	0,368	4,22	0,724
Lungenembolie	1,82	0,397	8,333	0,435
beides	1,66	0,197	13,921	0,638
Herzinfarkt	1,35	0,625	2,922	0,443
Herzinsuffizienz	2,34	0,999	5,473	0,044
Gerinnungsstörung	0,44	0,059	3,332	0,417
orale Kontrazeptiva	2,56	0,938	6,994	0,058

**Abbildung 14: Wahrscheinlichkeit für eine therapierrelevante TEE bei verschiedenen Vorerkrankungen**



Die Analyse der Daten zeigt, dass als einziger Einflussfaktor für eine therapierrelevante TEE das Vorliegen einer Herzinsuffizienz ein signifikantes Ergebnis hervorruft (OR = 2,34; p-Wert = 0,044). Für alle anderen Vorerkrankungen konnten keine signifikanten Ergebnisse nachgewiesen werden.

### 3.4.4 Therapie

Über die Hälfte der Patienten der Gruppe *TDTC* ( $n = 54$ ) erhielten als Sekundärprophylaxe Vitamin K Antagonisten. Bei den meisten wurde das Vorliegen eines PFO entweder in Verbindung mit einer peripheren Thrombose oder eines ASAs als Begründung für die Umstellung der Therapie angegeben. Die 13 Patienten, die aufgrund eines Verdachts auf Endokarditis eine Antibiotika-Therapie erhalten hatten, zählen ebenfalls zu der Gruppe derjenigen, die von der TEE profitiert haben. Außerdem wurde bei 16 Patienten aufgrund des TEE-Befundes ein interventioneller Eingriff durchgeführt. Dieser wurde in zwei Drittel der Fälle aufgrund eines PFO ausgeführt.

Aus der Gruppe *TDTC* konnte bei 93,4 % der Patienten eine potentielle Emboliequelle mit hohem oder niedrigem Risiko in der TEE festgestellt werden. 28 Patienten wiesen dabei eine Quelle mit hohem Embolierisiko und 70 Patienten eine Quelle mit niedrigem

Risiko auf. Bei sechs Patienten erfolgte eine Therapieumstellung ohne den Nachweis einer der in Tabelle 2 definierten potentiellen kardialen Emboliequellen. Die Umstellung erfolgte aufgrund von Atriumseptumdefekten und Klappenpathologien, die nicht zu den in Tabelle 2 aufgelisteten potentiellen Emboliequellen zählen. Bei 31 Patienten der Gruppe *TDTC* wurde eine TTE durchgeführt. In dieser konnte nur bei sechs Patienten eine potentielle kardiale Emboliequelle nachgewiesen werden.

## 4 DISKUSSION

In dieser retrospektiven Studie wurde die Relevanz der transösophagealen Herzultraschalluntersuchung bei Patienten mit akutem Schlaganfall oder TIA für die sekundärprophylaktische Therapie der Patienten untersucht. Ziel war es, Kriterien zur Indikationseinschränkung der TEE bei Schlaganfallpatienten zu ermitteln. Die Studienlage zur Bedeutung verschiedener TEE-Befunde und zur Notwendigkeit der TEE zur ätiologischen Abklärung von Schlaganfällen ist nicht eindeutig. Es bestehen aktuell keine klaren Leitlinien, welches Patientenkollektiv von der transösophagealen Diagnostik profitiert. Zudem sind die therapeutischen Konsequenzen einiger TEE-Befunde wie beispielsweise Plaqueablagerungen an der Aorta oder der Nachweis eines PFO ebenfalls nicht evidenz-basiert durch klinische Schlaganfall-Studien belegt. Es liegen daher keine klaren Empfehlungen für den Einsatz der transösophagealen Echokardiographie bei Schlaganfallpatienten vor.

In dieser Studie konnte erneut gezeigt werden, dass die TEE gegenüber der TTE bei der Detektion mehrerer potentieller kardialer Emboliequellen überlegen ist. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren sowie kardialen Vorerkrankungen und auffälligen TEE-Befunden hergestellt werden. Hier zeigten sich in den verglichenen Gruppen signifikante Unterschiede. In der Analyse über die Relevanz der TEE für eine Therapieumstellung konnten keine signifikanten Ergebnisse nachgewiesen werden. Es konnten somit keine Kriterien gefunden werden, anhand derer eine Selektion der Schlaganfallpatienten für eine ergänzende TEE durchgeführt werden kann.

#### 4.1 Relevanz der TEE

Bei knapp 50 % der Patienten dieser Studie gelang der Nachweis einer der in Tabelle 2 aufgelisteten potentiellen Emboliequellen in der TEE. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien, bei denen der Anteil nachgewiesener potentieller Emboliequellen in der TEE zwischen 42 % und 70 % variiert.<sup>24, 37, 49, 57, 58</sup> Dabei ist zu beachten, dass in den jeweiligen Studien häufig unterschiedliche Definitionen der potentiellen kardialen Emboliequellen vorlagen. Daher wurden potentielle kardiale Emboliequellen dieser Studien in anderen Studien teilweise nicht miteinbezogen. Bei den nachgewiesenen potentiellen Emboliequellen dieser Studie stellten 43,8 % Quellen mit hohem Embolierisiko und 56,2 % Quellen mit niedrigem Embolierisiko dar. Die häufigsten potentiellen kardialen Emboliequellen, die in dieser Studie nachgewiesen wurden, waren Plaqueablagerungen an der Aorta und persistierende Foramen ovale. Auch in früheren Studien stellten diese beiden Pathologien die häufigsten dar.<sup>37, 57, 59, 60</sup> Die Überlegenheit der TEE für den Nachweis von kardialen Emboliequellen, welche schon in anderen Studien festgestellt wurde, konnte auch in dieser Studie belegt werden.<sup>32, 49, 57, 58, 60</sup> Nur bei 20 % der Patienten, bei denen eine Auffälligkeit in der TEE gefunden wurde und bei denen eine TTE durchgeführt wurde, wurden Auffälligkeiten mit potentielltem Embolierisiko ebenfalls in der transthorakalen Untersuchung festgestellt.

Die TEE war bei 9 % der Patienten dieser Studie relevant für eine Umstellung der Therapie. Dieser Anteil entspricht den Ergebnissen einer Studie von Katsanos et al., in der eine Therapieumstellung aufgrund der TEE bei jedem elften Patienten erfolgte. Der Anteil der Patienten, bei denen eine antikoagulatorische Therapie begonnen wurde, betrug in der Studie von Katsanos et al. 5,7 %, und entspricht auch damit dem Ergebnis der vorliegenden Studie (5,8 %).<sup>61</sup> Ähnliche Größen lagen auch in verschiedenen anderen Studien vor.<sup>20, 24, 58</sup> In den Studien von Cho et al. und Marino et al. war der Anteil der Patienten, die durch die TEE eine Therapieumstellung erhielten, deutlich geringer und lag nur bei circa einem Prozent.<sup>49, 62</sup>

Die Verteilung der TOAST-Klassifikation zeigt einen Anteil kardialer Embolien von ca. 35 % und entspricht damit der Feststellung, dass kardiale Embolien ungefähr einem Drittel der ischämischen Schlaganfälle zugrunde liegen.<sup>63, 64</sup> Allerdings liegt der Anteil der durch Makroangiopathie entstandenen Schlaganfälle in dieser Studie (ca. 12 %) deutlich unter dem Anteil in anderen Studien (30-43 %).<sup>63, 64</sup> Außerdem stellt

Makroangiopathie nach aktuellem Forschungsstand die häufigste Ursachen für ischämische Schlaganfälle dar.<sup>10, 63, 64</sup> Diese Diskrepanz entsteht wahrscheinlich durch die Selektion der Patienten für die vorliegende Studie. Da nur Patienten aufgenommen wurden, die eine TEE erhielten, entfallen in der Verteilung der TOAST-Klassifikation alle diejenigen, bei denen die Schlaganfallursache bereits durch andere Diagnostik festgestellt werden konnte.

#### **4.1.1 Einfluss des Geschlechts**

Mit fast 1000 eingeschlossenen Patienten ist das Gesamtkollektiv dieser Studie im Vergleich zu den früheren Studien größer.<sup>20, 58, 61</sup> Der Anteil der Männer mit rund 61 % spiegelt die Tatsache wider, dass Männer häufiger von einer zerebrovaskulären Ischämie betroffen sind als Frauen. Das entspricht ungefähr dem Anteil in anderen Studien.<sup>18, 49, 57, 61</sup>

In der vorliegenden Studie hatte das Geschlecht der Patienten allerdings keinen Einfluss auf das Vorliegen von potentiellen kardialen Emboliequellen mit hohem Risiko für Schlaganfälle in der TEE. Zusätzlich konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der therapeutischen Relevanz der TEE hergestellt werden. Auch in der Studie von Katsanos et al. kam man zu dem Ergebnis, dass kein Unterschied zwischen den Geschlechtern in der Relevanz der TEE besteht.<sup>61</sup>

#### **4.1.2 Einfluss des Patientenalters**

Es gibt diverse Risikofaktoren für die Entstehung eines Schlaganfalls, die sowohl Vorerkrankungen als auch Lebensweisen betreffen. Besonders auffällig ist die steigende Inzidenz von ischämischen Ereignissen mit zunehmendem Alter. In einer Studie in Erlangen wurde das Auftreten von Schlaganfällen in einem Zeitraum von zwei Jahren in der Stadtpopulation (n = 100.000) beobachtet. In dem angegebenen Zeitraum traten circa 350 Ereignisse ein. In der Gruppe der 25- bis 34-Jährigen (n = 22.000) betrug die Schlaganfallrate 0,04 %. Im Vergleich dazu traten in der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen (n = 9.000) in 5 % der Fälle ein Schlaganfall auf.<sup>65</sup>

Der Altersdurchschnitt der Patienten in der vorliegenden Studie lag bei 56,1 Jahren und ähnelt damit dem Altersdurchschnitt anderer Studien.<sup>24, 61</sup> Auffällig ist, dass die Frauen im Durchschnitt drei Jahre jünger waren als die Männer. Dies widerspricht der Feststellung, dass das Risiko für einen Schlaganfall anderen Studien zur Folge für Männer insbesondere mit zunehmendem Alter steigt.<sup>18</sup> In der Altersverteilung in Abbildung 4 wird deutlich, dass der Anteil der Frauen in jeder Altersgruppe bis 50 Jahre

höher ist als der der Männer. Es erhielten also besonders viele junge Frauen eine TEE. In die Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine TEE erhielten. Daher könnte sich der Altersunterschied dadurch erklären, dass es bei jungen Männern häufiger gelang, die Ätiologie des Schlaganfalls bereits durch die Standarddiagnostik festzustellen und daher von der zusätzlichen Diagnostik abgesehen wurde.

In der Studie konnte ein signifikanter Altersunterschied von ungefähr elf Jahren zwischen Patienten mit Nachweis einer potentiellen Emboliequelle mit hohem Risiko und Patienten ohne Nachweis einer Hochrisiko-Emboliequelle festgestellt werden ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ). Dies widerspricht dem Ergebnis einer Studie von de Bruijn et al., in der kein signifikanter Altersunterschied für Patienten mit Hochrisiko-Emboliequellen nachgewiesen werden konnte. Dies könnte sich dadurch erklären lassen, dass in der Studie von de Bruijn et al. Plaqueablagerungen an der Aorta, anders als in der vorliegenden Studie, nicht zu den potentiellen Emboliequellen mit hohem Risiko für ischämische Ereignisse gezählt wurden.<sup>32</sup> Plaqueablagerungen an der Aorta stellten in der vorliegenden Studie die häufigste nachgewiesene kardiale Emboliequelle mit hohem Risiko dar und wurden bei 205 Patienten diagnostiziert. Zudem konnte in der Studie von Katsanos et al. eine steigende Inzidenz von Plaqueablagerungen an der Aorta mit zunehmendem Patientenalter festgestellt werden.<sup>61</sup>

Das Alter der Patienten hatte in der vorliegenden Studie wie in der Studie von Katsanos et al. einen signifikanten Einfluss auf den Nachweis von potentiellen Emboliequellen. Es stellte aber keinen unabhängigen Einflussfaktor auf die Relevanz einer TEE dar.<sup>61</sup> Dies könnte durch die bisher nicht eindeutige therapeutische Konsequenz verschiedener potentieller kardialer Emboliequelle erklärt werden. Insbesondere für die in dieser Studie am häufigsten nachgewiesenen Plaqueablagerungen an der Aorta gibt es bisher keine eindeutigen Therapieempfehlungen zur Schlaganfall-Sekundärprophylaxe.<sup>20, 49, 60</sup> In der retrospektiven Analyse von Tunick et al. konnte kein protektiver Effekt von Warfarin oder Thrombozytenaggregationshemmern bei Plaqueablagerungen an der Aorta festgestellt werden.<sup>46</sup> Auch in der prospektiven ARCH-Studie („*Aortic arch related cerebral hazard trial*“) wurden durch Amarenco et al. keine signifikanten Ergebnisse zu Therapieüberlegenheit von Warfarin bei Plaqueablagerungen an der Aorta festgestellt. Die nicht eindeutige Studienlage führt dazu, dass der Befund in vielen Fällen keine Veränderung des Therapieregimes nach sich zieht.<sup>45</sup> Die Relevanz der TEE muss neu beurteilt werden, sobald beispielsweise neue Medikamente eingeführt werden und klare Therapieempfehlungen vorliegen.

Auch in der Studie von Strandberg et al. konnte nachgewiesen werden, dass ältere Patienten häufiger eine potentielle Emboliequelle in ihrem TEE-Befund aufweisen. Allerdings sind diese Patienten nicht häufiger von einer Therapieumstellung betroffen. 441 Patienten wurden anhand ihres Alters in zwei Gruppen eingeteilt (älter als 50 Jahre / jünger als 50 Jahre). Die TEE-Befunde der beiden Gruppen wurden miteinander verglichen. Potentielle Emboliequellen wurden bei 37 % der unter 50-Jährigen und bei 47 % der über 50-jährigen Patienten durch die TEE gefunden. Allerdings erfolgte in beiden Gruppen die Umstellung auf eine orale Antikoagulation gleichermaßen bei etwa 10 % der auffälligen Patienten. Es konnte also kein Zusammenhang zwischen bestimmten Altersgruppen und therapielevanten TEE-Befunden hergestellt werden.<sup>19</sup>

#### **4.1.3 Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren**

85,6 % der Patienten der vorliegenden Studie hatten mindestens einen positiven kardiovaskulären Risikofaktor. Dies entspricht der Verteilung anderer Studien.<sup>57</sup>

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Auftreten von TEE-Befunden mit Hochrisiko-Emboliequellen hergestellt werden. Dabei stieg die Wahrscheinlichkeit für eine auffällige TEE mit der Anzahl der positiven Risikofaktoren an. Bei zwei positiven Risikofaktoren verdoppelte sich die Wahrscheinlichkeit eines auffälligen TEE-Befundes für den Patienten (OR = 2,49; p-Wert < 0,001) im Vergleich zu Patienten ohne Risikofaktor. Bei vier positiven Risikofaktoren verdreifachte sich die Wahrscheinlichkeit (OR = 3,15; p-Wert = 0,005). Dies liegt wahrscheinlich an dem erwiesenen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren und der Entstehung von kardialen Pathologien in Form von Herzinsuffizienzen und Klappenerkrankungen.

Im Gegensatz zu der Feststellung, dass positive kardiovaskuläre Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für einen TEE-Befund mit Nachweis einer Hochrisiko-Emboliequelle erhöhen, scheint sich die Relevanz der TEE bezüglich einer Therapieumstellung bei vorliegenden Risikofaktoren eher zu verringern (Odds-Ratios < 1; siehe Tabelle 14). Dies könnte dadurch erklärt werden, dass Patienten mit vielen kardiovaskulären Risikofaktoren aufgrund der verschiedenen assoziierten Erkrankungen eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, bereits mit einer Antikoagulation behandelt zu werden. Außerdem liegt bei Patienten mit vielen kardiovaskulären Risikofaktoren durch die Assoziation zur Atherosklerose

wahrscheinlich eine höhere Prävalenz von Mikro- oder Makroangiopathien vor. Da die TEE für die Diagnose dieser Ätiologien, mit Ausnahme der Atherosklerose an der Aorta, nicht relevant ist, zählen Patienten mit den entsprechenden Befunden zu der Gruppe *nTDTC*.

#### **4.1.4 Einfluss kardialer Vorerkrankungen**

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen kardialen Vorerkrankungen und dem Nachweis einer Hochrisiko-Emboliequelle in der TEE hergestellt werden. Die Wahrscheinlichkeit für einen auffälligen TEE-Befund verdreifachte sich mit dem Vorliegen mindestens einer kardialen Vorerkrankungen in Form eines Vorhofflimmerns, einer KHK, einer Herzinsuffizienz oder eines stattgehabten Myokardinfarktes (OR = 3,55; p-Wert < 0,001). Auch in der Studie von Strandberg et al. wurde festgestellt, dass mehr Patienten mit bekannter KHK, mit bereits erlittenen Myokardinfarkten, mit Vorhofflimmern oder mit bekannten Klappenerkrankungen eine potentielle kardiale Emboliequelle aufwiesen.<sup>24</sup> Für die Bedeutung von kardialen Vorerkrankungen bezüglich der therapeutischen Relevanz einer TEE konnte in der vorliegenden Studie nur ein signifikanter Zusammenhang bei dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz hergestellt werden. Bei bekannter Herzinsuffizienz stieg die Wahrscheinlichkeit für eine therapierelevante TEE um den Faktor 2,3 (p-Wert = 0,044).

Die Studienergebnisse zu der Fragestellung, ob kardiale Vorerkrankungen als Auswahlkriterium für eine TEE bei Schlaganfallpatienten verwendet werden können, variieren stark. Warner et al. entwarfen anhand der Daten seiner Studie einen Algorithmus, wonach alle Patienten, bei denen weder Vorhofflimmern noch eine andere bereits diagnostizierte kardiale Erkrankung bekannt waren, ohne weitere Herzbildgebung Aspirin als Rezidivprophylaxe erhalten sollten.<sup>66</sup> Bei Patienten ohne Vorhofflimmern, aber mit kardialer Vorerkrankung sollte eine TTE durchgeführt werden. Nur diejenigen mit unauffälliger TTE sollten eine TEE erhalten. Patienten mit Vorhofflimmern, die über 60 Jahre alt sind, sollten Warner et al. zufolge ohne weiterführende Diagnostik direkt auf eine Antikoagulation umgestellt werden. Patienten mit Vorhofflimmern und einem Alter unter 60 Jahren sollten nur beim Vorliegen von klinisch nachgewiesenen Herzerkrankungen eine TEE erhalten. Durch Anwendung dieses Algorithmus könne eine Reduktion der TEE-Untersuchungen um 75 % erreicht werden.<sup>66</sup> Die Aussagekraft und Verlässlichkeit dieses Algorithmus

wurde allerdings von späteren Studien in Frage gestellt. In einer Studie von Strandberg et al. wurde festgestellt, dass unter 441 untersuchten Patienten 125 Patienten waren, die sich im Sinusrhythmus befanden und keine kardiale Vorerkrankungen aufwiesen und dennoch eine potentielle Emboliequelle in der TEE gefunden wurde. Aufgrund der TEE-Befunde erhielten 18 % von diesen 125 Patienten eine Therapieumstellung. Diese hätten nach dem von Warner et al. aufgestellten Algorithmus eigentlich keine TEE erhalten sollen.<sup>24</sup> Die neurologische Leitlinie zur Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen empfiehlt auch bei Patienten mit bereits diagnostiziertem Vorhofflimmern eine echokardiographische Untersuchung durchzuführen. Hierbei sollte primär eine TTE verwendet werden und nur bei einer nicht aussagekräftigen Untersuchung aufgrund schlechter Schallbedingungen eine TEE durchgeführt werden.<sup>4</sup>

In der vorliegenden Studie waren ebenfalls 72 Patienten, bei denen keine kardialen Vorerkrankungen bekannt waren und bei denen die TEE dennoch relevant für eine Therapieumstellung war.

Im Jahr 2005 führten Harloff et al. eine prospektive Studie durch, um die Rolle des transösophagealen Ultraschalls in der Diagnostik des Schlaganfalls neu zu evaluieren. 503 Schlaganfallpatienten nahmen an der Studie teil. Bei allen wurde zusätzlich zur Standarddiagnostik eine TEE durchgeführt. Bei insgesamt einem Drittel der Patienten wurde die Entscheidung zur Therapieänderung durch den TEE-Befund gefällt. Auch in dieser Studie waren kardial gesunde Patienten mit Sinusrhythmus unter denjenigen, die anschließend eine Antikoagulation erhielten. Harloff et al. zufolge sollten alle Patienten, die keine Kontraindikation für Antikoagulation vorweisen und bei denen durch die Routine-Diagnostik kein Hinweis auf die Entstehung des Schlaganfalls gefunden wurde, eine TEE als zusätzliches diagnostisches Mittel erhalten.<sup>20</sup>

In der vorliegenden Studie hatten 31 der 91 Patienten mit einem therapierelevanten TEE-Befund zuvor bereits eine TTE erhalten. Die TTE war bei sechs dieser Patienten bereits auffällig. Die Befunde der TTE stellten allerdings keine Indikation zur Therapieumstellung dar, da es sich um Mitralingverkalkungen und den Nachweis von Klappenprothesen handelte. Die Therapieumstellung erfolgte bei diesen Patienten wegen der in der TEE nachgewiesenen Endokarditiden und Thromben und nicht aufgrund des TTE-Befundes.

#### **4.1.5 Einfluss unterschiedlicher ischämischer Ereignisse**

In der 2006 veröffentlichten Studie von Dawn et al. wurden die TEE-Befunde bei Schlaganfallpatienten mit denen von Patienten mit einer TIA und solchen, die eine periphere Embolie erlitten hatten, verglichen.<sup>67</sup> Die Studie hatte die Zielsetzung, eine Aussage bezüglich der Ergebnisse der TEE bei verschiedenen ischämischen Geschehnissen zu treffen. Die TEE-Ergebnisse von 141 Patienten mit zerebrovaskulärer Ischämie wurden mit den TEE-Befunden von 59 Patienten mit TIA und 34 Patienten mit peripherer Embolie verglichen. In allen drei Gruppen wurde durch die TEE bei jeweils ungefähr zwei Dritteln der Patienten eine potentielle Emboliequelle nachgewiesen. Zudem wurde in allen drei Gruppen bei jeweils ungefähr 15 % der Patienten eine Therapieumstellung aufgrund der TEE-Befunde vorgenommen. Demnach konnte kein Unterschied im Auftreten kardialer Emboliequellen in den drei verschiedenen Formen ischämischer Ereignisse festgestellt werden. Anhand der Art des embolischen Ereignisses ist es also nicht möglich, eine Patientengruppe herauszustellen, die von einer TEE im größeren Maße profitieren würde. Somit konnte durch diesen Ansatz keine eingeschränkte Indikationsstellung für die transösophageale Echokardiographie aufgestellt werden.<sup>67</sup>

In der vorliegenden Studie erlitten nur 85 Patienten eine TIA und 907 Patienten einen Schlaganfall. In der Gruppe der Patienten mit TIA wiesen 17,7 % eine Quelle mit hohem Schlaganfallrisiko in der TEE auf, es erhielten 5,8 % eine Therapieumstellung. In der Gruppe der Patienten mit Schlaganfall wiesen 26,1 % eine Quelle mit hohem Schlaganfallrisiko auf und es erhielten 9,5 % eine Therapieumstellung.

## 4.2 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass weiterhin keine klare Empfehlung zur Eingrenzung der TEE-Diagnostik bei Schlaganfallpatienten getroffen werden kann. Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit Herzinsuffizienz, KHK, stattgehabtem Schlaganfall oder Myokardinfarkt oder mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer Hochrisiko-Emboliequelle in der TEE haben. Es konnte allerdings kein Einfluss von Vorerkrankungen auf die Relevanz der TEE festgestellt werden. Die unterschiedlichen Ansätze zahlreicher Forschungsgruppen, eine evidenzbasierte Leitlinie zu erstellen, machen die Komplexität und die Schwierigkeit dieses Themas deutlich.

Die bisher nicht geklärte therapeutische Konsequenz verschiedener TEE-Befunde stellt ein großes Problem bei der Ermittlung der therapeutischen Relevanz der TEE dar. Nur bei einem kardialen Befund mit einer Indikation zur Therapieumstellung wie beispielsweise bei einer Endokarditis oder bei dem Nachweis eines Thrombus stellt die TEE ein therapierelevantes diagnostisches Mittel dar. Nur bei Patienten mit einem solchem Befund kann davon ausgegangen werden, dass sie von der TEE profitieren. Bei Patienten mit nachgewiesener potentieller Emboliequelle, für die keine evidenzbasierten Daten zur Schlaganfall-Sekundärprophylaxe vorliegen, erfolgt die Entscheidung über die Wahl der sekundärprophylaktischen Therapie häufig anhand der subjektiven Einschätzung des Therapeuten. Dies erschwert eine klare Abgrenzung der Patienten, die von einer TEE profitieren. Primäres Ziel muss die Klärung der Frage sein, welche Therapie für die jeweiligen kardialen Befunde indiziert ist. Erst dann könnte eine klarere Aussage bezüglich der Indikation und Relevanz einer TEE in der Diagnostik von Schlaganfallpatienten getroffen werden.

Da zurzeit kein Zusammenhang zwischen kardialen Befunden und Patientenmerkmalen oder Risikofaktoren aufgestellt werden kann, lauten die Empfehlungen, bei allen Patienten mit unauffälliger Routinediagnostik und Verdacht auf eine kardiale Genese eine TEE durchzuführen. Es konnten auch in unserer Arbeit keine Faktoren identifiziert werden, anhand derer die Differenzierung von Patienten erfolgen könnte, die von der TEE-Diagnostik profitieren. Das Risiko, dass bei einer Reduktion der TEE-Untersuchungen Patienten übersehen werden, die durch die Umstellung der Sekundärprophylaxe profitieren würden, muss unbedingt beachtet und minimiert werden.

In der vorliegenden und in vielen vergleichbaren Studien gab es einen hohen Anteil von Patienten, die keinen direkten Nutzen durch die TEE hatten. Dieser Anteil lag in unserer Studie bei 91 %. Bei der hohen Rate an transösophagealen Echokardiographien bei Schlaganfallpatienten in Deutschland wäre eine Reduzierung dieser invasiven Diagnostikmethode wünschenswert, um sowohl den Kosten- als auch den Zeitaufwand im Krankenhausalltag zu reduzieren und die Belastung der Schlaganfallpatienten durch unnötige Diagnostik zu minimieren. Dafür fehlen bisher eindeutige Empfehlungen zur Sekundärprophylaxe nach Befunden wie kleineren PFO bzw. PFO ohne ASA oder bei Plaqueablagerungen an der Aorta. Die Priorität zukünftiger Studien sollte also primär darauf liegen, die optimale Therapie für die verschiedenen potentiellen kardialen Emboliequellen zu erforschen. Im Anschluss können Zusammenhänge zwischen kardialen Befunden und Patientenmerkmalen spezifischer geprüft werden und die Relevanz der TEE für die individuelle Therapie erneut ermittelt werden. Solange eine medikamentöse Schlaganfall-Sekundärprophylaxe vor allem aus einer DOAK-Gabe bei nachgewiesenem VHF und einer Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100 mg für die meisten anderen kardialen Pathologien besteht, wird eine bessere Differenzierung des Patientenkollektivs mittels TEE nicht gelingen.

### 4.3 Limitationen

Es handelt sich hier um eine retrospektive Studie, wodurch sich ggf. nicht alle klinischen Entscheidungen vollständig zurückverfolgen lassen. Dadurch, dass bisher keine klare Indikation für den Einsatz einer TEE besteht, hängt die Entscheidung zur TEE von der subjektiven Einschätzung des Arztes ab. Dabei unterscheiden sich die Vorgehensweisen verschiedener Kliniken, wodurch der Vergleich zu anderen Studien erschwert wird. Aufgrund der nicht eindeutigen Therapieempfehlungen bei den verschiedenen kardialen Befunden hängt auch die Entscheidung zur Therapieumstellung häufig von der individuellen Einschätzung des Arztes ab. Diese lässt sich im retrospektiven Studiendesign, insbesondere bei einem langen Zeitraum von 10 Jahren, nicht immer zurückverfolgen. Es könnte also ein Bias vorliegen, der die Entscheidung, bei einem Patienten eine Therapieumstellung durchzuführen, beeinflusst hat. Durch den langen Untersuchungszeitraum von zehn Jahren unterliegt die Studie auch den Veränderungen der Leitlinien. So war bis 2012 eine Antikoagulation bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von PFO und ASA indiziert, welche in den folgenden Jahren nicht mehr empfohlen wurde. Da nur ein Teil der Patienten eine TTE erhielt, ist die Vergleichbarkeit zwischen den transthorakalen-echokardiographischen Ergebnissen und den Ergebnissen der TEE nur eingeschränkt gegeben. Trotz des großen Gesamtkollektivs von fast 1000 Patienten sind die einzelnen verglichenen Subgruppen, insbesondere in der Gruppe der Patienten mit therapierelevanter TEE, relativ klein und schränken dadurch die Aussagekraft der Ergebnisse ein. Dies wird anhand der Konfidenzintervalle deutlich. Insbesondere bei Merkmalen mit einer kleinen Fallzahl (beispielsweise eine Fallzahl von  $n = 13$  in der Gruppe der Patienten mit auffälliger TEE und gleichzeitigem Vorliegen von vier Risikofaktoren) sorgt die Variation der Ergebnisse innerhalb dieser kleinen Gruppen für eine Verbreiterung des Konfidenzintervalls.

Zwar ist dies eine monozentrische Studie mit standardisierten und vergleichbaren Kriterien doch hängt die Genauigkeit echokardiographischer Untersuchungen von der Erfahrung des Untersuchers ab. In dieser Studie lässt sich keine Aussage über die Anzahl der unterschiedlichen Untersucher machen, die die Befunde der echokardiographischen Untersuchungen erstellten. Da die Befunde aus einem Zeitraum von zehn Jahren gesammelt wurden, lässt sich vermuten, dass zahlreiche Untersucher beteiligt waren.

Im Vergleich zu anderen Studien wurden in diese Studie sämtliche Schlaganfälle eingeschlossen und nicht nur Schlaganfälle mit ungeklärter Ursache nach Standarddiagnostik. Außerdem wurde die TEE nur dann als relevant für den Patienten bewertet, wenn sich eine direkte Therapieumstellung daraus ergab. Mögliche langfristige Vorteile, die sich aus der Kenntnis bestimmter TEE-Befunde für den Patienten ergeben könnten, die aber keine direkte Therapieumstellung nach sich zogen, wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurde die transösophageale Herzultraschall- Diagnostik von Schlaganfallpatienten nach Auffälligkeiten und ihrer Relevanz für die weiterführende Therapie der Patienten untersucht. Die Studie wurde in zwei Testreihen aufgeteilt. Zunächst wurden die 992 eingeschlossenen Patienten nach dem Vorliegen von potentiellen kardialen Emboliequellen mit hohem Risiko für ischämische Ereignisse in ihrer TEE selektioniert. Dadurch bildete sich die Gruppe der Patienten, bei denen eine Hochrisiko-Emboliequelle in der TEE gefunden wurde (= Gruppe *HER*; n = 252) und die Gruppe der Patienten mit unauffälliger TEE oder mit Nachweis von Niedrigrisiko-Emboliequellen (= Gruppe *LER*; n = 740). Beide Gruppen wurden auf Unterschiede in der Ausprägung verschiedener Patientenmerkmale untersucht. Es ergab sich eine signifikante Differenz im Alter der Patienten. Der Altersdurchschnitt der Patienten aus Gruppe *HER* lag elf Jahre über dem der Patienten aus Gruppe *LER* (p-Wert < 0,001).

Außerdem konnten signifikante Unterschiede in der Ausprägung von kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Durch das Vorliegen von mindestens einem positiven kardiovaskulären Risikofaktor verdoppelte sich die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer Hochrisiko-Emboliequelle (OR = 2,17; p-Wert = 0,002).

In der Untersuchung der Vorerkrankungen der Patienten konnte festgestellt werden, dass Patienten mit bekannter KHK, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz oder mit vorangegangenen Herzinfarkt eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer potentiellen kardialen Emboliequelle mit hohem Risiko in der TEE aufwiesen. Durch das Vorliegen mindestens einer kardialen Vorerkrankung stieg die Wahrscheinlichkeit für eine auffällige TEE um den Faktor 3,55 (p-Wert < 0,001). Zudem verdoppelte sich die Wahrscheinlichkeit für das Auffinden einer Hochrisiko-Emboliequelle in der TEE bei einem Rezidivschlaganfall (OR = 2,17; p-Wert < 0,001).

Da der Nachweis einer potentiellen Emboliequelle nicht in allen Fällen zu einer Veränderung des Therapieregimes führt, wurde eine zweite Testreihe aufgestellt, um die Relevanz einer transösophagealen Untersuchung auf die weiterführende Therapie der Patienten zu untersuchen. Das Gesamtkollektiv (n = 992) wurde erneut in zwei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe *TDTC* bildeten Patienten, bei denen die TEE als

ausschlaggebende Diagnostik für eine Umstellung der Therapie angegeben wurde ( $n = 91$ ). Diese wurden mit den Patienten verglichen, bei denen keine Therapieveränderung vorgenommen wurde, die als Sekundärprophylaxe ASS erhielten oder bei denen eine andere Diagnostik als die TEE relevant für eine Therapieumstellung war (= Gruppe *nTDTC*;  $n = 901$ ). Die Gruppe *TDTC* stellt demnach Patienten dar, die eindeutig durch die TEE-Diagnostik profitierten. Ziel war es, im Vergleich der beiden Gruppen signifikante Unterschiede in der Ausprägung verschiedener Merkmale zu finden. Diese könnten zukünftig als Kriterien in der Indikationsstellung für die TEE bei Schlaganfallpatienten genutzt werden. Die TEE könnte dann gezielter eingesetzt werden. Außer einem signifikant höheren Anteil von Patienten mit Herzinsuffizienz in der Gruppe *TDTC* konnten in der Gegenüberstellung der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung von Alter, Risikofaktoren oder anderen Vorerkrankungen gefunden werden. Es verringerte sich sogar die Wahrscheinlichkeit für eine therapiemodifizierende TEE beim Vorliegen von mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor ( $OR = 0,56$ ;  $p\text{-Wert} = 0,031$ ).

In der vorliegenden Studie zeigte sich die TEE der TTE deutlich überlegen in der Diagnostik potentieller kardialer Emboliequellen. Allerdings führte sie nur bei einem kleinen Anteil der Patienten (9 %) zu einer Veränderung der Sekundärprophylaxe. Dies ist vor allem auf die bisher nicht eindeutigen therapeutischen Konsequenzen vieler echokardiographischer Befunde, auch der sogenannten Hochrisiko-Emboliequellen, zurückzuführen. Daher ist die Entscheidung zur Therapieumstellung bei Patienten mit pathologischem kardialen Befund häufig von der subjektiven Einschätzung des Untersuchers abhängig. Künftige Studien sollten primär die optimalen therapeutischen Maßnahmen bei bestimmten kardialen Befunden von Schlaganfallpatienten ermitteln, sodass nachfolgend die therapeutische Relevanz der TEE erneut evaluiert werden kann.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Kolominsky-Rabas, PL, Heuschmann, PU, Marschall, D, Emmert, M, Baltzer, N, Neundorfer, B, Schoffski, O, Krobot, KJ: Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke*, 37: 1179-1183, 2006.
2. Robert-Koch-Institut: Allgemeines zu Schlaganfall. Robert Koch Institut, 2012.
3. Bronnum-Hansen, H, Davidsen, M, Thorvaldsen, P, Danish, MSG: Long-term survival and causes of death after stroke. *Stroke*, 32: 2131-2136, 2001.
4. Hennerici, MG, Kern, R: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017 pp AWMF-Registernummer: 030/117.
5. Rundek, T, Sacco, RL: Risk factor management to prevent first stroke. *Neurol Clin*, 26: 1007-1045, ix, 2008.
6. Boysen, G, Truelsen, T: Prevention of recurrent stroke. *Neurol Sci*, 21: 67-72, 2000.
7. Mohan, KM, Wolfe, CD, Rudd, AG, Heuschmann, PU, Kolominsky-Rabas, PL, Grieve, AP: Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 42: 1489-1494, 2011.
8. Stahmeyer, JT, Stubenrauch, S, Geyer, S, Weissenborn, K, Eberhard, S: The Frequency and Timing of Recurrent Stroke. *Dtsch Arztebl Int*, 116: 711-717, 2019.
9. Kolominsky-Rabas, PL, Weber, M, Gefeller, O, Neundoerfer, B, Heuschmann, PU: Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*, 32: 2735-2740, 2001.
10. Grau, AJ, Eicke, M, Biegler, MK, Faldum, A, Bamberg, C, Haass, A, Hardt, R, Hufschmidt, A, Lowitzsch, K, Marx, J, Schmitt, E, Schoenemann, H, von Arnim, W, Weiss, H, Dienlin, S: Quality monitoring of acute stroke care in Rhineland-Palatinate, Germany, 2001-2006. *Stroke*, 41: 1495-1500, 2010.
11. Nimptsch, U, Mansky, T: Trends in acute inpatient stroke care in Germany--an observational study using administrative hospital data from 2005-2010. *Dtsch Arztebl Int*, 109: 885-892, 2012.
12. Busch, M, Schienkiewitz, A, Nowossadeck, E, Gößwald, A: Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, 2013.
13. Rucker, V, Wiedmann, S, O'Flaherty, M, Busch, MA, Heuschmann, PU: Decline in Regional Trends in Mortality of Stroke Subtypes in Germany From 1998 to 2015. *Stroke*, 49: 2577-2583, 2018.
14. Lawes, CM, Bennett, DA, Feigin, VL, Rodgers, A: Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*, 35: 1024, 2004.
15. Neal, B, MacMahon, S, Chapman, N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists, C: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*, 356: 1955-1964, 2000.
16. Paul, SL, Thrift, AG, Donnan, GA: Smoking as a crucial independent determinant of stroke. *Tob Induc Dis*, 2: 67-80, 2004.

17. Jacobs, E, Rathmann, W: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019 der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetes DE-Deutsche Diabetes-Hilfe. Berlin, Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE- Deutsche Diabetes-Hilfe, 2019 pp 9-10.
18. Busch, MA, Schienkiewitz, A, Nowossadeck, E, Gosswald, A: [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56: 656-660, 2013.
19. Strandberg, M, Marttila, RJ, Helenius, H, Hartiala, J: Transoesophageal echocardiography should be considered in patients with ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Clin Physiol Funct Imaging*, 28: 156-160, 2008.
20. Harloff, A, Handke, M, Reinhard, M, Geibel, A, Hetzel, A: Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503 patients with ischemic stroke. *Stroke*, 37: 859-864, 2006.
21. Reynolds, HR, Tunick, PA, Kronzon, I: Role of transesophageal echocardiography in the evaluation of patients with stroke. *Curr Opin Cardiol*, 18: 340-345, 2003.
22. Dißmann, R, Völler, H: Echokardiographie bei Patienten mit zerebraler Ischämie. *Dtsch Arztebl Int*, 98: 1054-1058, 2001.
23. Flachskampf, FA: Transösophageale Echokardiografie. In: *Kursbuch Echokardiografie*. 6. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart, Thieme, 2017, pp 277-279.
24. Strandberg, M, Marttila, RJ, Helenius, H, Hartiala, J: Transoesophageal echocardiography in selecting patients for anticoagulation after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73: 29-33, 2002.
25. Schuler, A, Reuss, J, Delorme, S, Hagendorff, A, Giesel, F: Kosten von Ultraschalluntersuchungen im Krankenhaus-das Modell einer Deckungsbeitragsrechnung. *Ultraschall in der Medizin*, 31: 379-386, 2010.
26. Hilberath, JN, Oakes, DA, Shernan, SK, Bulwer, BE, D'Ambra, MN, Eltzschig, HK: Safety of transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 23: 1115-1127; quiz 1220-1111, 2010.
27. Flachskampf, FA: Transösophageale Echokardiographie. In: *Praxis der Echokardiographie*. 2. komplett überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart, Thieme, 2007, pp 39-40.
28. Gehring, J, Klein, G: Dokumentierte Patientenaufklärung: Ultraschall Untersuchung des Herzens über die Speiseröhre. *Dokumentierte Patientenaufklärung*. Erlangen, Thieme Compliance GmbH, 2020.
29. Pepi, M, Evangelista, A, Nihoyannopoulos, P, Flachskampf, FA, Athanassopoulos, G, Colonna, P, Habib, G, Ringelstein, EB, Sicari, R, Zamorano, JL, Sitges, M, Caso, P, European Association of, E: Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*, 11: 461-476, 2010.
30. Deutsche-Schlaganfall-Gesellschaft, Deutsche-Gesellschaft-für-Neurologie: S3-Leitlinie-Teil 1: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämie Attacke. 2015 pp AWMF-Register-Nr. 030/133.
31. Esenwa, C, Gutierrez, J: Secondary stroke prevention: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag*, 11: 437-450, 2015.

32. de Bruijn, SF, Agema, WR, Lammers, GJ, van der Wall, EE, Wolterbeek, R, Holman, ER, Bollen, EL, Bax, JJ: Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke*, 37: 2531-2534, 2006.
33. Ward, RP, Don, CW, Furlong, KT, Lang, RM: Predictors of long-term mortality in patients with ischemic stroke referred for transesophageal echocardiography. *Stroke*, 37: 204-208, 2006.
34. Trevelyan, J, Steeds, RP: Comparison of transthoracic echocardiography with harmonic imaging with transoesophageal echocardiography for the diagnosis of patent foramen ovale. *Postgrad Med J*, 82: 613-614, 2006.
35. Clarke, NR, Timperley, J, Kelion, AD, Banning, AP: Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging with Valsalva manoeuvre for the detection of right to left shunts. *Eur J Echocardiogr*, 5: 176-181, 2004.
36. Becker, D, Strobel, D, Hahn, EG: [Tissue harmonic imaging and contrast harmonic imaging. Improving the diagnosis of liver metastasis?]. *Internist (Berl)*, 41: 17-23, 2000.
37. Katsanos, AH, Bhole, R, Frogoudaki, A, Giannopoulos, S, Goyal, N, Vrettou, AR, Ikonomidis, I, Paraskevaidis, I, Pappas, K, Parissis, J, Kyritsis, AP, Alexandrov, AW, Triantafyllou, N, Malkoff, MD, Voumvourakis, K, Alexandrov, AV, Tsivgoulis, G: The value of transesophageal echocardiography for embolic strokes of undetermined source. *Neurology*, 87: 988-995, 2016.
38. Katsanos, AH, Spence, JD, Bogiatzi, C, Parissis, J, Giannopoulos, S, Frogoudaki, A, Safouris, A, Voumvourakis, K, Tsivgoulis, G: Recurrent stroke and patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 45: 3352-3359, 2014.
39. Diener, HC, Grau, A, Baldus, S: S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale. *S2e-Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2018 pp AWMF-Registernummer: 030/142.
40. Kernan, WN, Ovbiagele, B, Black, HR, Bravata, DM, Chimowitz, MI, Ezekowitz, MD, Fang, MC, Fisher, M, Furie, KL, Heck, DV, Johnston, SC, Kasner, SE, Kittner, SJ, Mitchell, PH, Rich, MW, Richardson, D, Schwamm, LH, Wilson, JA, American Heart Association Stroke Council, CoC, Stroke Nursing, CoCC, Council on Peripheral Vascular, D: 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: 2160-2236, 2014.
41. Carroll, JD, Saver, JL, Thaler, DE, Smalling, RW, Berry, S, MacDonald, LA, Marks, DS, Tirschwell, DL, Investigators, R: Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*, 368: 1092-1100, 2013.
42. Furlan, AJ, Reisman, M, Massaro, J, Mauri, L, Adams, H, Albers, GW, Felberg, R, Herrmann, H, Kar, S, Landzberg, M, Raizner, A, Wechsler, L, Investigators, CI: Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*, 366: 991-999, 2012.
43. Whitlock, RP, Sun, JC, Fremes, SE, Rubens, FD, Teoh, KH: Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141: e576S-e600S, 2012.
44. Di Tullio, MR, Russo, C, Jin, Z, Sacco, RL, Mohr, JP, Homma, S, Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study, I: Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation*, 119: 2376-2382, 2009.

45. Amarenco, P, Davis, S, Jones, EF, Cohen, AA, Heiss, WD, Kaste, M, Laouenan, C, Young, D, Macleod, M, Donnan, GA, Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial, I: Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke*, 45: 1248-1257, 2014.
46. Tunick, PA, Nayar, AC, Goodkin, GM, Mirchandani, S, Francescone, S, Rosenzweig, BP, Freedberg, RS, Katz, ES, Applebaum, RM, Kronzon, I, Group, NYUA: Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol*, 90: 1320-1325, 2002.
47. Leung, DY, Black, IW, Cranney, GB, Hopkins, AP, Walsh, WF: Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 24: 755-762, 1994.
48. Young, KC, Benesch, CG: Transesophageal echocardiography screening in subjects with a first cerebrovascular ischemic event. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 20: 503-509, 2011.
49. Marino, B, Jaiswal, A, Goldbarg, S, Bernardini, GL, Kerwin, T: Impact of transesophageal echocardiography on clinical management of patients over age 50 with cryptogenic stroke and normal transthoracic echocardiogram. *J Hosp Med*, 11: 95-98, 2016.
50. Nishimura, RA, Otto, CM, Bonow, RO, Carabello, BA, Erwin, JP, 3rd, Guyton, RA, O'Gara, PT, Ruiz, CE, Skubas, NJ, Sorajja, P, Sundt, TM, 3rd, Thomas, JD, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice, G: 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 63: e57-185, 2014.
51. Cao, GF, Liu, W, Bi, Q: Stroke in Patients with Infective Endocarditis: A 15-Year Single-Center Cohort Study. *Eur Neurol*, 80: 171-178, 2018.
52. Thuny, F, Di Salvo, G, Belliard, O, Avierinos, JF, Pergola, V, Rosenberg, V, Casalta, JP, Gouvenet, J, Derumeaux, G, Iarussi, D, Ambrosi, P, Calabro, R, Riberi, A, Collart, F, Metras, D, Lepidi, H, Raoult, D, Harle, JR, Weiller, PJ, Cohen, A, Habib, G: Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*, 112: 69-75, 2005.
53. Rettig, TC, Bouma, BJ, van den Brink, RB: Influence of transoesophageal echocardiography on therapy and prognosis in young patients with TIA or ischaemic stroke. *Neth Heart J*, 17: 373-377, 2009.
54. Tatani, SB, Fukujima, MM, Lima, JA, Ferreira, LD, Ghefter, CG, Prado, GF, Babayan, Z, Azevedo, LA: Clinical impact of transesophageal echocardiography in patients with stroke without clinical evidence of cardiovascular sources of emboli. *Arq Bras Cardiol*, 76: 453-461, 2001.
55. Adams, HP, Jr., Bendixen, BH, Kappelle, LJ, Biller, J, Love, BB, Gordon, DL, Marsh, EE, 3rd: 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, 1993.
56. Amarenco, P, Bogousslavsky, J, Caplan, LR, Donnan, GA, Wolf, ME, Hennerici, MG: The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*, 36: 1-5, 2013.
57. Galougahi, KK, Stewart, T, Choong, CY, Storey, CE, Yates, M, Tofler, GH: The utility of transoesophageal echocardiography to determine management in suspected embolic stroke. *Intern Med J*, 40: 813-818, 2010.

58. Menon, BK, Coulter, JI, Bal, S, Godzwon, C, Weeks, S, Hutchison, S, Hill, MD, Coutts, SB: Acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack and the need for inpatient echocardiography. *Postgrad Med J*, 90: 434-438, 2014.
59. Katsanos, AH, Giannopoulos, S, Frogoudaki, A, Vrettou, AR, Ikonomidis, I, Paraskevaidis, I, Zompola, C, Vadikolias, K, Boviatsis, E, Parissis, J, Voumvourakis, K, Kyritsis, AP, Tsivgoulis, G: The diagnostic yield of transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischaemia: a meta-analysis. *Eur J Neurol*, 23: 569-579, 2016.
60. McGrath, ER, Paikin, JS, Motlagh, B, Salehian, O, Kapral, MK, O'Donnell, MJ: Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic ischemic stroke: a systematic review. *Am Heart J*, 168: 706-712, 2014.
61. Katsanos, AH, Patsouras, D, Tsivgoulis, G, Kosmidou, M, Katsanos, KH, Kyritsis, AP, Giannopoulos, S: The value of transesophageal echocardiography in the investigation and management of cryptogenic cerebral ischemia: a single-center experience. *Neurol Sci*, 37: 629-632, 2016.
62. Cho, HJ, Choi, HY, Kim, YD, Nam, HS, Han, SW, Ha, JW, Chung, NS, Heo, JH: Transoesophageal echocardiography in patients with acute stroke with sinus rhythm and no cardiac disease history. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81: 412-415, 2010.
63. Knight-Greenfield, A, Nario, JJQ, Gupta, A: Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. *Radiol Clin North Am*, 57: 1093-1108, 2019.
64. Chung, JW, Park, SH, Kim, N, Kim, WJ, Park, JH, Ko, Y, Yang, MH, Jang, MS, Han, MK, Jung, C, Kim, JH, Oh, CW, Bae, HJ: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc*, 3, 2014.
65. Kolominsky-Rabas, PL, Sarti, C, Heuschmann, PU, Graf, C, Siemonsen, S, Neundoerfer, B, Katalinic, A, Lang, E, Gassmann, KG, von Stockert, TR: A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke*, 29: 2501-2506, 1998.
66. Warner, MF, Momah, KI: Routine transesophageal echocardiography for cerebral ischemia. Is it really necessary? *Arch Intern Med*, 156: 1719-1723, 1996.
67. Dawn, B, Hasnie, AM, Calzada, N, Longaker, RA, Stoddard, MF: Transesophageal echocardiography impacts management and evaluation of patients with stroke, transient ischemic attack, or peripheral embolism. *Echocardiography*, 23: 202-207, 2006.

## 7 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname:	Janinhoff, Nora Sophie
Geburtsdatum:	16. August 1994
Geburtsort:	Essen
Familienstand:	ledig
Vater:	Karl-Heinz Möllers
Mutter:	Dr. med. Monika Janinhoff

### SCHULISCHER WERDEGANG

2004 – 2013	Goethe-Gymnasium, Essen
06/2013	Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2013/14	Beginn des Medizinstudiums an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
09/2015	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
10/2018	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
12/2019	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

## 8 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Marc Fatar danke ich für die Entwicklung der Thematik und die Möglichkeit einer Promotion im Fachbereich der Neurologie sowie für die persönliche Betreuung.

Ebenso danke ich Herrn PD Dr. Dirk Lossnitzer, welcher mir den Zugriff zu den kardiologischen Datenbanken ermöglichte.

Frau Dr. Anne Ebert danke ich für die ausführliche Beratung und Unterstützung in der statistischen Auswertung meiner Arbeit.

Zuletzt danke ich meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Freund, die mir jederzeit Rückhalt geben und stets an meiner Seite stehen.