

Aus der Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Nachweis kardioaortaler Ursachen eines bis dato
kryptogenen ischämischen Schlaganfalls mittels
kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie –
Ergebnisse einer prospektiven Studie**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Luise Gräfin zu Bentheim-Tecklenburg-Rheda
aus Berlin

Datum der Promotion: 22.09.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Zusammenfassung	5
English Abstract.....	7
1. Einführung	9
1.1. Definition des Schlaganfalls	9
1.2. Epidemiologie des Schlaganfalls	10
1.3. Pathogenese und Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls	10
1.4. Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls.....	11
1.5. Empfohlene kardiale Diagnostik nach (akutem) ischämischem Schlaganfall – Schwerpunkt Echokardiographie	14
1.6. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie.....	15
1.7. Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls und Schlaganfallprävention.....	17
1.8. Zielsetzung der Arbeit	17
2. Methodik	19
2.1. Studiendesign	19
2.2. Studienablauf	21
2.3. Echokardiographie	23
2.4. Kardiovaskuläre und zerebrale Magnetresonanztomographie	25
2.5. Telefonische Nachbefragung nach drei Monaten.....	27
2.6. Statistische Analyse	27
3. Ergebnisse.....	29
3.1. Studienpopulation	29
3.2. Praktikabilität der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie	30
3.3. Praktikabilität der Echokardiographie.....	31
3.4. Ätiologische Zuordnung des Index-Schlaganfalls anhand der stationären Routinediagnostik	32

3.5. Darstellung und Vergleich der Befundergebnisse der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie und der Echokardiographie.....	33
3.5.1. Kardiale Thromben	33
3.5.2. Kardialer Rechts-Links-Shunt.....	33
3.5.3. Endokarditis.....	34
3.5.4. Kardiale Ejektionsfraktion	35
3.5.5. Kardiale Wandbewegungsstörung.....	36
3.5.6. Late-Gadolinium-Enhancement.....	37
3.5.6. Aortale Pathologie	40
3.6. Primärer Studienendpunkt – Diagnostische Wertigkeit der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie im Vergleich zur Echokardiographie	41
3.7. Sekundärer Studienendpunkt – Ätiologie des bis dato kryptogenen Index-Schlaganfalls gemäß kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie.....	43
3.8. Telefonische Nachbefragung nach drei Monaten.....	45
4. Diskussion	48
5. Schlussfolgerung	56
6. Anhang	57
7. Literaturverzeichnis	65
8. Eidesstattliche Versicherung	75
9. Eigener Arbeitsaufwand.....	76
10. Lebenslauf	77
11. Danksagung	78

Abkürzungsverzeichnis

BI	Barthel-Index
CaMRISS	<i>Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Ischemic Stroke Study</i>
CBF	Campus Benjamin Franklin
CRF	<i>Case Report File</i>
CT	Computertomografie
CSB	Centrum für Schlaganfallforschung Berlin
EKG	Elektrokardiogramm
IQR	<i>Interquartile Range</i>
MRA	Magnetresoanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
mRS	modifizierte Ranking-Skala
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
rt-PA	rekombinanter Gewebsplasminogen-Aktivator
SSFP	<i>Steady-State-Free-Precession</i>
SSS-TOAST	<i>Stop Stroke Study - Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TIA	Transiente ischämische Attacke
TOAST	<i>Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TOE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TWIST	<i>Time resolved angiography with interleaved stochastic trajectories</i>

Zusammenfassung

Hintergrund: Der Schlaganfall zählt nicht nur zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland, sondern auch zu der häufigsten Ursache einer lebenslangen Pflegebedürftigkeit bzw. Behinderung im Erwachsenenalter. Um anhand einer optimalen Sekundärprävention das Schlaganfallrezidiv-Risiko zu reduzieren, muss die Schlaganfallätiologie frühzeitig geklärt werden. Trotz standardisierter stationärer Routinediagnostik kann bei etwa 25% aller Patienten die Schlaganfallätiologie nicht spezifiziert werden. Einem Großteil dieser „kryptogenen“ Schlaganfälle scheint eine undetektierte kardioaortale Emboliequelle zugrunde zu liegen. Als Goldstandard zur Detektion einer kardioaortalen Emboliequellen gelten die transthorakale und die transösophageale Echokardiographie (TTE/TOE). Besonders die TOE findet aufgrund der vergleichsweise aufwendigen prozeduralen und personellen Voraussetzungen in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls kaum Verwendung. Deshalb erscheint es erstrebenswert, alternative Untersuchungsmethoden zur Identifizierung von kardioaortalen Emboliequellen zu etablieren. Ziel dieser Promotionsarbeit war es – anhand der Ergebnissen der prospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie „*Cardiac MRI in Ischemic Stroke Study*“ (CaMRISS) des Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB) der Charité - Universitätsmedizin Berlin – herauszufinden, ob die diagnostische Aussagekraft der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (MRT) gleichwertig mit der der Echokardiographie ist.

Methodik: Vom 01.01.2011 bis zum 31.10.2013 wurden 103 Patienten mit akutem ischämischem – bei Studieneinschluss als kryptogen eingestuftem – Schlaganfall in die CaMRISS Studie eingeschlossen, welche zusätzlich zur stationären Regelversorgung (Echokardiographie inbegriffen) eine kardiovaskuläre MRT erhielten. Die Übereinstimmung der Patienten-spezifischen Befunde der Echokardiographie und der kardiovaskulären MRT stellte den primären Endpunkt dar. Die primäre Hypothese einer sehr hohen Übereinstimmung der Befunde sollte geprüft werden. Der sekundäre Studienendpunkt war die Reduktion der anhand der Routinediagnostik als kryptogen klassifizierten Schlaganfälle durch den additiven Einsatz der kardiovaskulären MRT-Untersuchung. Die Sekundärhypothese ging von einer 20%igen Reduktion kryptogener Schlaganfälle aus.

Ergebnisse: Bei 101 (98,1%) der 103 Studienpatienten [medianes Alter 63 Jahre (IQR 53-72); 24% weiblich] wurde sowohl eine kardiovaskuläre MRT als auch eine TOE

durchgeführt. 89 (87,3%) Studienpatienten komplettierten während des Krankenhausaufenthalts die kardiovaskuläre MRT-Untersuchung. Die Ergebnisse von Echokardiographie und kardiovaskulärer MRT waren bei 80 (86,0%) der 93 Studienpatienten ($\kappa = 0,240$), welche nach der stationären Routinediagnostik als kryptogen klassifiziert worden waren, identisch. Bei neun (9,7%) dieser 93 Studienpatienten konnte eine potentielle kardioaortale Emboliequelle anhand der kardiovaskulären MRT detektiert werden. Bei jedem achten Studienpatienten mit anamnestisch unbekannter koronarer Herzerkrankung konnte mittels der kardiovaskulären MRT ein bereits stattgehabter Myokardinfarkt nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der CaMRISS Studie zeigen, trotz der nicht zutreffenden Primär- und Sekundärhypothese, dass die kardiovaskuläre MRT eine in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls durchaus praktikable Methode zur Detektion kardioaortaler Emboliequellen ist. Die kardiovaskuläre MRT stellt zudem eine diagnostische Ergänzung zum echokardiographischen Goldstandard dar.

English Abstract

Background: Stroke is not only a leading cause of mortality in Germany, but also of lifetime morbidity and disability in adulthood. Since stroke is often followed by recurrent stroke, secondary stroke prevention is vital. Early clarification of the etiology is therefore crucial. However, despite standardized routine diagnostic procedures, about 25% of ischemic strokes are classified as undetermined etiology (“cryptogenic stroke”). Current studies assume that many cryptogenic strokes are caused by an undetected cardioaortic source of embolism. The gold standard for detecting cardioaortic sources of embolism is the transthoracic and transesophageal echocardiography (TTE/TEE). Complex requirements limit the availability of TEE, in particular, in daily clinical practice. Consequently, alternative tools are needed to detect cardioaortic sources of embolism in patients with acute ischemic stroke. This thesis sought primarily to determine whether cardiovascular magnetic resonance imaging (MRI) is of comparable diagnostic value to echocardiography. It is based on the results of the prospective single-centre observational “*Cardiac MRI in Ischemic Stroke Study*” (CaMRISS) by the Center for Stroke Research Berlin at the Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Methods/Design: CaMRISS registered 103 patients with acute ischemic – classified as cryptogenic upon registration – stroke (01/2011-10/2013). In addition to the standard diagnostic work-up (including echocardiography), cardiovascular MRI was performed. The primary endpoint was the agreement between the patient-specific echocardiography and cardiovascular MRI results. The primary hypothesis was that the results would show a very high degree of agreement. The secondary endpoint was the reduction in strokes classified as cryptogenic based on routine diagnostic procedures, due to the addition of cardiovascular MRI. The secondary hypothesis assumed a 20% reduction in cryptogenic strokes.

Results: Overall, 101 (98.1%) of 103 acute ischemic stroke patients [median age: 63 years (IQR 53-72), 24.3% female] underwent cardiovascular MRI and TEE. 89 (87.3%) patients completed the cardiovascular MRI. The cardiovascular MRI and echocardiography findings were equivalent for 80 (86.0%) of the 93 patients classified with cryptogenic stroke according to routine diagnostic work-up, a degree of agreement of $\kappa = 0.240$. In nine (9.7%) of these 93 patients, cardiovascular MRI detected a potential cardioaortic source of embolism. In every eighth patient with cryptogenic stroke and no

history of coronary heart disease, cardiovascular MRI detected a “silent” unknown myocardial infarct via late gadolinium enhancement.

Conclusion: Although the hypotheses proved inaccurate, the CaMRISS results demonstrate that cardiovascular MRI is a practicable, effective technique to detect cardioaortic sources of embolism in patients with acute ischemic stroke. Moreover, cardiovascular MRI constitutes a diagnostic supplement to echocardiography.

1. Einführung

1.1. Definition des Schlaganfalls

Gemäß der World Health Organization ist der Schlaganfall als ein plötzlich einsetzendes neurologisches Defizit definiert, welches länger als 24 Stunden anhält und durch einen Gefäßverschluss oder eine Blutung verursacht wird (1). Sollten die klinischen Symptome binnen 24 Stunden komplett rückläufig sein, wird in der klinischen Praxis eine transiente ischämische Attacke (TIA) abgegrenzt (2). Anhand der zerebralen Magnetresonanztomographie (MRT) konnte jedoch gezeigt werden, dass auch bei einem substanziellen Teil der Patienten, die gemäß klinischer Definition als TIA einzustufen sind, eine nachweisbare zerebrale Ischämie vorliegt (3).

Mögliche Symptome eines Schlaganfalls sind mannigfaltig und können bspw. eine (zumeist einseitige) Schwäche und/oder Sensibilitätsstörung im Bereich der Extremitäten, eine Sprach- oder Sprechstörung sowie eine Sehstörung umfassen (4). In 85% der Fälle liegt einem Schlaganfall eine zerebrale Ischämie zugrunde, bedingt durch eine Verengung oder einen Verschluss eines hirnersorgenden Gefäßes oder mehrerer hirnersorgender Gefäße. Ca. 10% aller Schlaganfälle basieren auf einer intrazerebralen Blutung und 5% auf einer Blutung in den Subarachnoidalraum (5).

Die zerebrale Bildgebung mittels MRT oder Computertomographie (CT) ist bei einem Verdacht auf einen Schlaganfall von immenser Bedeutung, da nur auf diese Weise zwischen einem ischämischen Schlaganfall und einer intrazerebralen bzw. subarachnoidalen Blutung unterschieden werden kann. Als Goldstandard der Schlaganfalldiagnostik ist die zerebrale MRT anzusehen, anhand derer in der Akutphase nicht nur eine intrazerebrale Blutung ausgeschlossen bzw. gesichert werden kann, sondern auch der definitive Nachweis einer zerebralen Ischämie gelingt und auch ohne Kontrastmittel-Gabe eine Aussage über den intrakraniellen Gefäßstatus getroffen werden kann. Darüber hinaus ist durch eine Kontrastmittelgabe die Darstellung einer Perfusionsstörung möglich (6). Wesentliche Nachteile der CT sind die Strahlenexposition und die fehlende native Darstellung der von der zerebralen Ischämie betroffenen Hirnareale innerhalb der ersten Stunden nach Symptombeginn (7).

1.2. Epidemiologie des Schlaganfalls

Der Schlaganfall gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Allein in Deutschland treten etwa 262 000 Schlaganfälle pro Jahr auf. Insgesamt steht der Schlaganfall an 4. Stelle der häufigsten Todesursachen in Deutschland nach kardialen Erkrankungen, malignen Tumoren und Krankheiten des Atmungssystems (8) und gilt als die häufigste Ursache einer lebenslangen Pflegebedürftigkeit oder Behinderung im Erwachsenenalter (9, 10).

Insbesondere in den Industrienationen wird aufgrund der aktuellen demographischen Entwicklung die sozioökonomische Bedeutung des Schlaganfalls weiterhin zunehmen, da dessen Inzidenz mit zunehmendem Patientenalter ansteigt. Nach Schätzungen der World Health Organization werden im Jahr 2025 allein in Europa etwa 1,5 Millionen Schlaganfälle auftreten; im Jahr 2000 waren es hingegen 1,1 Millionen (11). Unverändert stellen die Ausgaben für die Akutbehandlung und Rehabilitation des Schlaganfalls seit Jahren einen beträchtlichen Teil der Kosten des Gesundheitswesens in Deutschland dar (12).

1.3. Pathogenese und Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls

Durch den Verschluss einer hirnversorgenden Arterie kommt es zu einer Durchblutungsminde­rung in dem von dieser Arterie versorgten Hirnareal. Wird eine regionale Flussminderung der physiologischen Flussgeschwindigkeit von <20% erreicht, kann der Energiestoffwechsel der betroffenen Nerven- und Gliazellen nicht mehr gewährleistet werden, da Sauerstoff, dem Energielieferant der Na^+/K^+ -Ionenkanäle der Zellmembran, zur Herstellung von Adenosin­triphosphat fehlt. Dadurch kommt es zu einem Versagen der Na^+/K^+ -Ionenkanäle und das Membranpotenzial kann nicht mehr aufrecht gehalten werden. Dies hat einen unkontrollierten Einstrom von extrazellulärem Wasser in den intrazellulären Raum zur Folge. Konsekutiv kommt es zu einem zytotoxischen Ödem und einem irreversiblen Schaden der Gehirnzellen (13, 14). Binnen weniger Minuten bildet sich durch das Absterben von Neuronen der so genannte „Infarktkern“. Das den irreversiblen geschädigten Infarktkern umgebende Hirngewebe, dessen Durchblutung ausreicht, um den Strukturstoffwechsel, nicht jedoch den Funktionsstoffwechsel aufrecht zu halten, wird als „Penumbra“ bezeichnet (14, 15). Bei einer andauernden unzureichenden Blutversorgung kommt es jedoch auch im Bereich der Penumbra zu strukturellen Schäden, sodass die Wiederherstellung/Verbesserung der

lokalen Blutversorgung als Kernziel der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls anzusehen ist.

Ein Eckpfeiler der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls stellt dabei die so genannte „Lysetherapie“ dar, die auf der (systemischen) intravenösen oder (lokalen) intraarteriellen Gabe von rekombinantem Gewebstreptase-Aktivator (rt-PA) basiert, welcher ein genetisch hergestelltes Derivat des körpereigenen Enzyms Gewebstreptase-Aktivator darstellt, das die direkte Umwandlung von Streptase zu Streptin bewirkt, dem ersten Schritt der endogenen Fibrinolyse (16). Durch eine aktivierte Fibrinolyse soll einer Rekanalisation der verschlossenen Arterie Vorschub geleistet werden, um eine Regredienz der Schlaganfall-assoziierten Symptome zu ermöglichen. Die Lysetherapie ist derzeit in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Symptombeginn zugelassen, da bei späterer Anwendung eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für Blutungskomplikationen besteht, die dem klinischen Nutzen überwiegt. Aufgrund der assoziierten Blutungskomplikationen ist eine Lysetherapie bei Patienten mit einem per se erhöhten Blutungsrisiko nicht indiziert (17). Darüber hinaus wird gemäß Leitlinien für bestimmte Schlaganfallpatienten in der Akutphase eine additive intraarterielle mechanische Rekanalisation mittels eines Katheters empfohlen, sofern ein (distaler) Verschluss der Arteria carotis interna oder ein (proximaler) Verschluss der Arteria cerebri media besteht (18).

Nachweislich vorteilhaft für das klinische Outcome ist eine Akutbehandlung auf einer spezialisierten Station, der so genannten „Stroke-Unit“. Schwerpunkte der Therapie sind die Überwachung von Atmung und Kreislauf, der Körpertemperatur; des Blutzuckerspiegels, der Herzrhythmik sowie die Vermeidung von Infektionen und Thrombosen (19). Die frühzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure kann bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall das Risiko eines Schlaganfallrezidivs zudem signifikant reduzieren (20).

1.4. Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls

Die ätiologische Zuordnung des Schlaganfalls ist bereits in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls von immenser Bedeutung, da eine konsekutiv optimierte Sekundärprävention das Risiko eines Schlaganfallrezidivs reduzieren kann (21, 22).

Der ischämische Schlaganfall wird anhand der TOAST-Klassifikation [*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* (23)] in fünf verschiedene Ätiologien eingeteilt:

- 1) Makroangiopathie;
- 2) kardiale Embolie;
- 3) zerebrale Mikroangiopathie;
- 4) andere definierte Ursache;
- 5) ungeklärte Ätiologie („kryptogen“) oder konkurrierende Ursachen.

Diese Klassifikation wurde 2005 überarbeitet und erweitert (24). Die so genannte SSS-TOAST Klassifikation unterteilt die einzelnen Ätiologien in offensichtlich, wahrscheinlich und möglich. Zusätzlich ermöglicht die SSS-TOAST eine spezifischere Einteilung von Schlaganfällen ungeklärter Ätiologie oder konkurrierende Ursachen.

Die ätiologische Zuordnung basiert gemäß geltender Standards auf folgenden Untersuchungen:

- zerebrale CT oder MRT;
- Elektrokardiogramm (12-Kanal-EKG, EKG-Monitoring auf der Stroke Unit oder Langzeit-EKG ≥ 24 Stunden);
- transthorakale/transösophageale Echokardiographie;
- Doppler-/Duplex-Sonographie der hirnersorgenden Gefäße oder (CT- oder MRT)-Angiographie der extra- und intrakraniellen hirnersorgenden Arterien;
- Laboruntersuchungen (bspw. Blutglukose, Blutbild, Gerinnungsparameter, Elektrolyte, Nierenwerte, Leberwerte, Cholesterinwerte) (17, 25).

Von einer makroangiopathischen Genese, die etwa 21-25% aller Schlaganfälle bedingt (26, 27), ist auszugehen, wenn der zerebralen Ischämie entweder eine Gefäßstenose von mehr als 50%, ein arteriosklerotisch anmutender Verschluss vorgeschaltet ist oder eine komplexe Plaquelast in der thorakalen Aorta (≥ 4 mm und/oder ulzerierte Plaques) vorliegt. Des Weiteren sollten keine diagnostischen Hinweise auf eine kardioembolische Genese vorliegen.

Bei einem so genannten kardioembolischen Schlaganfall, der etwa 20-26% aller ischämischen Schlaganfälle bedingt (26, 27), embolisieren im Herzen gebildete Thromben in das Gehirn. Vergleichsweise häufig finden sich daher multiple zerebrale Ischämien in unterschiedlichen Gefäßregionen (28). Das Rezidiv-Risiko von Schlaganfallpatienten mit einer kardialen Emboliequelle ist vergleichsweise hoch. Das nicht-valvuläre Vorhofflimmern stellt die häufigste Ursache einer kardial bedingten

zerebralen Embolie dar (29). Zu den kardialen Risikofaktoren mit einem vergleichsweise hohen Embolie-Risiko zählen eine Herzinsuffizienz, eine Mitralklappenstenose, ein akuter Myokardinfarkt, eine infektiöse Endokarditis, ein prothetischer Herzklappenersatz und ein linksventrikulärer Thrombus (24, 30, 31). Zu den kardialen Risikofaktoren mit einem vergleichsweise geringen Embolie-Risiko zählen unter anderem eine linksventrikuläre Dysfunktion (bspw. verursacht durch einen stattgehabten Myokardinfarkt), ein persistierendes Foramen ovale, ein atriales Septumaneurysma (>10mm), ein atrialer Septumdefekt und eine Mitralklappen Verkalkung.

Von einer mikroangiopathischen Genese, die etwa 21-25% aller Schlaganfälle bedingt (26, 27), ist auszugehen, wenn die zerebrale Bildgebung eine umschriebene Läsion im Hirnstamm oder eine subkortikale Läsion mit einem Durchmesser von <1,5 cm nachweist („lakunärer Schlaganfall“). Oft weisen diese Patienten in der Anamnese eine arterielle Hypertonie oder einen Diabetes mellitus auf. Des Weiteren müssen andere Ätiologien anhand der Diagnostik ausgeschlossen worden sein.

Zu anderen definierten Ursachen, die etwa 4-5% aller Schlaganfälle bedingen (26, 27), zählen bspw. eine Vaskulitis mit zerebraler Beteiligung oder eine Dissektion einer hirnversorgenden Arterie.

Ein Schlaganfall wird als „kryptogen“ bezeichnet, wenn sich anhand einer standardisierten Routinediagnostik keine Ursache für den zerebralen Schlaganfall finden lässt oder wenn konkurrierende Ursachen nachgewiesen wurden, was jedoch bei einem deutlich geringeren Prozentsatz der Fall ist. Schätzungsweise 25-30% aller ischämischen Schlaganfälle sind nach Abschluss der stationären Diagnostik in der Akutphase kryptogen (26, 27), wobei die Angaben zur Häufigkeit kryptogener Schlaganfälle variieren, da es keine einheitliche Definition der diesbezüglichen diagnostischen Standards gibt. Eine Schlaganfallrezidiv-Rate von 3-6% pro Jahr ist jedoch anzunehmen (26). Ein relevanter Teil der initial als kryptogen klassifizierten Schlaganfälle wird offenbar durch eine kardiale Embolie bedingt (26, 32).

Unlängst wurde zudem der operationalisierte Begriff „Embolic stroke of undetermined source“ (ESUS) geprägt, welcher Schlaganfälle einschließt, die mutmaßlich durch eine kardiale oder arterio-arterielle Embolie verursacht wurden, ohne dass bei den betroffenen Patienten jedoch eine sichere Emboliequelle detektiert werden konnte (26). Die Wertigkeit einer oralen Antikoagulation im Vergleich zu Acetylsalicylsäure wird derzeit in multizentrischen Studien geprüft (22, 26).

1.5. Empfohlene kardiale Diagnostik nach (akutem) ischämischem Schlaganfall – Schwerpunkt Echokardiographie

Für Patienten mit ischämischem Schlaganfall wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (33) und der Europäischen Schlaganfallgesellschaft (34) neben der Ableitung eines 12-Kanal-Ruhe-EKGs bei stationärer Aufnahme ein kontinuierliches EKG-Monitoring auf der Stroke Unit bzw. eine Langzeit-EKG-Registrierung empfohlen, um Herzrhythmusstörungen bzw. einen Herzinfarkt zu erfassen. Die gerade veröffentlichten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfehlen nach einem ischämischen Schlaganfall zudem ein EKG-Monitoring für 72 Stunden (35).

Auch eine Ultraschalluntersuchung des Herzens (Echokardiographie) wird von den genannten Leitlinien prinzipiell empfohlen (33, 34). Neben der nicht invasiven transthorakalen Echokardiographie (TTE) findet die semi-invasive transösophageale Echokardiographie (TOE) in der klinischen Praxis Verwendung.

Die TTE ermöglicht die Beurteilung der Herzgröße, besonders des linken Atriums und Ventrikels, und die qualitative Einschätzung des rechten Atriums und Ventrikels sowie der Herzklappen und der Herzpumpfunktion. Hingegen ermöglicht ein TOE eine Darstellung des Herzens und der thorakalen Aorta ohne Artefakt bedingte Überlagerung durch Rippen oder Lungengewebe, wie es beim TTE der Fall ist. Bei der TOE lässt sich der linke Vorhof mit dem linken Herzohr (kardiale Emboliequellensuche), die Aorta ascendens, der Aortenbogen und die Aorta descendens (Aortendissektion/Aortenplaques) sowie die Mitral- und Aortenklappe darstellen (36). Die Echokardiographie (TTE/TOE) gilt deshalb aktuell als Goldstandard zur Detektion von kardialen bzw. aortalen Emboliequellen. Dennoch zeigt sich, dass die Anwendung, besonders der TOE, in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls aufgrund der aufwendigen prozeduralen und personellen Voraussetzungen (weltweit), selbst bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall, limitiert ist (37). In Deutschland wird nur bei ca. einem Viertel der Schlaganfallpatienten eine TOE durchgeführt. Auffällig ist, dass mit dem Alter die Anzahl der TOE-Untersuchungen abnimmt (38).

Eine für viele Patienten als unangenehm empfundene Begleiterscheinung der TOE ist der im Rahmen der Durchführung ausgelöste Würgereflex, der in seltenen Fällen (<1%) trotz einer diesbezüglichen Medikation zum Abbruch der Untersuchung führen kann (39). Schwere Komplikationen im Rahmen einer TOE sind mit ca. 0,2% äußerst selten. Die

schwerwiegendste Komplikation stellt die Hypopharynx- oder Ösophagusperforation dar, die in Fallserien bei 0,03-0,09% aller Patienten beschrieben wird (40). Als weitere relevante Komplikationen sind Angina-pectoris-Beschwerden (0,01%), Herzrhythmusstörungen (0,07%), Bronchospasmus (0,06%) sowie Blutungen (0,01%) anzusehen (36, 39, 41). Des Weiteren sollte das Galaktose-haltige Kontrastmittel nicht bei einer bekannten Galaktose-Unverträglichkeit verabreicht werden. Darüber hinaus können Haut-, Gewebe- oder Nervenschäden an der Injektionsstelle des intravenösen Zugangs auftreten. Im Vergleich zum TTE stellt die TOE höhere Anforderungen an die Compliance des Patienten, bedingt höhere Kosten und kann – durch die Notwendigkeit einer Nüchternheit – die stationäre Behandlungsdauer verlängern (42, 43). Eine TOE kann nicht bei Ösophagusdivertikeln, bei Strikturen oder Tumoren der Speiseröhre bzw. in der Frühphase nach einer Ösophagusvarizenblutung durchgeführt werden (44). Für eine TTE bestehen hingegen keine Kontraindikationen.

Idealerweise sollte bei allen Schlaganfallpatienten, welche eine TOE erhalten ebenfalls ein TTE durchgeführt werden, um alle relevanten Befund für eine mögliche kardiale bzw. aortale Schlaganfallursache zu detektieren (45).

1.6. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

Die kardiovaskuläre MRT ermöglicht eine Untersuchung des Herzens und der herznahen arteriellen Gefäße. Dank der Präzision und Reproduzierbarkeit eignet sich das Verfahren zur Messung von Form, Funktion und des kardialen Schlagvolumens. Da es sich bei dem Herzen um ein sich bewegendes Organ handelt, stellt die kardiovaskuläre MRT-Bildgebung eine besondere Herausforderung dar. Um möglichst Artefakt-freie Bilder zu erzeugen, werden die Aufnahmen segmentiert, das heißt die Aufnahme eines Einzelbildes wird auf mehrere Herzschläge verteilt. Dies ermöglicht ein zur Untersuchung zeitgleich laufendes EKG, wodurch mit Hilfe einer Software die R-Zacke des QRS-Komplexes detektiert wird. Aufgrund dieser Aussage kann die Aufnahme entweder zu einem bestimmten Zeitpunkt der Herzphase gestartet werden (prospektive EKG-Triggerung) oder es können nachträglich die gemessenen Daten den entsprechenden Herzphasen zugeordnet werden (retrospektive EKG-Triggerung). Eine weitere Artefakt-Quelle stellt die Atmung dar, weswegen die Aufnahmen zumeist bei angehaltenem Atem in Expiration durchgeführt werden (46).

Die kardiovaskuläre MRT stellt eine äußerst risikoarme Untersuchung dar. Sehr selten können durch die erhöhte Geräuschbelastung leichte bis mäßige Kopfschmerzen oder Ohrgeräusche (Tinnitus) auftreten, welche gewöhnlich nach der Untersuchung rasch wieder abklingen (47). Wenn eine Kontrastmittelgabe nötig ist, kann es selten zu Kontrastmittelunverträglichkeiten kommen, welche sich mit Übelkeit und Erbrechen (0,42%), Flush (0,06%) oder allergieähnlichen Hautveränderungen (0,10%) zeigen (48). Schwerwiegende Komplikationen wie eine Kontrastmittelallergie oder eine nephrogene systemische Fibrose können, wenn auch mit ca. 0,01% insgesamt sehr selten, auftreten (49, 50). Eine nephrogene systemische Fibrose kann bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz nach Gadolinium-Kontrastmittelgabe zu einer pathologischen Vermehrung des Bindegewebes führen (51). Des Weiteren sind Haut-, Gewebe- oder Nervenschäden an der Injektionsstelle des intravenösen Zugangs möglich, wie im Rahmen des TOE beschrieben.

Nicht alle Patienten können jedoch eine MRT erhalten. Absolute Kontraindikationen stellen zum Beispiel das Tragen eines nicht-MRT-fähigen Herzschrittmachers oder Defibrillators dar. Außerdem dürfen die Patienten keine sonstigen Metallimplantate, Cochlea-Implantate oder nicht-MRT-kompatible zerebrale Aneurysma-Clips besitzen (52). Darüber hinaus können Patienten mit Klaustrophobie in der Regel nicht ohne Sedierung untersucht werden. Für die kardiovaskuläre MRT stellt die Kombination aus mehrmaligem Atemanhalten und langen Akquisitionszeiten eine deutliche Limitation dar, besonders für kardiopulmonal oder kognitiv beeinträchtigte Patienten. Zusätzlich ist eine MRT-Untersuchung bei intensiv-pflichtigen oder beatmeten Patienten nur mit großem technischem Aufwand möglich. Des Weiteren ist wegen der hohen Anschaffungskosten und der personellen Anforderungen selbst in Deutschland derzeit noch keine uneingeschränkte Verfügbarkeit der MRT gewährleistet.

Heutzutage hat sich die kardiale MRT als Untersuchung der Wahl für die Detektion einer akuten Myokarditis oder einer Kardiomyopathie sowie zum Ausschluss einer bestehenden koronaren Herzerkrankungen etabliert (53, 54). Zudem ist mittels kardialer MRT der Nachweis kardialer Emboliequellen, wie bspw. eines linksatrialen oder linksventrikulären Thrombus, eines intrakardialen Tumors sowie eines Rechts-Links-Shunts möglich (52, 55, 56). Erste Erfahrungswerte zum Einsatz einer kardiovaskulären MRT-Untersuchung liegen zudem bei Schlaganfallpatienten vor, so bspw. für die Detektion eines persistierenden Foramen ovale (57, 58) oder zur Darstellung pathologischer Plaqueablagerungen im Aortenbogen (59, 60).

1.7. Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls und Schlaganfallprävention

Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren für einen Schlaganfall gehören bspw. Alter, Geschlecht, stattgehabte zerebrale Ischämie oder TIA, ethnische Zugehörigkeit und bestimmte genetische Faktoren. Zu den modifizierbaren Risikofaktoren zählen arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Übergewicht, körperliche Inaktivität oder übermäßiger Alkoholkonsum (61).

Auch die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (62, 63) weisen auf diese Faktoren hin und raten, das Gesundheitsverhalten entsprechend anzupassen, um das Risiko eines erstmaligen Schlaganfalls zu verringern (Primärprävention). Nach stattgehabtem Schlaganfall ist es von großer Bedeutung, ein Schlaganfallrezidiv durch eine entsprechende Therapie zu vermeiden (Sekundärprävention). So ist die Behandlung mit Acetylsalicylsäure bei Schlaganfallpatienten ohne nachgewiesenes Vorhofflimmern in der Sekundärprävention effektiv (20). Eine orale Antikoagulation ist hingegen bei nachgewiesenem Vorhofflimmern und einem zumindest moderaten Schlaganfallrisiko sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention der Gabe von Acetylsalicylsäure überlegen (35). Neben der Therapie der arteriellen Hypertonie, die in der Primär- und Sekundärprävention hocheffektiv ist, erweist sich eine Statingabe in der Sekundärprävention des Schlaganfalls ebenfalls als effektiv (63).

1.8. Zielsetzung der Arbeit

Der Schlaganfall betrifft allein in Deutschland jährlich mehr als eine Viertelmillion Menschen und zählt zu den häufigsten Todesursachen (8, 10). Etwa 85% aller Schlaganfälle werden durch eine zerebrale Ischämie bedingt. Neben der Akuttherapie ist die Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls von immanenter Bedeutung, da auf einen Schlaganfall häufig ein Rezidiv folgt (22). Eine möglichst frühzeitige Klärung der mutmaßlichen Schlaganfallätiologie kann anhand einer konsekutiv optimierten (medikamentösen) Therapie dazu beitragen, das (individuelle) Schlaganfallrezidiv-Risiko zu reduzieren. Trotz einer (weitestgehend) standardisierten stationären Routinediagnostik kann bei etwa 25% aller Schlaganfallpatienten in der Akutphase die Schlaganfallursache nicht eindeutig identifiziert werden (26). Als Goldstandard zur Detektion von kardialen bzw. aortalen Emboliequellen gelten die Kombination aus

transthorakaler Echokardiographie (TTE) und transösophagealer Echokardiographie (TOE). Aufgrund der aufwendigen prozeduralen und personellen Voraussetzungen findet die TOE in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls jedoch nur eingeschränkt Verwendung (37). Daher erscheint es erstrebenswert, neue diagnostische Möglichkeiten zur Detektion von kardialen bzw. aortalen Emboliequellen zu prüfen. Diese Promotionsarbeit basiert auf der Analyse der prospektiv erhobenen Daten der Beobachtungsstudie „*Cardiac MRI in Ischemic Stroke Study*“ (CaMRISS), die monozentrisch an der Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde.

Primäres Ziel der CaMRISS Studie war es herauszufinden, ob sich die kardiovaskuläre MRT zur Detektion von kardialen bzw. aortalen Emboliequelle bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall eignet. Es sollte die Primärhypothese überprüft werden, ob die diagnostische Aussagekraft der kardiovaskulären MRT in der Akutphase des Schlaganfalls gleichwertig zu der diagnostische Aussagekraft der Echokardiographie (TOE/TTE) sei. Als primärer Studienendpunkt wurde der Befundvergleich beider Untersuchungsmethoden (nach verblindeter Befunderhebung) hinsichtlich der Detektion kardialer bzw. aortaler Emboliequellen festgelegt.

Sekundäres Ziel der CaMRISS Studie war es herauszufinden, ob anhand der kardiovaskulären MRT bei 20% aller Studienpatienten (Sekundärhypothese), deren Schlaganfallursache anhand der stationären Routinediagnostik nicht geklärt werden konnte, eine kardiale bzw. aortale Emboliequelle identifiziert werden kann. Als sekundärer Endpunkt wurde die Reduktion der mittels Routinediagnostik als kryptogen klassifizierten Schlaganfälle durch den additiven Einsatz der kardiovaskulären MRT-Untersuchung definiert.

2. Methodik

2.1. Studiendesign

Die prospektive monozentrische Beobachtungsstudie „*Cardiac MRI in Ischemic Stroke Study*“ (CaMRISS) wurde in der Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin (CBF) durchgeführt. Die Ethikkommission der Charité bewilligte die Studie im Jahr 2010 (Ethikantragsnummer EA4/073/10). Vom 01.01.2011 bis zum 31.10.2013 wurden gemäß Fallzahlplanung 103 Patienten in die Studie eingeschlossen, die die in Tabelle 1 aufgeführten Ein- und die in Tabelle 2 aufgeführten Ausschlusskriterien erfüllten und nach eingehender Aufklärung einer Teilnahme an der Studie zugestimmt hatten. Die Studienteilnahme war freiwillig und sah keine Aufwandsentschädigung vor.

Tabelle 1

Einschlusskriterien der CaMRISS Studie

Einschlusskriterien

- bestehende Einwilligungsfähigkeit
 - mittels MRT gesicherter akuter ischämischer Schlaganfall
 - Symptombeginn \leq 48 Stunden bei Studieneinschluss
 - Alter \geq 18 Jahre
 - erfolgte Indikationsstellung zur Durchführung eines TOE durch die behandelnden Ärzte während des stationären Aufenthalts
 - bis dato als „kryptogen“ zu klassifizierender Schlaganfall
 - kein klinischer Hinweis auf einen akuten Myokardinfarkt
 - kein Hinweis auf einen akuten Infekt
 - Anamnese, 12-Kanal-EKG bei stationärer Aufnahme und Monitor-EKG auf der Stroke Unit bis dato ohne Hinweis auf Vorhofflimmern, Doppler-/Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien bis zum Einschluss ohne Nachweis einer hämodynamisch relevanten Stenose
-

Tabelle 2

Ausschlusskriterien der CaMRISS Studie

Ausschlusskriterien

- Kontraindikation für eine TOE
 - Kontraindikation für eine zerebrale bzw. kardiovaskuläre MRT
 - bekannte Allergie gegen Gadubutrol (Gadovist®)
 - Unfähigkeit auf Aufforderung wiederholt für einige Sekunden die Luft anzuhalten
 - Niereninsuffizienz (definiert als glomeruläre Filtrationsrate gemäß Cockcroft-Gault-Formel $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)
 - Schwangerschaft oder Laktation
 - Intubation oder nicht-invasive Beatmung
-

Die primäre und sekundäre Hypothese der CaMRISS Studie lauteten wie folgt:

Primäre Hypothese:

Bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall ist die kardiovaskuläre MRT eine praktikable und sichere Untersuchung. Die diagnostische Aussagekraft bezüglich der Detektion einer kardialen bzw. aortalen Emboliequelle ist bei einer kardiovaskulären MRT und einer Echokardiographie (TOE/TTE) gleich ($\kappa \geq 0,80$).

Sekundäre Hypothese:

Die kardiovaskuläre MRT ermöglicht (unabhängig von den Befunden der Echokardiographie) bei 20% der ohne sonstige kardiale Bildgebung als kryptogen eingestuftten Schlaganfälle eine Detektion einer kardialen bzw. aortalen Emboliequelle.

Als primärer Endpunkt wurde die Übereinstimmung der Patienten-spezifischen Befunde – hinsichtlich kardialer bzw. aortaler Emboliequellen – der Echokardiographie mit der kardiovaskulären MRT definiert. Als sekundärer Endpunkt wurde die Reduktion der anhand der Routinediagnostik als kryptogen klassifizierten Schlaganfälle durch den additiven Einsatz der kardiovaskulären MRT-Untersuchung definiert.

2.2. Studienablauf

Alle Schlaganfallpatienten erhalten am CBF stationär die folgenden Routineuntersuchungen: zerebrale Bildgebung, 12-Kanal EKG bei Aufnahme, Doppler-/Duplex-Sonografie der hirnversorgenden Gefäße, Labordiagnostik (inklusive Nieren- und Leberwerte, Entzündungswerte, Blutbild, Gerinnungsparameter, Elektrolyte, Troponin und Cholesterinwerte) und eine Monitor-basierte Überwachung (Herzrhythmus, Puls, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Körpertemperatur) auf der Stroke Unit für mindestens 24 Stunden.

Bei Einschluss in die CaMRISS Studie musste die Ätiologie des zur Aufnahme führenden Schlaganfalls bis dato ungeklärt („kryptogen“) geblieben sein. Ein ischämischer Schlaganfall musste mittels einer zerebralen MRT gesichert und vor Studieneinschluss musste eine stationäre TOE durch die behandelnden Ärzte initiiert worden sein, so dass die TOE keine Studien-spezifische Maßnahme darstellte.

Die Tabelle 3 fasst die im Rahmen der CaMRISS Studie erhobenen Basisdaten zusammen.

Tabelle 3

Erfasste Basisdaten im Rahmen der CaMRISS Studie

Demographie	Alter in Jahren, Geschlecht
Bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren	Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, kardiale Vorerkrankungen (u.a. Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern)
Vorerkrankungen	Malignom in der Anamnese, Alkoholabusus
Medikation unmittelbar vor Aufnahme	Orale Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer, Blutdrucksenker, Statine
Schweregrad des Schlaganfalls bei Aufnahme	NIHSS ¹ , mRS ² , Barthel-Index
Schlaganfall-Therapie	Thrombolyse mittels rt-PA ³

¹National Institutes of Health Stroke Scale; ²modifizierte Ranking-Skala; ³rekombinanter Gewebsplasminogen-Aktivator

Alle Studiendaten wurden nach erfolgtem Studieneinschluss prospektiv erhoben und in einem Erhebungsbogen (Case Report File = CRF) zusammengetragen (Anhang 1).

Als studienspezifische Maßnahme erhielten alle Studienpatienten eine kardiale MRT mit einer Kontrastmittel-gestützten Angiographie des Aortenbogens (im Folgenden als kardiovaskuläres MRT bezeichnet). Während des Zeitraums der Rekrutierung wurden etwa 3000 Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall am CBF behandelt. Davon erhielten etwa 600 Patienten eine TOE. Durch den Studienarzt Christian Wollboldt wurde neben dem Einschluss von Studienpatienten auch das Screening möglicher Studienpatienten detailliert dokumentiert und im Rahmen seiner Masterarbeit aufgearbeitet.

Zur Evaluierung des Schweregrads des Schlaganfalls wurden jeweils bei Krankenhausaufnahme und bei Krankenhausentlassung die drei unten aufgeführten Bewertungssysteme durchgeführt.

National Institutes of Health Stroke Scale

Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) dient als Bewertungsskala eines Schlaganfalls und ist sowohl in der Akutdiagnostik als auch zur Verlaufsbeurteilung etabliert (64). Die NIHSS Skala umfasste initial 15-Items (65), in der klinischen Praxis hat sich hingegen eine modifizierte Form mit 11-Items bewährt (66). Maximal können 31 Punkte erreicht werden, wobei eine höhere Punktzahl einen umso schwereren Schlaganfall darstellt (Anhang 2).

Modifizierte Rankin-Skala

Die modifizierte Rankin-Skala (mRS) dient der Qualifizierung des Ausmaßes einer Behinderung nach einem Schlaganfall. Die Skala umfasst sieben Stufen (Anhang 3), wobei der Wert null bedeutet, dass keine neurologischen Symptome bestehen (67). Ein Punktwert von drei besagt, dass der Patient eine mittelschwere Behinderung hat, Hilfe im Alltag benötigt, aber ohne Hilfsmittel laufen kann. Ein Punktwert von sechs bedeutet, dass der Schlaganfallpatient verstorben ist.

Barthel-Index

Der Barthel-Index (BI) dient der Erfassung der grundlegenden Alltagsfunktionen (Anhang 4). Der Test erfasst die Fähigkeit des Patienten, verschiedene Tätigkeitsbereiche wie bspw. Körperpflege, Essen und Urinkontrolle nach einem Schlaganfall selbstständig oder

mit Hilfe bewältigen zu können. Bei bestehender Selbstständigkeit werden 100 Punkte erreicht (68).

Die folgende Abbildung 1 gibt einen Überblick über den Ablauf der Studiendurchführung.

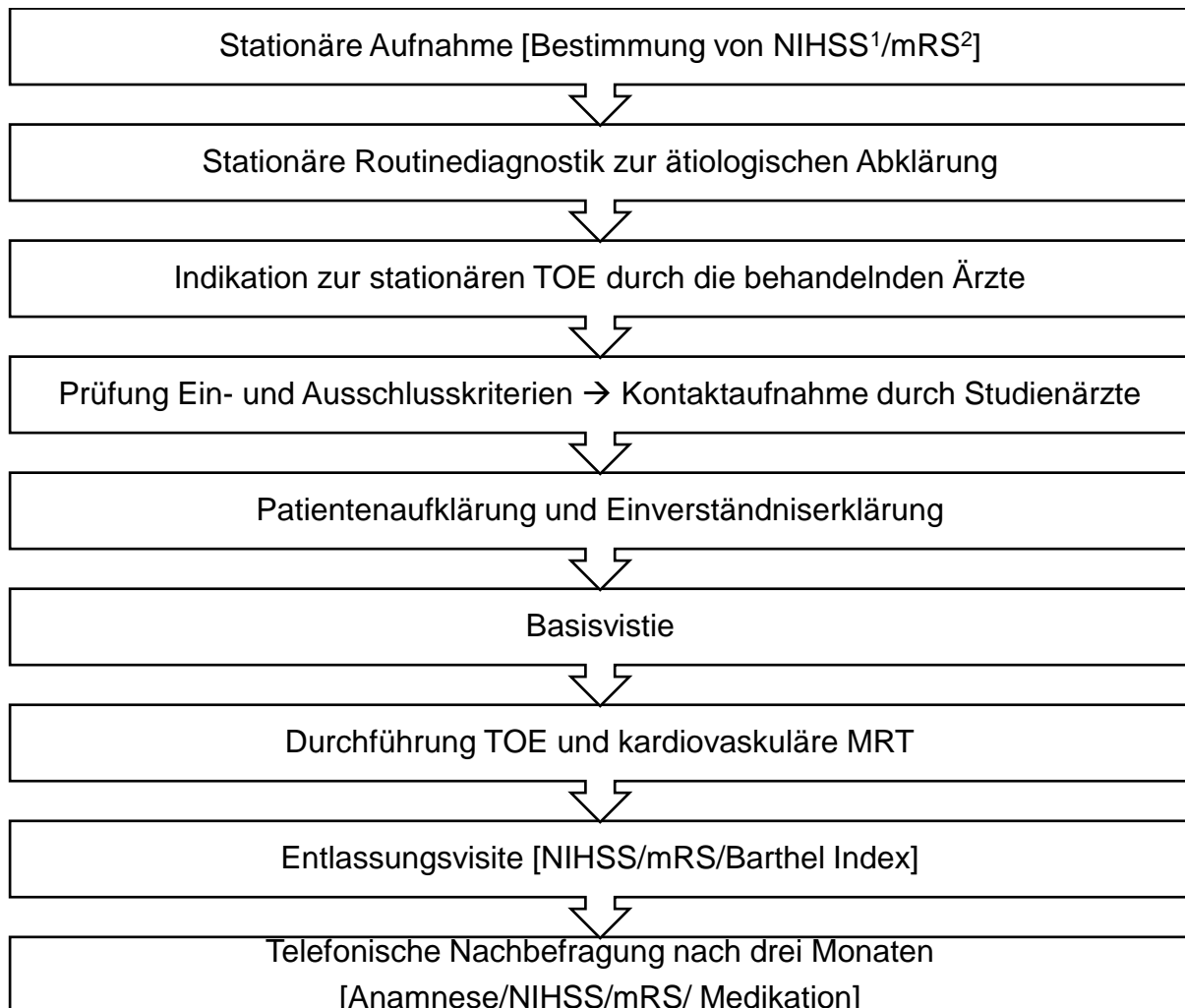


Abbildung 1 Studiendesign der CaMRISS Studie

¹National Institutes of Health Stroke Scale; ²modifizierte Ranking-Skala

2.3. Echokardiographie

Für die Durchführung der zweidimensionalen TOE und TTE wurde das Vivid 7 (GE Vingmed, Horton, Norwegen) verwendet. Nach eingehender Aufklärung und schriftlich dokumentierter Einverständniserklärung wurde die Untersuchung der Schlaganfallpatienten im wachen und nüchternen Zustand durch einen qualifizierten Arzt der Medizinischen Klinik für Kardiologie und Pulmologie am CBF durchgeführt. Die

Patienten erhielten eine intravenöse Sedierung mittels 3 bis 5 mg Midazolam (Dormicum V®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und eine lokale Anästhesie des Rachens mittels Lidocain-Pumpspray (Xylocain®, AstraZeneca, Wedel, Deutschland). Die meisten Schlaganfallpatient befanden sich zu Beginn der Untersuchung in Linksseitenlage mit so weit wie möglich anteflektiertem Kopf und wurden zum Schutz vor Verletzungen mit einem Beißring ausgestattet. Nach Beginn der Narkose wurde die flexible Schallsonde vorsichtig in den Rachen und nachfolgend in den Ösophagus eingeführt. Durch langsames, systematisches Rückführen der Schallsonde erfolgte die Akquise der Bilder.

Um ein persistierendes Foramen ovale zu entdecken, wurde nach Kontrastmittelgabe von Echovist-300® (Schering, Berlin, Deutschland) mit Hilfe des Farbdopplers (unter laufendem Valsalva-Versuch) nach einem kardialen Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene geschaut. Das Übertreten von Mikrobläschen des Kontrastmittels von dem rechten Vorhof in den linken Vorhof wurde evaluiert, welches durch den erhöhten venösen Rückstrom (Valsalva-Versuch) und dem daraus folgenden kurzzeitig erhöhten rechtsatrialen Druck bei vorhandenem persistierendem Foramen ovale auftritt (28, 45). Der Bestimmung der linksventrikulären Parameter lagen die Empfehlungen der American Society of Echokardiography zu Grunde (69). Zu den Standardmessungen gehörten der endsystolische und der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels, der enddiastolische Durchmesser und das enddiastolische Volumen des linken Vorhofs, das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels sowie der enddiastolische Durchmesser des Ventrikelseptums. Des Weiteren wurde die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels ermittelt. Darüber hinaus wurde das Bestehen von Thromben im linken Atrium oder im linken Ventrikel, eine allgemeine Wandbewegungsstörung, eine linksventrikuläre Hypertrophie, Herzklappenfehler sowie arteriosklerotischen Veränderungen der thorakalen Aorta dokumentiert. Die Plaquelast im Aortenbogen wurde als komplex definiert, wenn es sich um Plaques handelte, die im Anschnitt eine Dicke von ≥ 4 mm aufwiesen und/oder ulzerierend waren.

Im folgenden Text beschreibt TOE oder TTE die jeweilige Untersuchung separat, wobei Echokardiographie bedeutet, dass beide Untersuchungen, TOE und TTE, durchgeführt worden sind.

2.4. Kardiovaskuläre und zerebrale Magnetresonanztomographie

Die MRT-Untersuchungen wurden nach eingehender Aufklärung und Dokumentation der Einwilligung durch die Patienten an einem 3-Tesla Gerät der Firma Siemens (TimTRIO, Erlangen, Deutschland) am CBF durchgeführt. Aufgrund des MRT-typischen Geräuschpegels erhielten die Studienpatienten einen Gehörschutz. Die Kommunikation zwischen den Studienpatienten und den Untersuchern erfolgte während der Untersuchung über ein Mikrofon. Durch einen Kontaktknopf, den die Studienpatienten in ihrer Hand hielten, konnten sie jederzeit die MRT-Untersuchung selbstständig abbrechen. Der Venenverweilkatheter für das Kontrastmittel befand sich bei den meisten Patienten in der Ellenbeuge. Als Kontrastmittel wurde im Rahmen der MRT-Untersuchung 1 ml Gadobutrol (Gadovist®; Bayer HealthCare, Leverkusen, Deutschland) mit einer Konzentration von 1 mmol/ml intravenös verabreicht.

Das zerebrale MRT-Protokoll enthielt folgende Sequenzen: Diffusion Weighted Imaging (DWI) zur Beurteilung der durch ein Ischämie-bedingtes zytotoxisches Ödem herabgesetzten Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle und den daraus resultierenden verminderten Apparent Diffusion Coefficient (ADC), Fluid-Attenuated Inverse Recovery (FLAIR) zur Beurteilung älterer Läsionen bspw. mikroangiopathischer Genese und/oder stattgehabter ischämischer Infarkte, Time of Flight MR-Angiografie (TOF-MRA) zum Nachweis eines intrakraniellen Gefäßverschlusses und T2*-Sequenz zum Ausschluss einer intrazerebralen Blutung (13).

Zur Durchführung der kardiovaskulären MRT wurde eine Körpermatrixspule (Body Matrix-Coil#TATS; Siemens AG, Erlangen, Deutschland) verwendet. Ein 3-Kanal-EKG, welches der EKG-Triggerung bzw. Synchronisation der Aufnahmen diente, wurde an der Brustwand angebracht. Die Darstellung des Herzens erfolgte in drei Ebenen, im sogenannten zwei-, drei- oder vier-Kammerblick sowie in der „kurzen“ und in der „langen“ Herzachse (Abbildung 2A&B). Es wurde je nach Sequenz eine prospektive- oder eine retrospektive EKG-Triggerung durchgeführt. Als erstes erfolgten die Messungen der links- und rechtsventrikulären Funktionsparameter. Die Bestimmung erfolgte mit der Steady-State-Free-Precession-(SSFP-)Technik. Dieses Verfahren ermöglicht einen bestmöglichen Kontrast zwischen oxygeniertem Blut und dem Myokardgewebe. Nach intravenöser Kontrastmittelgabe und Durchführung des Valsalva-Manövers wurde ein potenzieller atrialer Shunt beurteilt. Zur Darstellung des Aorten-Bogens wurde eine „Time

resolved angiography with interleaved stochastic trajectories“ (TWIST)-Aufnahme durchgeführt (Abbildung 2 C).

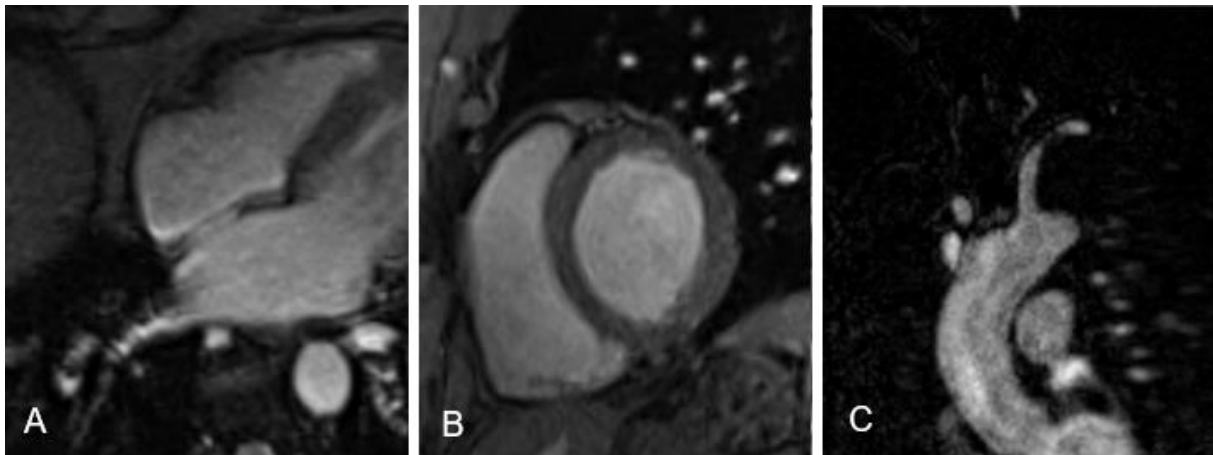


Abbildung 2 Normalbefunde der kardiovaskulären MRT: A) Vierkammerblick, CINE-SSFP-Sequenz; B) basale Kurze-Achse, CINE-SSFP-Sequenz; C) Aortenbogen, sagittale Achse, TWIST-Aufnahme.

Die Plaquelast im Aortenbogen wurde als komplex definiert, wenn es sich um Plaques handelte, die im Anschnitt eine Dicke von ≥ 4 mm aufwiesen und/oder ulzerierend waren. Detaillierte Darstellung des kardiovaskulären MRT-Protokolls siehe Anhang 5. Acht bis zehn Minuten nach der intravenösen Kontrastmittelgabe wurde durch Aufzeichnung von mehrschichtigen-T1-gewichteten-Bildern das so genannte Late-Gadolinium-Enhancement erfasst, eine Kontrastmittelanreicherung im kardialen Narbengewebe. Diese Kontrastmittelanreicherung erscheint als signalstarke hyperintense Darstellung des Myokards, die für eine stattgehabte Myokardnekrose und konsekutive Fibrosebildung spricht (Abbildung 3, Seite 37).

Die kardiovaskulären MRT-Untersuchungen wurden von Fachärzten des Elisabeth-Krankenhauses in Essen ohne Kenntnis der echokardiographischen Ergebnisse und somit verblindet analysiert. Die Auswertung der Bilder erfolgte unter Nutzung der Argus-Software (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Zur Bestimmung der kardialen Ejektionsfraktion mussten zunächst das linksventrikuläre Schlagvolumen und das enddiastolische Volumen bestimmt werden. Das Schlagvolumen wird aus der Differenz des endsystolischen Volumens berechnet (Ejektionsfraktion [%] = $\text{Schlagvolumen} / \text{enddiastolische Volumen} \times 100$). Zur Einteilung einer

Wandbewegungsstörung des linken Ventrikels wurde das 17-Segment-Modell der American Heart Association verwendet (70).

Nicht alle kardiovaskulären MRT-Untersuchungen konnten komplett durchgeführt werden (siehe Ergebnisse 3.2.). Dennoch konnten einige der frühzeitig abgebrochenen kardiovaskulären MRT-Untersuchungen einige Sequenzen aufzeichnen, welche ausgewertet werden konnten und daher teilweise in die Auswertung der Ergebnisse mit einbezogen wurden. Die nachfolgenden Analysen weisen deshalb teils unterschiedliche Angaben zu den durchgeführten kardiovaskulären MRT-Untersuchungen auf.

2.5. Telefonische Nachbefragung nach drei Monaten

Drei Monate nach Symptombeginn wurde mittels eines standardisierten Telefoninterviews ein Follow-up durchgeführt. Dabei wurden die folgenden Daten erhoben: aktueller Schlaganfallschweregrad (NIHSS), funktionelles Defizit (mRS), aktuelle Medikation, ein Schlaganfallrezidiv nach stationärer Entlassung (ja/nein) und die Diagnose eines Vorhofflimmerns nach stationärer Entlassung (ja/nein).

2.6. Statistische Analyse

Um die Stichprobengröße festzustellen, wurde vor Studienbeginn eine statistische Fallzahlplanung durchgeführt. Um eine Teststärke (Power) von 0,80 bei einem Signifikanzlevel von $\alpha=0,05$ zu erreichen, mussten – unter Verwendung eines einseitigen Kappa-Tests mit der Nullhypothese (H_0): $\kappa < 0,80$ gegenüber der Alternativhypothese (H_A): $\kappa \geq 0,80$, wenn der eigentliche Kappa-Wert der Alternativhypothese 0,95 beträgt – 82 Studienpatienten eingeschlossen werden. Unter Berücksichtigung einer angenommenen Drop-out-Rate von 20% (durch eine möglicherweise eingeschränkte Praktikabilität der kardiovaskulären MRT), belief sich die Zahl der Studienpatienten auf 103.

Die statistischen Auswertungen der erhobenen Daten erfolgte mittels SPSS (Version 22, SPSS Inc.). Die erhobenen qualitativen Daten wurden in Form von absoluten und relativen Häufigkeiten [n (%)] dargestellt. Quantitative Daten wurden – je nach Normalverteilung – als Median und Interquartile Range (IQR) bzw. Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Um die diagnostische Reliabilität der kardiovaskulären MRT festzustellen, wurden für die dichotomen Variablen Cohen's Kappa berechnet. Der

Kappa-Koeffizient wurde berechnet, um die Übereinstimmung zwischen zwei diagnostischen Methoden zu errechnen [0,81 - 1 = sehr gut; 0,61 - 0,80 = gut; 0,41 - 0,60 = moderat; 0,21 - 0,40 = mittelmäßig; 0,00 - 0,20 = gering; < 0,00 = schwach) (71)]. P-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet. Des Weiteren wurde eine Vierfelder-Tafel erstellt, um auf deren Basis die Sensitivität, die Spezifität, den positiven prädiktiven Wert und den negativen prädiktiven Wert – zum Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der kardiovaskulären MRT-Untersuchung gegenüber der Echokardiographie als Goldstandard – zu berechnen. Hierzu wurden folgende Formeln verwendet:

Sensitivität =

$$\frac{\text{Anzahl richtig positiver Befunde}}{(\text{Anzahl richtig positiver Befunde} + \text{Anzahl falsch negativer Befunde})}$$

Spezifität =

$$\frac{\text{Anzahl richtig negativer Befunde}}{(\text{Anzahl richtig negativer Befunde} + \text{Anzahl falsch positiver Befunde})}$$

Positiver prädiktiver Wert =

$$\frac{\text{Anzahl richtig positiver Befunde}}{(\text{Anzahl richtig positiver Befunde} + \text{Anzahl falsch positiver Befunde})}$$

Negativer prädiktiver Wert =

$$\frac{\text{Anzahl richtig negativer Befunde}}{(\text{Anzahl richtig negativer Befunde} + \text{Anzahl falsch negativer Befunde})}$$

Für die graphische Darstellung von Abbildungen wurden die Programme Microsoft Office PowerPoint 2013 und Microsoft Office Word 2013 verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

Insgesamt wurden 103 Patienten in die CaMRISS Studie eingeschlossen. Tabelle 4 stellt die Basisdaten und kardiovaskulären Risikofaktoren der Studienpatienten sowie Angaben zur Lokalisation des Index-Schlaganfalls gemäß zerebralem MRT-Befund dar. Der mediane NIHSS betrug 2 (IQR 1-4). Ein Studienpatient hatte bei Krankenhausaufnahme einen NIHSS von 16 Punkten, profitierte jedoch deutlich von einer intravenösen Thrombolyse, so dass er selbstständig in die Studie einwilligen konnte.

Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt betrug 5 Tage (IQR 4-6). Der kürzeste stationäre Aufenthalt dauerte einen Tag, da sich der Studienpatient gegen ärztlichen Rat entließ. Der längste stationäre Aufenthalt betrug 17 Tage.

Sieben (6,8%) Studienpatienten hatten in der Krankengeschichte ein Malignom (bspw. Prostata-, Mamma-, Hoden- oder Rektum-Karzinom), welches sich bei Krankenhausaufnahme in Remission befand und nicht als mögliche Ursache des Index-Schlaganfalls in Betracht gezogen wurde. Bei einem Studienpatienten wurde während des Krankenhausaufenthalts ein Sigma-Karzinom neu diagnostiziert. Bei diesem Studienpatienten bestand der Verdacht auf eine durch *Streptococcus gallolyticus* verursachte bakterielle Endokarditis.

Die Zeit vom Einsetzen der Schlaganfall-bedingten Defizite (Symptombeginn) bis zur Krankenhausaufnahme der Studienpatienten betrug im Median 3,8 Stunden (IQR 1,4-16,4). Unmittelbar vor der Krankenhausaufnahme nahmen 30 (29,1%) Studienpatienten einen Thrombozytenaggregationshemmer ein, zumeist aufgrund eines vorherigen ischämischen Schlaganfalls oder einer koronaren Herzerkrankung in der Anamnese. Insgesamt 75 (72,8%) Studienpatienten nahmen ein oder mehrere Medikament/e zur Blutdrucksenkung ein. Ein Statin nahmen 14 (13,6%) Studienpatienten vor stationärer Aufnahme ein.

Tabelle 4

Basisdaten der 103 CaMRISS Studienpatienten

Alter in Jahren; Median (IQR) [Spannweite]	63 (53-72) [31;83]
Weibliches Geschlecht; n (%)	25 (24,3)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren; n (%)	
• vorheriger Schlaganfall	29 (28,2)
• Arterielle Hypertonie	71 (68,9)
• Diabetes mellitus	12 (11,7)
• Hyperlipidämie	54 (52,4)
• Nikotinabusus	32 (31,1)
• Herzinsuffizienz	1 (0,97)
• Koronare Herzerkrankung	9 (8,7)
Schlaganfallschwergrad bei Krankenhausaufnahme	
• NIHSS ¹ ; Median (IQR) [Spannweite]	2 (1-4) [0;16]
• mRS ² ; Median (IQR) [Spannweite] (n=102)	2 (1-3) [0;5]
• Barthel Index; (IQR) [Spannweite] (n=102)	100 (80-100) [20;100]
Strombahngebiet(e) des Index-Schlaganfalls; n (%)	
• Arteria cerebri media	48 (46,6)
• Arteria cerebri posterior	17 (16,5)
• Vertebrobasiläres Stromgebiet	6 (5,8)
• Multiple Versorgungsgebiete	32 (31,1)
Lysetherapie mittels rt-PA ³ ; n (%)	18 (17,5)
Krankenhausaufenthalt, Tage (IQR) [Spannweite]	5 (4-6) [1;17]

¹National Institutes of Health Stroke Scale; ²modifizierte Ranking-Skala; ³rekombinanter Gewebsplasminogen- Aktivator

3.2. Praktikabilität der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie

Allen Studienpatienten wurde die Durchführung einer kardiovaskulären MRT-Untersuchung angeboten. Ein Studienpatient brach die Untersuchung jedoch im Gerät liegend vor einer ersten Bildaquisition aufgrund von Klaustrophobie ab. Somit erhielten 102 (99,0%) Studienpatienten eine kardiovaskuläre MRT während des stationären

Krankenhausaufenthalts. Die mediane Zeit zwischen Krankenhausaufnahme und Durchführung der kardiovaskulären MRT betrug 66,2 Stunden (IQR 48,1-92,3; Spannweite 16,0; 219,0).

Die kardiovaskuläre MRT-Untersuchung wurde von insgesamt 13 (12,7%) der 102 Studienpatienten aus den folgenden Gründen abgebrochen:

- zunehmende Unruhe, die ein längeres Liegen unmöglich machte (n = 4);
- zeitgleich eintreffender Notfallpatient, der eine zerebrale MRT benötigte, so dass die kardiovaskuläre MRT abgebrochen werden musste (n = 3);
- Atemanweisungen konnten nicht suffizient umgesetzt werden, wodurch die Datenqualität massiv beeinträchtigt war (n = 2);
- Akute Dyspnoe, die eine weitere Untersuchung unmöglich machte (n = 1);
- Persistierender Singultus, der die Datenqualität massiv beeinträchtigte (n = 1);
- Akute Knieschmerzen, die ein längeres Liegen unmöglich machten (n = 1);
- EKG-Triggerung aufgrund einer technischen Störung nicht möglich (n = 1).

Die kardiovaskuläre MRT-Untersuchung wurde somit von 89 (87,3%) Studienpatienten während des Krankenhausaufenthalts aufgrund des Index-Schlaganfalls komplett durchgeführt. Die mediane Untersuchungszeit betrug 50,0 Minuten (IQR 42,0-58,5; Spannweite 31,0; 87,0). Zwei kardiovaskuläre MRT-Untersuchungen, welche während des Krankenhausaufenthalts bedingt durch einen persistierenden Singultus oder eine erforderliche Notfall-MRT-Untersuchung abgebrochen werden mussten, wurden poststationär mit einer Latenz von 82 bzw. 102 Tagen zur stationären Aufnahme nachgeholt. Somit lag bei 91 (89,2%) Studienpatienten eine komplettierte kardiovaskuläre MRT-Untersuchung vor.

Eine Studienpatientin erhielt kein Kontrastmittel wegen einer diabetischen Nephropathie, welche erst nach Studieneinschluss bekannt wurde. Kein Studienpatient gab nach erfolgter Kontrastmittelgabe Probleme an.

3.3. Praktikabilität der Echokardiographie

Eine TOE erhielten 102 (99,0%) der 103 Studienpatienten, da ein Studienpatient nach Studieneinschluss die geplante TOE angesichts der möglichen Risiken unmittelbar vor der Untersuchung ablehnte. Bei einem weiteren Studienpatienten konnte die Untersuchung nicht vollständig erfolgen, da die Ultraschallsonde nicht dauerhaft toleriert

wurde. Kein Studienpatient gab nach erfolgter Kontrastmittelgabe Probleme an. Insgesamt 79 (77,4%) Studienpatienten erhielten zusätzlich zur TOE auch ein TTE. Nach erfolgter Krankenhausaufnahme dauerte es im Median 40,2 Stunden (IQR 35,5-89; Spannweite 13,3; 324,7) bis die TOE durchgeführt wurde. Bei 69 (67,6%) Studienpatienten erfolgte die TOE vor der kardiovaskulären MRT. Die mediane Zeit zwischen den beiden Untersuchungen betrug 20,9 Stunden (IQR 4,3-26,4; Spannweite 0,20; 290,7).

3.4. Ätiologische Zuordnung des Index-Schlaganfalls anhand der stationären Routinediagnostik

Gemäß SSS-TOAST-Klassifikation wurden anhand der stationär durchgeführten Routinediagnostik 93 (90,3%) von 103 Studienpatienten als kryptogener Schlaganfall eingestuft (Tabelle 5). Bei fünf Studienpatienten wurde nach Studieneinschluss aber noch während des stationären Aufenthalts eine erste Episode eines Vorhofflimmerns detektiert, weshalb diese Patienten als kardioembolischer Schlaganfall klassifiziert wurden. Eine makroangiopathische Genese wiesen zwei Studienpatienten auf, da ein Verschluss der Arteria cerebri posterior bzw. eine >50%ige Stenose der Arteria carotis interna nachgewiesen wurde. Zwei Studienpatienten hatten eine andere definierte Schlaganfallursache im Sinne einer Dissektion bzw. eines Antiphospholipid-Antikörpersyndroms. Ein Studienpatient, welcher zusätzlich eine arterielle Hypertonie in der Krankenvorgeschichte dokumentiert hatte, wies gemäß zerebralem MRT-Befund eine mikroangiopathische Genese auf.

Tabelle 5

Ätiologische Zuordnung des Index-Schlaganfalls anhand der stationären Routinediagnostik (n=103)

Schlaganfalleinteilung nach SSS-TOAST	Routinediagnostik n (%)
Makroangiopathisch	2 (1,9)
Kardiale Embolie	5 (4,9)
Mikroangiopathisch	1 (0,97)
Andere definierte Ursache	2 (1,9)
Kryptogen	93 (90,3)

3.5. Darstellung und Vergleich der Befundergebnisse der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie und der Echokardiographie

3.5.1. Kardiale Thromben

Eine Beurteilung des linken Atriums und des linken Ventrikels bezüglich eines Thrombus erfolgte bei allen 102 Studienpatienten, die eine TOE erhielten. Bei 100 (98,0%) Studienpatienten konnte das linke Atrium und der linke Ventrikels auch mittels kardiovaskulärer MRT beurteilt werden, da zwei kardiovaskuläre MRT-Untersuchungen vor Evaluierung des linken Atriums abgebrochen wurden. Weder in der TOE noch in der kardiovaskulären MRT konnte ein linksatrialer Thrombus detektiert werden. Bei einem Studienpatienten konnte mittels TTE ein linksventrikulärer Thrombus detektiert werden (Tabelle 6), welcher schon in einer vorherigen Echokardiographie beschrieben wurde. Mittels kardiovaskulärer MRT konnte bei diesem Studienpatienten kein linksventrikulärer Thrombus entdeckt werden, da die Untersuchung vor Kontrastmittelgabe wegen verstärkter Atemartefakte frühzeitig abgebrochen werden musste und die vorhandenen Bilder nur eingeschränkt beurteilbar waren.

Tabelle 6

Nachweis eines linksventrikulären Thrombus gemäß kardiovaskulärer MRT bzw. Echokardiographie (Echo) bei 103 Studienpatienten

		kardiovaskulärer MRT			
		Nachweis	Kein Nachweis	Abbruch	Nicht erfolgt
E	Nachweis	0	0	1	0
c	Kein Nachweis	0	99	1	1
h	Abbruch	0	0	0	0
o	Nicht erfolgt	0	1	0	0

3.5.2. Kardialer Rechts-Links-Shunt

Bei allen Studienpatienten, welche eine TOE erhielten, konnte eine Beurteilung bezüglich eines atrialen Rechts-Links-Shunts – bedingt durch ein persistierendes Foramen ovale oder einen atrialen Septumdefekt – unternommen werden. Bei 33 (32,4%) Studienpatienten zeigte sich in der TOE ein atrialer Rechts-Links-Shunt. Anhand der kardiovaskulären MRT konnte bei 93 (91,2%) Studienpatienten ein atrialer Rechts-Links-Shunt beurteilt werden, da neun kardiovaskuläre MRT-Untersuchungen vor der für eine

Beurteilung des Rechts-Links-Shunts notwendigen Kontrastmittelgabe abgebrochen wurden. Es zeigte sich bei fünf (5,4%) Studienpatienten ein Verdacht auf einen atrialen Rechts-Links-Shunt.

Bei drei Studienpatienten konnte sowohl die TOE als auch die kardiovaskuläre MRT einen atrialen Rechts-Links-Shunt detektieren (Tabelle 7). Bei 26 Studienpatienten konnte ein mittels TOE detektierter atrialer Rechts-Links-Shunt durch die kardiovaskuläre MRT nicht bestätigt werden. Bei vier Studienpatienten, welche mittels TOE einen atrialen Rechts-Links-Shunt aufzeigten, musste die kardiovaskuläre MRT vor Kontrastmittelgabe abgebrochen werden. 61 Studienpatienten zeigten sowohl in der TOE als auch in der kardiovaskulären MRT keinen Anhalt für einen atrialen Rechts-Links-Shunt.

Tabelle 7

Nachweis eines Rechts-Links-Shunts gemäß kardiovaskulärer MRT bzw. transösophagealer Echokardiographie (TOE) bei 103 Studienpatienten

		kardiovaskuläre MRT			
		Nachweis	Kein Nachweis	Abbruch	Nicht erfolgt
T	Nachweis	3	26	4	0
O	Kein Nachweis	2	61	5	1
E	Abbruch	0	0	0	0
	Nicht erfolgt	0	1	0	0

Die Sensitivität der kardiovaskulären MRT gegenüber der TOE (Goldstandard) zur Bestimmung eines kardialen Rechts-Links-Shunts betrug somit 9,1%, die Spezifität 89,7%, der positive prädiktive Wert 60% und der negative prädiktive Wert 68,8%. Die Korrelation der erhobenen Befunde gemäß Cohen's Kappa betrug 0,084.

3.5.3. Endokarditis

Das Vorhandensein einer Endokarditis konnte bei allen Studienpatienten die eine TOE erhielten evaluiert werden. Zwei Studienpatienten zeigten in der TOE Endokarditis-typische Veränderungen an der Aortenklappe bzw. an der Mitralklappe (Tabelle 8). Bei 94 (92,2%) der durchgeführten kardiovaskulären MRT-Untersuchungen konnte eine Beurteilung bezüglich einer möglichen Endokarditis getätigt werden. Bei acht (7,8%) MRT-Untersuchungen war dies aufgrund eines frühzeitigen Abbruchs nicht möglich. Bei

einem Studienpatienten zeigte sich, wie in der TOE, auch in der kardiovaskulären MRT eine Mitralklappenendokarditis (Abbildung 3 A). Bei dem Studienpatienten, welcher in der TOE eine Aortenklappenendokarditis zeigte, musste die kardiovaskuläre MRT wegen insuffizienter Umsetzung der Atemanweisung abgebrochen werden. Der Studienpatient, welcher sowohl in der TOE als auch in der kardiovaskulären MRT eine Mitralklappenendokarditis aufwies, besaß einen biologischen Mitralklappenersatz.

Tabelle 8

Nachweis einer Endokarditis gemäß kardiovaskulärer MRT bzw. transösophagealer Echokardiographie (TOE) bei 103 Studienpatienten

		kardiovaskuläre MRT			
		Nachweis	Kein Nachweis	Abbruch	Nicht erfolgt
T	Nachweis	1	0	1	0
O	Kein Nachweis	0	92	7	1
E	Abbruch	0	0	0	0
	Nicht erfolgt	0	1	0	0

Die Sensitivität der kardiovaskulären MRT bezüglich eines Endokarditis-Nachweises im Vergleich zur TOE (Goldstandard) betrug 50%, die Spezifität 100%, der positive prädiktive Wert 100% und der negative prädiktive Wert 98,9%. Die Korrelation der erhobenen Befunde gemäß Cohen's Kappa betrug 0,66.

3.5.4. Kardiale Ejektionsfraktion

Bei allen 102 Studienpatienten welche eine kardiovaskuläre MRT erhielten, konnte die kardiale Ejektionsfraktion bestimmt werden. Bei 79 Studienpatienten wurde anhand der TTE zudem die Ejektionsfraktion genau bestimmt. Ein Studienpatient zeigte in der TTE und in der kardiovaskulären MRT eine Ejektionsfraktion <30% (Tabelle 9).

Die Sensitivität der kardiovaskulären MRT bezüglich der Detektion einer deutlich reduzierten kardialen Ejektionsfraktion im Vergleich zur TTE (Goldstandard) betrug somit formal 100%, die Spezifität 100%, der positive prädiktive Wert 100% und der negative prädiktive Wert 100%. Die Korrelation der erhobenen Befunde gemäß Cohen's Kappa betrug 1.

Tabelle 9

Nachweis der kardialen Ejektionsfraktion <30% gemäß kardiovaskulärer MRT bzw. transthorakaler Echokardiographie (TTE) bei 103 Studienpatienten

		kardiovaskuläre MRT			
		Nachweis	Kein Nachweis	Abbruch	Nicht erfolgt
T	Nachweis	1	0	0	0
T	Kein Nachweis	0	78	0	0
E	Abbruch	0	0	0	0
	Nicht erfolgt	0	23	0	1

3.5.5. Kardiale Wandbewegungsstörung

Bei allen 102 Studienpatienten, welche eine Echokardiographie erhielten, konnte das Bestehen von kardialen Wandbewegungsstörung beurteilt werden. Bei vier (5,1%) Studienpatienten wurde mittels Echokardiographie eine Wandbewegungsstörung detektiert. Bei 98 (96,1%) Studienpatienten konnte anhand der kardiovaskulären MRT das Vorhandensein einer Wandbewegungsstörung beurteilt werden, da vier kardiovaskuläre MRT-Untersuchungen frühzeitig abgebrochen werden mussten. Bei zehn (10,2%) Studienpatienten wurde eine Wandbewegungsstörung mittels kardiovaskulärer MRT detektiert (Tabelle 10). Von diesen zehn Studienpatienten wiesen zwei Patienten korrespondierende Veränderungen im Aufnahme-EKG im Sinne von einem R-Verlust der Vorderwand bzw. einem pathologischen Q der Vorderwand auf (Tabelle 11).

Tabelle 10

Nachweis einer Wandbewegungsstörung gemäß kardiovaskulärer MRT bzw. Echokardiographie (Echo) bei 103 Studienpatienten

		kardiovaskuläre MRT			
		Nachweis	Kein Nachweis	Abbruch	Nicht erfolgt
E	Nachweis	3	0	1	0
c	Kein Nachweis	7	87	3	1
h	Abbruch	0	0	0	0
o	Nicht erfolgt	0	1	0	0

Die Sensitivität der kardiovaskulären MRT gegenüber der Echokardiographie zur Bestimmung kardialer Wandbewegungsstörung betrug 75,0%, die Spezifität 92,8%, der positive prädiktive Wert 30,0% und der negative prädiktive Wert 98,9%. Die Korrelation der erhobenen Befunde gemäß Cohen's Kappa betrug 0,394.

3.5.6. Late-Gadolinium-Enhancement

Bei 16 (18,0%) von 89 Studienpatienten, welche im Rahmen der kardiovaskulären MRT Kontrastmittel erhielten, konnte eine verspätete Kontrastmittelanreicherung im Myokard (Abbildung 3 B), das so genannte Late-Gadolinium-Enhancement nachgewiesen werden.

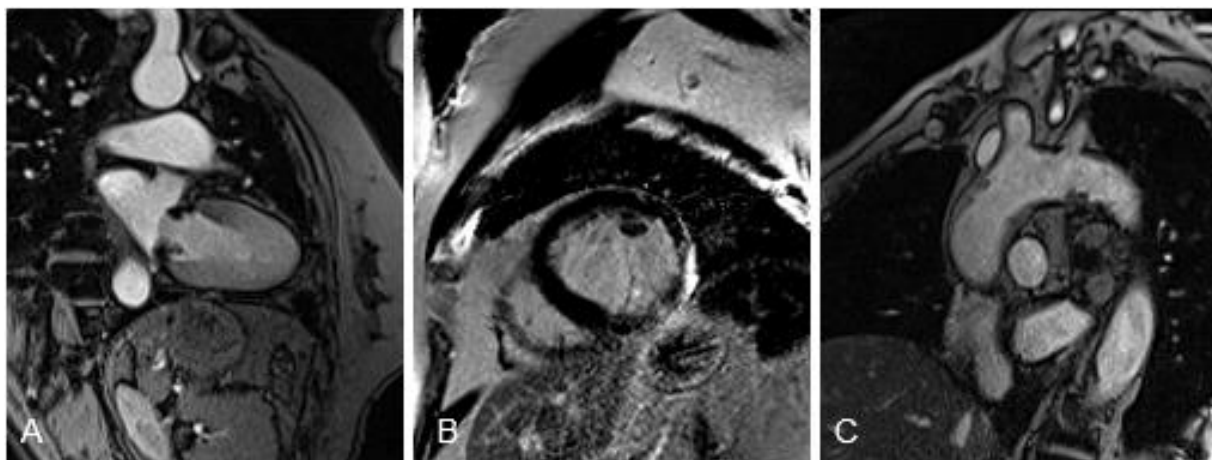


Abbildung 3 Bilder der kardiovaskulären MRT A) Mitralklappenvegetation, Zweikammerblick, CINE-SSFP-Sequenz; B) Late-Gadolinium-Enhancement, Kurze-Achse, T1-gewichtete Gradienten-Echo-Inversion Recovery Sequenz ca. 10 Minuten nach Gadubutrol Gabe; C) Aortenplaque, sagittale Achse, CINE-SSFP-Sequenz.

Bei 13 (14,3%) Studienpatienten fand sich ein Late-Gadolinium-Enhancement transmural oder subendokardial, was einen typischen Befund nach einem stattgehabten Myokardinfarkt darstellt (Abbildung 4). Von diesen 13 Studienpatienten war bei zwei Studienpatienten eine koronare Herzerkrankung in der Anamnese bekannt. Von den elf Studienpatienten, welche keine koronare Herzerkrankung gemäß Anamnese hatten, aber ein Late-Gadolinium-Enhancement aufwiesen, zeigten sieben Studienpatienten zusätzlich auch Wandbewegungsstörungen in der kardiovaskulären MRT, die bei vier Studienpatienten mehr als drei kardiale Segmente betrafen. Von den elf Studienpatienten, welche ein Late-Gadolinium-Enhancement aufwiesen und keine

koronare Herzerkrankung gemäß Anamnese hatten, konnte bei zehn Studienpatienten sowohl eine TOE als auch eine TTE komplett durchgeführt werden. Bei einem der zehn Studienpatienten konnte eine äquivalente Wandbewegungsstörung detektiert werden. Bei drei Studienpatienten zeigte sich ein subepikardiales Late-Gadolinium-Enhancement, das für eine stattgehabte Myokarditis charakteristisch ist. Diese drei Studienpatienten zeigten sowohl echokardiographisch als auch klinisch keine Auffälligkeiten.

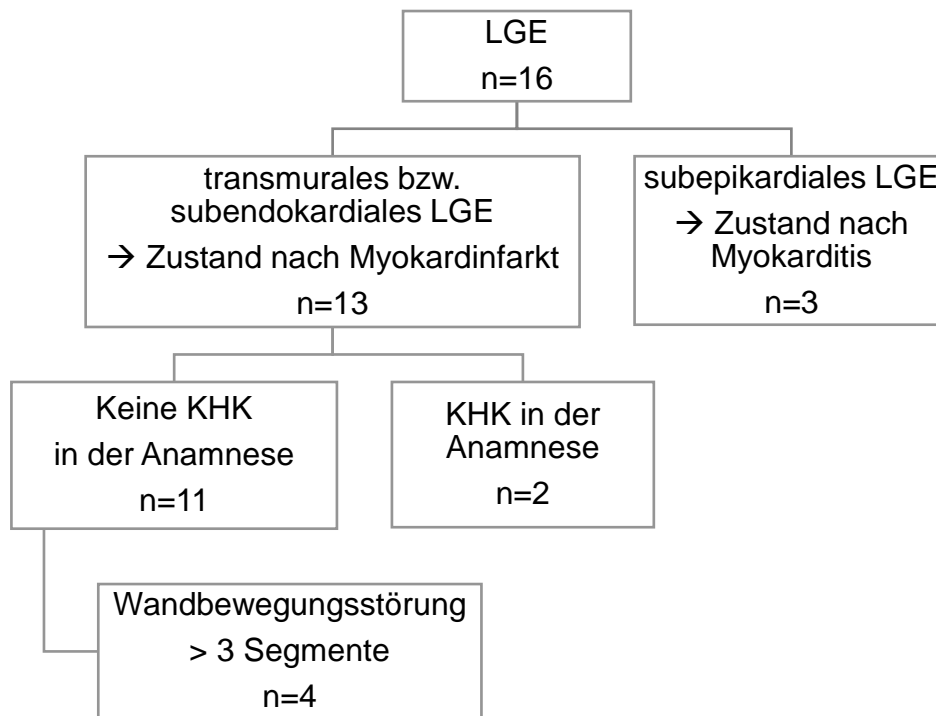


Abbildung 4 Häufigkeit und Verteilung eines Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) in der kardiovaskulären MRT bei 102 Schlaganfallpatienten.

Bei zwei Studienpatienten wurde während des stationären Krankenhausaufenthalts klinisch eine koronare Herzerkrankung neu diagnostiziert. Wovon bei einer der beiden Studienpatienten nach Studieneinschluss, aber noch während des Krankenhausaufenthaltes in der Gesamtschau der kardialen Befunde ein Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt diagnostiziert wurde. In der kardiovaskulären MRT zeigten sich bei dieser Studienpatientin ein transmurales Late-Gadolinium-Enhancement und eine korrespondierende Wandbewegungsstörung. Die zweite Studienpatientin wies in der kardiovaskulären MRT den Verdacht auf eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie auf.

Eine detaillierte Auflistung aller Studienpatienten mit einem Late-Gadolinium-Enhancement ist in Tabelle 11 enthalten.

Tabelle 11

Detaillierte Auflistung aller Studienpatienten mit Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) unter Angabe des Geschlechts, einer bekannten koronaren Herzerkrankung in der Anamnese (KHK A), Wandbewegungsstörungen (WBS) in der kardiovaskulären MRT sowie Ischämie-Zeichen im EKG (IZ EKG) und ein erhöhtes Troponin T in ng/l im Aufnahmelabor (TT)

G¹	Alter (Jahren)	LGE	KHK A	WBS	IZ EKG	TT
m	55	transmural	nein	ja	nein	17
m	69	transmural	nein	ja	nein	<5
m	70	transmural	ja	ja	nein	<5
m	78	transmural	nein	ja	VW ² R- Verlust	25
m	61	transmural	nein	ja	nein	<5
m	63	transmural	nein	ja	nein	<5
w	79	transmural	nein	ja	nein	16
m	83	subendokardial	nein	nein	nein	35
m	52	subendokardial	nein	nein	nein	<5
w	73	subendokardial	nein	ja	VW patho- logisches Q	<5
m	74	subendokardial	nein	nein	nein	<5
m	73	subendokardial	nein	nein	nein	<5
m	52	subendokardial	ja	nein	nein	<5
m	62	subepikardial	nein	nein	nein	25
m	64	subepikardial	nein	nein	nein	<5
m	31	subepikardial	nein	nein	nein	<5

¹Geschlecht (w=weiblich/m=männlich); ²Vorderwand;

3.5.6. Aortale Pathologie

Bei 101 (99,0%) Studienpatienten erfolgte eine Einschätzung der Plaquelast in der thorakalen Aorta mittels TOE. Bei einem Studienpatienten musste die TOE vorzeitig abgebrochen werden, da die Ultraschallsonde nicht länger toleriert werden konnte. Bei fünf Studienpatienten zeigte sich in der TOE eine komplexe Plaquelast. Zwei dieser fünf Studienpatienten zeigten auch in der kardiovaskulären MRT eine komplexe Plaquelast. Ein Studienpatient mit komplexer Plaquelast gemäß TOE wies in der kardiovaskulären MRT keine Auffälligkeiten auf. Bei zwei weiteren Studienpatienten mit komplexer Plaquelast gemäß TOE musste die kardiovaskuläre MRT vor Kontrastmittelgabe abgebrochen werden. Die kardiovaskuläre MRT-Untersuchung ermöglichte bei 95 (93,1%) Studienpatienten eine Einschätzung der aortalen Plaquelast, da bei sieben Studienpatienten die Untersuchung vor Kontrastmittelgabe und konsekutiver Evaluierung der Aorta abgebrochen wurde. In der kardiovaskulären MRT fand sich bei drei Studienpatienten eine komplexe Plaquelast. Ein Studienpatient mit einer in der kardiovaskulären MRT beschriebenen komplexen Plaquelast zeigte eine in der Erstbefundung unauffällige TOE.

Tabelle 12

Nachweis einer komplexen aortalen Plaquelast (>4mm und/oder ulzerierend) gemäß kardiovaskulärer MRT bzw. transösophagealer Echokardiographie (TOE) bei 103 Studienpatienten

		kardiovaskuläre MRT			
		Nachweis	Kein Nachweis	Abbruch	Nicht erfolgt
T	Nachweis	2	1	2	0
O	Kein Nachweis	1	89	5	1
E	Abbruch	0	1	0	0
	Nicht erfolgt	0	1	0	0

Die Sensitivität der kardiovaskulären MRT bezüglich der Bestimmung der Plaquelast in der thorakalen Aorta im Vergleich zur TOE (Goldstandard) betrug 50,0%, die Spezifität 98,9%, der positive prädiktive Wert 75,0% und der negative prädiktive Wert 96,9%. Die Korrelation der erhobenen Befunde gemäß Cohen's Kappa betrug 0,422.

3.6. Primärer Studienendpunkt – Diagnostische Wertigkeit der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie im Vergleich zur Echokardiographie

Anhand der Echokardiographie bzw. der kardiovaskulären MRT konnte bei 18 (17,5%) der 103 Studienpatienten eine kardiale bzw. aortale Emboliequelle detektiert werden, wovon bei fünf Studienpatienten die Befunde der Echokardiographie mit denen der kardiovaskulären MRT übereinstimmten (Tabelle 13 und Tabelle 14). Zwei der 18 Studienpatienten wiesen während des stationären Aufenthalts ein neu detektiertes Vorhofflimmern auf. Insgesamt bei 80 (86,0%) der 93 Studienpatienten, welche anhand der Routinediagnostik als kryptogener Schlaganfall eingestuft wurden, waren die Ergebnisse von der Echokardiographie und der kardiovaskulären MRT identisch. Dies entspricht einer Übereinstimmung von $\kappa = 0,240$ und lag damit unter dem prädefinierten $\kappa = 0,80$ ($p < 0,001$). Damit konnte nicht gezeigt werden, dass das aus den Daten abgeleitete Kappa 0,80 übersteigt [(H_0): $\kappa < 0,80$ vs. (H_A): $\kappa \geq 0,80$: $p = 0,999$].

Im Folgenden wird separat auf die Detektion kardialer bzw. aortaler Emboliequellen eingegangen. Die Echokardiographie bzw. kardiovaskuläre MRT konnte bei insgesamt 12 (11,7%) der 103 Studienpatienten eine kardiale Emboliequelle detektiert werden.

Anhand der Echokardiographie konnte bei insgesamt acht (7,8%) der 102 Studienpatienten, welche eine TOE bzw. TOE und TTE erhielten, eine kardiale Embolie detektiert werden. Wohingegen mittels der kardiovaskulären MRT-Untersuchung bei sieben (6,7%) der 102 Studienpatienten, welche eine kardiovaskuläre MRT erhielten, eine kardiale Emboliequelle detektiert werden konnte. Von den 12 Studienpatienten, welche durch die Echokardiographie bzw. die kardiovaskuläre MRT eine neu detektierte kardiale Emboliequelle aufwiesen, zeigte sich bei drei (25,0%) Studienpatienten eine Übereinstimmung der Befunde beider Untersuchungsmethoden (Tabelle 13).

Tabelle 13

Nachweis kardialer Emboliequelle gemäß Routinediagnostik (RD), kardiovaskulärer MRT (kvMRT) bzw. Echokardiographie (Echo)

G¹	Alter (Jahren)	RD	<u>Echo</u>	kvMRT	Ätiologie RD	Ätiologie RD+Echo +kvMRT
m	51	krB ²	<u>PFO³+ ASA⁴</u> (11 mm)	krB	kryptogen	<u>kardio- embolisch</u>

m	73	krB	<u>PFO+ASA</u> (15 mm)	krB	kryptogen	<u>kardio-</u> <u>embolisch</u>
m	57	krB	<u>PFO+ASA</u> (25 mm)	krB	kryptogen	<u>kardio-</u> <u>embolisch</u>
m	72	krB	<u>Endokarditis</u>	Abbruch vor KM ⁵ -Gabe	kryptogen	<u>kardio-</u> <u>embolisch</u>
w	78	krB	<u>Endokarditis</u>	<i>Endokarditis</i>	kryptogen	<i>kardio-</i> <i>embolisch</i>
m	53	krB	<u>LV⁶-Thrombus</u> <u>+ EF⁷<30%</u>	Abbruch vor KM-Gabe EF<30%	kryptogen	<u>kardio-</u> <u>embolisch</u>
m	55	krB	krB	LGE ⁸ + WBS ⁹ (4 Segmente)	kryptogen	<i>kardio-</i> <i>embolisch</i>
m	70	krB	krB	LGE + WBS (7 Segmente)	kryptogen	<i>kardio-</i> <i>embolisch</i>
m	78	krB	krB	LGE + WBS (3 Segmente)	kryptogen	<i>kardio-</i> <i>embolisch</i>
m	61	krB	krB	LGE + WBS (3 Segmente)	kryptogen	<i>kardio-</i> <i>embolisch</i>
m	69	VHF¹⁰	PFO	Atrialer Rechts- Links-Shunt + LGE	kardio- embolisch	kardio- embolisch
w	83	VHF	Tako-Tsubo- Kardiomyopathie	Tako-Tsubo- Kardio- myopathie	kardio- embolisch	kardio- embolisch

¹Geschlecht (w=weiblich/m=männlich); ²kein relevanter Befund; ³persistierendes Foramen ovale; ⁴atriales Septum Aneurysma; ⁵Kontrastmittel; ⁶Linksventrikulär ; ⁷Ejektionsfraktion; ⁸Late-Gadolinium-Enhancement; ⁹Wandbewegungsstörung; ¹⁰Vorhofflimmern

Bei insgesamt sechs (5,8%) Studienpatienten aller 103 Studienpatienten konnte durch die TOE und/oder die zusätzliche kardiovaskuläre MRT eine aortale Emboliequelle detektiert werden. Die TOE detektierte bei insgesamt fünf (4,9%) der 102 Studienpatienten, welche ein TOE erhielten, eine aortale Emboliequelle.

Anhand der kardiovaskulären MRT konnte bei drei (2,9%) der 102 Studienpatienten, welche eine kardiovaskuläre MRT erhielten, eine aortale Emboliequelle detektiert werden. Von den insgesamt sechs Studienpatienten, bei denen durch die TOE und/oder die zusätzliche kardiovaskuläre MRT eine aortale Emboliequelle neu detektiert wurde, zeigten sich bei zwei Studienpatienten identische Befunde beider Untersuchungsmethoden (Tabelle 14).

Tabelle 14

Nachweis aortaler Emboliequelle (komplexer Aortenplaque $\geq 4\text{mm}$ und/oder ulzerierend [AP]) gemäß Routinediagnostik (RD), kardiovaskulärer MRT (kvMRT) bzw. transösophagealer Echokardiographie (TOE)

G¹	Alter (Jahren)	RD	<u>TOE</u>	kvMRT	Ätiologie RD	Ätiologie RD+ TOE+kvMRT
m	71	krB ²	<u>AP</u>	Abbruch vor KM ³ -Gabe	kryptogen	<u>Makroangiopathisch</u>
m	74	krB	<u>AP</u>	Abbruch vor KM-Gabe	kryptogen	<u>Makroangiopathisch</u>
m	75	krB	<u>AP</u>	krB	kryptogen	<u>Makroangiopathisch</u>
m	64	krB	krB	AP	kryptogen	<i>Makroangiopathisch</i>
w	73	krB	<u>AP</u>	AP	kryptogen	<u>Makroangiopathisch</u>
m	52	krB	<u>AP</u>	AP	kryptogen	<u>Makroangiopathisch</u>

¹Geschlecht (w=weiblich/m=männlich), ²kein relevanter Befund; ³Kontrastmittel

3.7. Sekundärer Studienendpunkt – Ätiologie des bis dato kryptogenen Index-Schlaganfalls gemäß kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie

Anhand der kardiovaskulären MRT konnte bei insgesamt neun (9,7%) der 93 Studienpatienten, welche nach Durchführung der Routinediagnostik als kryptogener Schlaganfall eingestuft waren, eine potentielle Schlaganfallursache detektiert werden

(Tabelle 15). Bei sechs der neun Studienpatienten wurde eine kardiale Emboliequelle und bei drei Studienpatienten eine aortale Emboliequelle gefunden, wodurch sich die Anzahl der als kryptogen eingeteilten Schlaganfällen um 9,7% reduzierte. Demzufolge konnte durch die kardiovaskuläre MRT-Untersuchung keine Reduktion – der als kryptogen eingeteilten Schlaganfälle – um 20% erreicht werden.

Tabelle 15

Ätiologie des Index-Schlaganfalls anhand der Routinediagnostik (RD), anhand der RD und der Echokardiographie (Echo), anhand der RD und der kardiovaskulären MRT (kvMRT) sowie anhand RD, Echo und kvMRT [Angaben in n(%)]

Schlaganfalleinteilung nach SSS-TOAST	RD	RD+ Echo	RD+ kvMRT	RD+Echo+ kvMRT
Makroangiopathisch	2 (1,9)	7 (6,8)	5 (4,9)	8 (7,8)
Kardiale Embolie	5 (4,9)	11 (10,7)	11 (10,7)	15 (14,6)
Mikroangiopathisch	1 (0,97)	1 (0,97)	1 (0,97)	1 (0,97)
Andere definierte Ursache	2 (1,9)	2 (1,9)	2 (1,9)	2 (1,9)
Kryptogen	93 (90,3)	82 (79,6)	84 (81,6)	77 (74,8)

Im Vergleich dazu konnte nach Durchführung der Routinediagnostik und einer additiven Echokardiographie bei insgesamt elf (11,8%) der 93 Studienpatienten, welche nach Durchführung der Routinediagnostik als kryptogener Schlaganfall eingestuft waren, eine potentielle Schlaganfallursache detektiert werden, wodurch eine Reduktion um 11,8% erzielt wurde. Nach Durchführung der Routinediagnostik inklusive der Echokardiographie führte die additive kardiovaskuläre MRT zu einer weiteren Reduktion der als kryptogen eingestuften Schlaganfälle um 6,1%. Durch die additive Durchführung der Echokardiographie und der kardiovaskulären MRT nach der Routinediagnostik zeigte sich somit bei den als kryptogen eingeteilten Schlaganfällen eine Reduktion von 17,2%. Demnach findet in der CaMRISS Studie die effektivste Reduktion eines anhand von Routinediagnostik eingestuft kryptogenen Schlaganfalls — mittels Durchführung einer kardiovaskulären MRT und zusätzlich einer Echokardiographie statt.

3.8. Telefonische Nachbefragung nach drei Monaten

Die telefonische Nachbefragung drei Monate nach dem Index-Schlaganfall konnte bei 96 (93,2%) Studienpatienten durchgeführt werden. Sieben Studienpatienten konnten hingegen wiederholt nicht erreicht werden. Tabelle 16 vergleicht die erfassten Daten der Abschlussvisite bei Krankenhausentlassung mit den nach drei Monaten erfassten Daten. Fünf (5,2%) der 96 Studienpatienten erlitten ein Schlaganfallrezidiv (Tabelle 17). Keiner der Studienpatienten, welche ein Schlaganfallrezidiv erlitten, zeigte nach dem Index-Schlaganfall sowohl in der Echokardiographie als auch in der kardiovaskulären MRT relevante pathologische Auffälligkeiten. Drei (3,1%) Studienpatienten gaben im Rahmen der telefonischen Nachbefragung ein neu detektiertes Vorhofflimmern an, wovon insgesamt zwei Studienpatienten ein Schlaganfallrezidiv erlitten. Insgesamt acht (8,3%) Studienpatienten erhielten bei Krankenhausentlassung eine Antikoagulation, wovon vier ein Vorhofflimmern, einer ein bekanntes persistierendes Foramen ovale mit Schlaganfallrezidiv in der Anamnese und zwei ein persistierendes Foramen ovale mit einem atrialen Septumaneurysma aufwiesen. Ein Studienpatient erhielt eine Antikoagulation wegen eines neu diagnostizierten Antiphospholipid-Antikörpersyndroms. Nach drei Monaten erhielten alle diese Patienten und auch drei weitere Patienten mit einem neu detektierten Vorhofflimmern eine Antikoagulation. Insgesamt nahmen bei dem Follow-up noch 89,5% der Studienpatienten ein Thrombozyten-aggregationshemmendes Medikament ein. Insgesamt 82,5% der Studienpatienten erhielten weiterhin bei dem Follow-up eine cholesterinsenkende Therapie mittels Statin.

Drei der sieben Studienpatienten, welche bei dem Follow-up telefonisch nicht mehr erreicht werden konnten, wiesen bei Krankenhausentlassung die folgenden pathologischen Befunde auf:

- neu detektiertes Vorhofflimmern, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, neu detektierte koronarer Herzerkrankung;
- neu diagnostiziertes Sigma-Karzinom;
- Myokardinfarkt in der Anamnese bei ventrikulärem Thrombus.

Die vier weiteren Studienpatienten, welche bei dem Follow nicht mehr erreicht werden konnten, zeigten keine zusätzlichen, pathologisch relevanten Befunde auf.

Tabelle 16

Ergebnisse der Abschlussvisite bei Krankenhausentlassung und der telefonischen Nachbefragung nach 90 Tagen (n=96)

	Krankenhaus Entlassung Abschlussvisite	Follow-up nach 90 Tagen
Schlaganfallrezidiv; n (%)	0(0)	4 (4,1)
Vorhofflimmern; n (%)	4 (5,2)	7 (7,3)
NIHSS¹; Median (IQR) [Spannweite]	1 (0-2) [0;7]	0 (0-1) [0;10]
mRS²; Median (IQR) [Spannweite]	1 (0-2)[0;4]	0 (0-1) [0;6]
Sekundärprävention; n (%)		
Antikoagulation		
• Phenprocoumon	5 (5,2)	9 (9,4)
• Heparin (therapeutische Dosierung)	1 (1,0)	0 (0)
• Dabigatran	2 (2,1)	2 (2,1)
Thrombozytenaggregationshemmer		
• ASS ³	77 (80,2)	68 (70,8)
• Clopidogrel	3 (3,1)	5 (5,2)
• ASS+Dipyridamol	9 (9,4)	9 (9,4)
• ASS+Clopidogrel	5 (5,2)	2 (2,1)
• ASS+Ticagrelor	1 (1,0)	1 (1,0)
Statine		
• Simvastatin	49 (51,0)	42 (43,8)
• Atorvastatin	38 (39,6)	30 (31,2)

¹National Institutes of Health Stroke Scale; ²modifizierte Ranking-Skala;

³Acetylsalicylsäure

Tabelle 17

Detaillierte Darstellung der fünf Studienpatienten mit Schlaganfallrezidiv während der telefonischen Nachbefragung nach 90 Tagen

G¹	Alter	TOAST-Entlassung	ZS²	S CBF³	TOAST-Schlaganfallrezidiv
m	68	kryptogen	3	ja	kardioembolisch (VHF ⁴)
w	76	kryptogen	12	ja	kryptogen*
m	61	kryptogen	4	ja	kryptogen
m	53	kryptogen	12	ja	kryptogen
w	79	kardioembolisch (VHF)	8	nein	kardioembolisch (VHF)

¹Geschlecht (w=weiblich/m=männlich); ²Zeitpunkt Schlaganfallrezidiv nach Krankenhausentlassung (in Wochen); ³erneuter stationärer Aufenthalt CBF (ja/nein);

⁴Vorhofflimmern

*Nach Schlaganfallrezidiv bei ambulantem Langzeit-EKG Detektion eines Vorhofflimmerns.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der prospektiven monozentrischen CaMRISS Studie aufgearbeitet und dargestellt. Der primäre Endpunkt der CaMRISS Studie war es die diagnostische Aussagekraft der kardiovaskulären MRT in der Detektion von kardialen bzw. aortalen Emboliequellen bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall mit der diagnostischen Aussagekraft der Echokardiographie, dem bisherigen Goldstandard, zu vergleichen. Zudem sollte die Praktikabilität der kardiovaskulären MRT näher beleuchtet werden.

Als sekundärer Studienendpunkt wurde, unabhängig von den Befunden der Echokardiographie, die Häufigkeit des Nachweises kardialer bzw. aortaler Emboliequellen mittels der kardiovaskulären MRT bei bisher als kryptogen eingestuften Schlaganfallpatienten gewählt.

Die CaMRISS Studie ist die bisher größte prospektive Studie zum Einsatz der kardiovaskulären MRT bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall. Zusätzlich wurde im Rahmen der CaMRISS Studie erstmals ein 3 Tesla MRT verwendet und der Fokus auf die diagnostische Aussagekraft bei bis dato kryptogenen Schlaganfallpatienten gelegt.

Anhand der CaMRISS Studie konnte gezeigt werden, dass die kardiovaskuläre MRT eine auch in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls bei selektierten Patienten durchaus praktikable und sichere Untersuchung zur Detektion von kardialen bzw. aortalen Emboliequellen darstellt. Bei 86% der 93 Studienpatienten, welche mittels der Routinediagnostik als kryptogener Schlaganfall eingestuft waren, entsprachen die SSS-TOAST-Ätiologie-beeinflussenden Untersuchungsbefunde der kardiovaskulären MRT denen der Echokardiographie. Demnach konnte die primäre Hypothese der CaMRISS Studie nicht bestätigt werden, wonach die Patienten-spezifischen Befunde der kardiovaskulären MRT und die Befunde der Echokardiographie in einem sehr hohen Maß übereinstimmen sollten.

Durch eine zusätzlich zur Routinediagnostik erfolgende kardiovaskuläre MRT-Untersuchung konnte eine Reduktion der als kryptogen eingestuften Schlaganfälle um 10% erbracht werden. Sofern die Routinediagnostik um ein TOE bzw. TOE und TTE erweitert wurde, konnte mittels additiver kardiovaskulärer MRT eine zusätzliche Reduktion der als kryptogen eingestuften Schlaganfälle um 6% erzielt werden.

Die sekundäre Hypothese der Studie konnte anhand der Ergebnisse ebenfalls nicht bestätigt werden, da keine Reduktion der bis dato kryptogenen Schlaganfälle um 20% gelang.

Die Ergebnisse der CaMRISS Studie legen den Schluss nahe, dass die kardiovaskuläre MRT eine durchaus praktikable Untersuchungsmethode zur Detektion von kardialen bzw. aortalen Emboliequellen bei Patienten mit stattgehabtem ischämischem kryptogenem Schlaganfall darstellt und im Vergleich zur Echokardiographie eine ergänzende diagnostische Wertigkeit aufweist.

Während der Durchführung der CaMRISS Studie wurden zwei Studien veröffentlicht, die ebenfalls die diagnostische Aussagekraft der kardiovaskulären MRT bei gesichertem kryptogenem Schlaganfall analysiert und mit den Befunden der TTE oder TOE verglichen haben.

Die prospektive Studie von Zuhuranec *et al.* (72) verglich dabei die Befunde der kardialen MRT (bei 1,5 Tesla) mit denen einer TOE bei 20 relativ jungen Patienten (Median 51 Jahre; IQR 40,0-63,5) mit einem akuten nicht-lakunären ischämischen Schlaganfall. Bei dieser Pilotstudie wurden im Gegensatz zur CaMRISS Studie nur das Bestehen intrakardialer Thromben, der Nachweis von relevanten Plaques im Aortenbogen und das Vorhandensein eines persistierenden Foramen ovale berichtet. Von insgesamt sieben pathologischen Befunden [persistierendes Foramen ovale (n=6) und relevanter Plaque im Aortenbogen (n=1)] gemäß TOE konnte nur ein pathologischer Befund (persistierendes Foramen ovale) ebenfalls von der kardiovaskulären MRT detektiert werden.

Die von Baher *et al.* veröffentlichte prospektive Studie (21) schloss 85 Patienten mit ischämischen Schlaganfall (ohne besondere Berücksichtigung des Symptombeginns) ein, die neben einer TTE (nicht jedoch einer TOE) eine kardiale MRT (bei 1,5 Tesla) erhielten. Die Autoren postulieren, dass in der Studienkohorte durch die zur Routinediagnostik (TTE mit inbegriffen) additive kardiovaskuläre MRT die Rate der bis dato als kryptogen eingestuften Schlaganfälle von 27% auf 20% gesenkt werden konnte. Im Folgenden sollen relevante Ergebnisse der CaMRISS Studie näher erläutert und im Kontext der bisher verfügbaren Literatur diskutiert werden.

Die CaMRISS Studie zeigte, dass die kardiovaskuläre MRT im Vergleich zur TOE in der Detektion eines Rechts-Links-Shunts die geringste Sensitivität und Korrelation der erhobenen Befunde aufwies (Tabelle 7), was ebenfalls von Zuhuranec *et al.* (72) sowie von zwei weiteren publizierten Fallserien – Hamilton-Craig *et al.* (57) und Nusser *et al.*

(58) – postuliert wurde. Die prospektive Studie von Hamilton-Craig *et al.* (57) schloss 25 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall ein und zeigte im Vergleich zur TOE eine 50%ige Sensitivität der kardiovaskulären MRT (bei 1,5 Tesla) in der Detektion eines Rechts-Links-Shunts. In der prospektiven Studie von Nusser *et al.* (58) wurde bei 75 Patienten, welche neben einem kryptogenen Schlaganfall einen mittels Echokardiographie detektierten Rechts-Links-Shunt aufwiesen, eine kardiovaskuläre MRT (bei 1,5 Tesla) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die kardiovaskuläre MRT bei 75% der Patienten einen Rechts-Links-Shunt detektieren konnte. Neben der technischen Auflösung könnte eine weitere Erklärung für die erschwerte Darstellung eines Rechts-Links-Shunts mittels kardiovaskulärer MRT die bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall zusätzlich erschwerte Durchführung des Valsalva-Manövers während einer MRT-Untersuchung sein. Ein Rechts-Links-Shunt, der zu 95% durch ein persistierendes Foramen ovale verursacht wird (73) und bei ungefähr 25% der Bevölkerung nachweisbar ist (74), könnte durch den Übertritt von einer Embolie aus dem venösen in das arterielle System eine „paradoxe“ Embolie und somit einen ischämischen Schlaganfall bedingen (75). Da drei randomisierte Studien zur Sekundärprävention bei Schlaganfallpatienten unter 60 Jahren keine signifikante Überlegenheit eines interventionellen Verschlusses des persistierenden Foramen ovale im Vergleich zu einer Thrombozytenaggregationshemmung bzw. einer oralen Antikoagulation mittels eines Vitamin-K Antagonisten gezeigt haben (31, 76, 77), bleibt der wenig sensitive Nachweis eines kardialen Rechts-Links-Shunts eine Limitation der kardiovaskulären MRT, ihre Anwendung sollte in der klinischen Praxis dennoch dadurch nicht limitiert sein.

Die Tatsache, dass Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern aus der CaMRISS Studie ausgeschlossen wurden und letztlich nur fünf Studienpatienten mit einem während des stationären Aufenthaltes nachgewiesenen Vorhofflimmern in die Studie eingeschlossen wurden, könnte erklären, warum weder in der Echokardiographie noch in der kardiovaskulären MRT ein atrialer Thrombus detektiert wurde. Eine prospektive Studie von Ohyama *et al.* (78) zeigte unter Einschluss von 50 Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern und einem kardioembolischen Schlaganfall in der Anamnese bei 16 Patienten sowohl in der TOE als auch in der kardialen MRT (bei 1,5 Tesla) einen Thrombus im linken Herzohr. Zudem konnte anhand der kardialen MRT, nicht jedoch mittels TOE, bei drei weiteren Schlaganfallpatienten ein Thrombus im linken Herzohr nachgewiesen werden. Zusammenfassend wies die Studie von Ohyama *et al.* (78) eine hohe Übereinstimmung beider Untersuchungsmethoden auf ($\kappa = 0,88$) und zeigte, dass

die kardiale MRT der TOE in der Detektion von Thromben im linken Herzohr überlegen war. Konsekutiv ist von einer sensitiven Detektion von linksatrialen Thromben anhand der kardiovaskulären MRT auszugehen.

In der CaMRISS Studie konnte bei einem Studienpatienten ein ventrikulärer Thrombus in der diesbezüglichen Goldstandard-TTE (nicht jedoch in der TOE) detektiert werden. Die kardiovaskuläre MRT-Untersuchung musste bei diesem Studienpatienten wegen verstärkter Atemartefakte abgebrochen werden, so dass keine Detektion eines ventrikulären Thrombus möglich war, wofür eine Kontrastmittelgabe erforderlich gewesen wäre. Barkhausen *et al.* (79) verglich bei 24 Patienten mit bekanntem kardialen Thrombus oder einem entsprechenden Verdacht die Echokardiographie mit der kardialen MRT (bei 1,5 Tesla) und konnte zeigen, dass die Echokardiographie und die kardiale MRT in Übereinstimmung bei zwölf Patienten einen kardialen Thrombus detektierten und zusätzlich mittels kardialer MRT bei drei weiteren Patienten ein kardialer Thrombus identifiziert werden konnte.

Unter Berücksichtigung der sonstig publizierten Studien kann die kardiovaskuläre MRT im Vergleich zur Echokardiographie kardiale Thromben mit einer hohen Sensitivität und Spezifität detektieren.

In der CaMRISS Studie zeigte die kardiovaskuläre MRT gegenüber der TOE eine geringere Sensitivität in der Evaluierung einer Endokarditis, da die kardiovaskuläre MRT bei einem Studienpatienten, bei dem eine Endokarditis mittels TOE detektiert wurde, wegen insuffizienter Umsetzung der Atemkommandos abgebrochen werden musste (Tabelle 8). Nach dem aktuellen Forschungsstand kann die kardiale MRT größere Vegetationen an den Herzklappen nachweisen, eignet sich wegen der im Vergleich zur TOE jedoch geringeren räumlichen Auflösung aber nicht zum definitiven Ausschluss einer Endokarditis (55), für die die TOE unverändert als Goldstandard anzusehen ist (80). Eine komplexe Plaquelast der thorakalen Aorta gilt als eine weitere wichtige Emboliequelle eines ischämischen Schlaganfalls (21, 81). In der CaMRISS Studie erwies sich die MRT-basierte Angiographie des Aortenbogens als vergleichsweise wenig sensitive Untersuchungsmethode, um die Plaquelast in der thorakalen Aorta zu evaluieren (Tabelle 12). Es zeigte sich eine moderate Übereinstimmung der Befundkorrelation beider Untersuchungsmethoden. Dennoch konnte bei einem Studienpatienten bei eingeschränkter Bildqualität in der Echokardiographie jedoch ausschließlich in der kardiovaskulären MRT eine komplexe Plaque in der thorakalen Aorta detektiert werden. In einer von Harloff *et al.* (59) publizierten prospektiven Studie

wurden 99 Patienten eingeschlossen, die eine akute retinale oder zerebrale Ischämie kryptogener Genese mit zusätzlichem Nachweis eines Aortenplaques >3mm in der TOE aufwiesen. Eine (dreidimensionale) MRT basierte Angiographie [(MRA) bei 3 Tesla] zeigte im Vergleich zur TOE häufiger komplexe Plaques in der thorakalen Aorta. Auch wenn die TOE weiterhin als Goldstandard zur Charakterisierung der Plaquelast der thorakalen Aorta gilt, legt diese Studie von Harloff *et al.* (59) den Schluss nahe, dass die (dreidimensionale) MRA der thorakalen Aorta der TOE überlegen sein könnte, da die Möglichkeit der kompletten Darstellung der thorakalen Aorta besteht (82).

Von besonderer Relevanz sind die Ergebnisse der CaMRISS Studie, da im Rahmen der Studie anhand der kardiovaskulären MRT eine Detektion eines stattgehabten Myokardinfarkts (meist mit begleitenden Wandbewegungsstörung) bei 12% aller Studienpatienten ohne koronare Herzerkrankung gelang (Abbildung 4 und Tabelle 11). Eine vergleichbare Häufigkeit eines transmural bzw. subendokardial lokalisierten Late-Gadolinium-Enhancements fand sich in der Studie von Baher *et al.* (21), wo sich bei 15% der Patienten mit ischämischem Schlaganfall und unbekannter koronarer Herzerkrankung eine fibrosierte Myokardnarbe mittels Late-Gadolinium-Enhancement fand. Eine von Weinsaft *et al.* publizierte prospektive Studie (70) untersuchte die verursachenden Faktoren einer linksventrikulären Thrombenbildung bei Patienten mit systolischer kardialer Dysfunktion. Die Studienergebnisse von Weinsaft *et al.* (70) deuteten darauf hin, dass eine transmurale oder eine subendokardiale Narbe, detektiert mittels Late-Gadolinium-Enhancement, ebenso wie eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ein stattgehabter Myokardinfarkt in der Anamnese oder eine ischämiebedingte Kardiomyopathie einen eigenständigen Risikofaktor zur linksventrikulären Thrombenbildung darstellt. Demzufolge erweist sich die kardiovaskuläre MRT als eine effektive Untersuchungsmethode, um anhand einer transmuralen oder eine subendokardialen Narbe, detektiert mittels Late-Gadolinium-Enhancement, das Risiko einer linksventrikulären Thrombenbildung frühzeitig zu evaluieren und ggf. zu therapieren. Deshalb sollte bei allen Schlaganfallpatienten mit mittels MRT-diagnostiziertem und klinisch „stummem“ Myokardinfarkt eine (initial nicht-invasive) weitere kardiale Abklärung erfolgen. Zudem sind regelmäßige kardiale Kontrolluntersuchungen angezeigt.

Bei drei Patienten der CaMRISS Studie fand sich anhand des Late-Gadolinium-Enhancements der Hinweis auf eine stattgehabte Myokarditis, deren Relevanz für das Schlaganfallrisiko bisher nicht abschließend eingeschätzt werden kann.

Die Möglichkeit mittels kardiovaskulärer MRT eine fibrosierte Myokardnarbe darzustellen, ist von großer Bedeutung und zeigt eine deutliche Errungenschaft in der apparativen kardialen Diagnostik und damit auch in der Schlaganfalldiagnostik. In diesem Punkt ist die kardiovaskuläre MRT der Echokardiographie deutlich überlegen, da die Echokardiographie nicht in der Lage ist, eine fibrosierte Myokardnarbe direkt nachzuweisen. Dieser Aspekt wird besonders durch das Ergebnis der CaMRISS Studie hervorgehoben, dass von den elf Studienpatienten, welche einen mittels Late-Gadolinium-Enhancement detektierten stattgehabten Myokardinfarkt aufwiesen, nur bei einem dieser Studienpatienten eine äquivalente Wandbewegungsstörung in der Echokardiographie aufgezeigt werden konnte.

Aktueller Goldstandard zur Detektion einer Wandbewegungsstörung stellt die TTE dar, wobei die kardiovaskuläre MRT im Rahmen der CaMRISS Studie häufiger eine kardiale Wandbewegungsstörungen als die Echokardiographie detektierte. Diese Tatsache lässt sich nicht damit erklären, dass nur 79 Patienten zusätzlich zur TOE eine TTE erhielten, da alleine bei fünf Studienpatienten, welche zusätzlich zur TOE eine TTE erhielten, mittels kardiovaskulärer MRT eine Wandbewegungsstörung detektiert werden konnten, welche nicht von der TTE erkannt wurde. Demzufolge lassen sich die geringe Sensitivität (Tabelle 10) der kardiovaskulären MRT bei der Bestimmung einer kardialen Wandbewegungsstörung gegenüber der Echokardiographie und die mittelmäßige Übereinstimmung der Befundkorrelation beider Untersuchungsmethoden erklären. Dennoch lässt sich zusammenfassen, dass die kardiovaskuläre MRT eine praktikable Untersuchungsmethode zur Evaluierung von Wandbewegungsstörungen zu sein scheint. Eine reduzierte kardiale Ejektionsfraktion als mögliches Zeichen einer systolischen linksventrikulären Dysfunktion kann einer Thromben-Bildung Vorschub leisten und ist mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert (45). Im Rahmen der CaMRISS Studie zeigte sich eine Übereinstimmung der kardiovaskulären MRT mit der TTE in der Detektion einer deutlich reduzierten kardialen Ejektionsfraktion (Tabelle 9).

In der CaMRISS Studie zeigt sich anhand der Nachbefragung nach drei Monaten eine Schlaganfallrezidiv-Rate von 5,2%, die in etwa den publizierten Daten entspricht (26). Bei zwei der vier Studienpatienten (Tabelle 17), die ein Schlaganfallrezidiv erlitten, wurde im Verlauf ein Vorhofflimmern diagnostiziert. Dies bestärkt die Notwendigkeit der Optimierung der Detektion von Vorhofflimmern nach stattgehabtem ischämischem Schlaganfall.

In Zusammenschau der hier diskutierten Ergebnisse der CaMRISS Studie und der anderen dargestellten Studien zeigt die kardiovaskuläre MRT im Vergleich zur Echokardiographie Defizite in der Detektion eines Rechts-Links-Shunts und eignet sich offenbar nicht zum definitiven Ausschluss einer Endokarditis. Die kardiovaskuläre MRT zeigt hingegen eine zur Echokardiographie vergleichbare Detektion von kardialen Thromben, komplexen Plaques in der thorakalen Aorta und einer reduzierten kardialen Ejektionsfraktion. Bezüglich des Nachweises eines stattgehabten Myokardinfarkts ist die kardiovaskuläre MRT der Echokardiographie deutlich überlegen.

Die im Rahmen der CaMRISS Studie lediglich moderate Übereinstimmung der Befunde beider Untersuchungsmethoden (kardiovaskuläre MRT und Echokardiographie) ließ sich vornehmlich auf die bei 13% der Studienpatienten vorzeitig abgebrochene MRT-Untersuchung zurückführen, die offenbar zumeist durch die vergleichsweise lange Untersuchungsdauer von im Mittel 50 Minuten bedingt war, was jedoch dem diesbezüglichen Standard entspricht (83). Im Gegensatz dazu wurden nur 1% aller TOE-Untersuchungen abgebrochen.

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass die Echokardiographie auch weiterhin als Goldstandard anzusehen ist, die kardiovaskuläre MRT jedoch eine ergänzende diagnostische Aussagekraft bezüglich potenzieller kardialer bzw. aortaler Emboliequellen besitzt.

Ziel weiterer kardiovaskulärer MRT-Studien, wie bspw. die derzeit am CBF laufende HEBRAS Studie (84), sollte es sein, die Anwendbarkeit der kardiovaskulären MRT weiter zu optimieren und die Untersuchungsdauer zu minimieren. Perspektivisch scheint eine kombinierte Untersuchung aus zerebraler und kardiovaskulärer MRT in der Akutphase des Schlaganfalls wünschenswert, wodurch die Dauer des Krankenhausaufenthalts möglicherweise verkürzt werden könnte, da eine per se zwar kostengünstigere TOE aufgrund der prozeduralen Anforderungen und der limitierten Verfügbarkeit (37) zu einer unnötigen Verlängerung des Krankenhausaufenthalts führen kann (43).

Unter dem Aspekt, dass heutzutage die MRT-Verfügbarkeit zunehmend steigt, könnte der kardiovaskulären MRT in der Schlaganfalldiagnostik perspektivisch ein größerer Stellenwert zukommen. Dies bestärkt zusätzlich der wenig überraschende Faktor, dass in der von Zahuranec *et al.* (72) publizierten Studie die Mehrzahl der 20 Studienteilnehmer angaben, dass die kardiovaskuläre MRT-Untersuchung im Gegensatz zur TOE als angenehmer empfunden wurde.

Eine Limitation der CaMRISS Studie besteht darin, dass nicht alle Studienpatienten neben einer TOE auch eine TTE erhielten und wechselnde Kardiologen diese Untersuchungen durchführten. Leider mussten drei kardiovaskuläre MRT-Untersuchungen wegen eines eintreffenden Notfallpatienten abgebrochen werden, der eine zerebrale MRT benötigte. Durch eine Verkürzung der Untersuchungszeit und eine weiter zunehmende Verbreitung der MRT sollte diese den klinischen Alltag widerspiegelnde Situation jedoch überwindbar sein. Eine zusätzliche Limitation der CaMRISS Studie besteht in der am CBF (und in der klinischen Praxis) nicht für jeden Schlaganfallpatienten verfügbaren Echokardiographie, die einen Selektionsbias darstellt, ebenso wie das für die Durchführung einer kardiovaskulären MRT notwendige Fehlen von MRT-spezifischen Kontraindikationen und die notwendige Aufklärungsfähigkeit der Patienten. Somit können die CaMRISS Ergebnisse bspw. nicht auf schwer betroffene Schlaganfallpatienten übertragen werden, die mit gewissen Einschränkungen in der TOE untersuchbar wären. Durch die sich aus der Praktikabilität ergebende Notwendigkeit eines Studieneinschlusses vor Abschluss der stationären Routinediagnostik wiesen letztendlich nur etwa 90% der Studienpatienten einen kryptogenen Schlaganfall gemäß der erfolgten Routinediagnostik auf. Eine weitere mögliche Limitation stellt die Durchführung der CaMRISS Studie an einer 3 Tesla MRT dar, da eine 3 Tesla MRT im Vergleich zur 1,5 Tesla MRT eine höhere Artefakt-Anfälligkeit aufweist (85).

5. Schlussfolgerung

Der Schlaganfall zählt nicht nur zu den häufigsten Todesursachen Deutschlands, sondern auch zu der häufigsten Ursache einer lebenslangen Pflegebedürftigkeit und/oder Behinderung im Erwachsenenalter. Da nach einem stattgehabten Schlaganfall häufig ein Rezidiv erfolgt, kommt der Sekundärprävention eine immense Bedeutung zu. Die Sekundärprävention kann aber nur dann optimiert werden, wenn frühzeitig eine ätiologische Zuordnung des stattgehabten ischämischen Schlaganfalls erfolgt. Aus den in dieser Arbeit aufgeführten Ergebnissen der CaMRISS Studie lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

- Die kardiovaskuläre MRT ist bei selektierten Patienten auch in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls sicher und praktikabel. Die vergleichsweise lange Untersuchungszeit führt jedoch bei einem durchaus relevanten Anteil der Schlaganfallpatienten zu einem vorzeitigen Abbruch der Untersuchung, die mit einer Limitation der diagnostischen Aussagekraft einhergeht.
- Die kardiovaskuläre MRT stellt eine alternative Untersuchungsmethode dar, wenn eine Echokardiographie nicht verfügbar sein sollte. Die diagnostische Aussagekraft der kardiovaskulären MRT besitzt bei bis dato als kryptogen eingestuftem ischämischen Schlaganfall eine zur Echokardiographie ergänzende Aussagekraft.
- Die kardiovaskuläre MRT weist bei einem durchaus relevanten Anteil der Schlaganfallpatienten einen bis dato nicht diagnostizierten Myokardinfarkt nach.

Für die weitere Optimierung der Schlaganfalldiagnostik in der Akutphase erscheinen aufgrund der Ergebnisse der CaMRISS Studie weitere Studien zum Einsatz der kardiovaskulären MRT gerechtfertigt.

6. Anhang

Anhang 1

Case Report File der CaMRISS Studie

„Nachweis kardialer Ursachen des Schlaganfalls mittels Kardio-MRT“

Patientencode:

--	--	--

Seite 1 von 4

Case Report File

Visite 1 – Baseline / Screening

Datum: __/__/____

Arzt: _____

Einschlusskriterien:

	Ja	Nein
Mittels zerebraler Bildgebung gesicherter ischämischer Schlaganfall		
Symptombeginn innerhalb der letzten 48 Stunden vor Studieneinschluss		
FKDS Halsgefäße mit max. geringen arteriosklerotischen Wandveränderungen		
Aortenbogen mit allenfalls geringen arteriosklerotischen Wandveränderungen		
Labor ohne Hinweis für einen akuten Myokardinfarkt oder eine Infektion bei Aufnahme (CRP ≤ 5 mg/dl, Leukozyten ≤ 12/nl)		

Ausschlusskriterien:

	Ja	Nein
Kontraindikation gegen MRT (z.B. Herzschrittmacher oder ICD)		
Unfähigkeit auf Kommando für wenige Sekunden die Luft anzuhalten		
Unfähigkeit die Patientenaufklärung zu verstehen / Einwilligung zu erteilen		
Bekannte Allergie oder Unverträglichkeit von Gadobutrol (Gadovist®)		
Bekannte kardiale Emboliequelle (isoliertes PFO möglich)		
Bekanntes oder stationär nachgewiesenes Vorhofflimmern		
Dissektion der hirnversorgenden Gefäße oder ICA / VA-Stenose > 50%		

Checkliste:

	Datum
Patienteninformation „Kardio-MRT-Studie“ ausgehändigt	__/__/20__
Einwilligung „Kardio-MRT-Studie“ erfolgt	__/__/20__
KARDIO-MRT erfolgt o ja o nein	__/__/20__
• Bemerkungen:	
Einschluss 1000+ o ja o nein	
• Zerebrales MRT bei Aufnahme	__/__/20__
• Zerebrales MRT am Folgetag der Aufnahme	__/__/20__
• Zerebrales MRT am Tag 6	__/__/20__
Weitere zerebrale Bildgebung o ja o nein	
• CCT 1	__/__/20__
• CCT 2	__/__/20__

„Nachweis kardialer Ursachen des Schlaganfalls mittels Kardio-MRT“

Patientencode:

--	--	--

Seite 2 von 4

Transösophageale Echokardiographie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	___ / ___ / 20__
Transthorakale Echokardiographie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	___ / ___ / 20__
Doppler und Duplexsonographie Halsgefäße			___ / ___ / 20__
EKG bei Aufnahme (Rettungsstelle)			___ / ___ / 20__
EKG am Folgetag der Aufnahme			___ / ___ / 20__
Stroke Unit-Monitoring	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Beginn am:
Bemerkungen:	<input type="radio"/> < 24 h	<input type="radio"/> 24-72 h	<input type="radio"/> > 72 Stunden
Langzeit-EKG	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	___ / ___ / 20__

Kommentare zu den erhobenen diagnostischen Befunden

Lokalisation des Schlaganfalls: l/re/multifokal/paramedian MCA/ACA/PCA/Hirnstamm

Schlaganfallrezidiv: l/re/multifokal/paramedian MCA/ACA/PCA/Hirnstamm

Befund des Kardio-MRT: Normalbefund

Befund des TTE / TEE: Normalbefund

EKG: Sinusrhythmus

Sonstiges:

Baseline Untersuchungen / Anamnese / Medikation:

Untersuchungsergebnisse	Pkt.	Datum
NIHSS <u>vor</u> Aufnahme (schätzen)	---	
NIHSS bei Aufnahme	---	___ / ___ / 20__
mRS <u>vor</u> Aufnahme (schätzen)	---	
mRS bei Aufnahme	---	___ / ___ / 20__
Barthel-Index bei Aufnahme	---	___ / ___ / 20__

Anamnese	Ja	Nein	Seit (Jahr)
Arterielle Hypertonie			----
Fettstoffwechselstörung			----
Herzinsuffizienz			----
KHK			----
Nikotinkonsum			----
Alkoholabusus			----
Bekanntes Malignom			----
• wenn ja: wo & staging:			

--	--	--

Medikamente bei Aufnahme						
	Falls „ja“ - Name	Dosierung	Mo	Mi	Ab	Na
Antikoagulation						
Thrombozyten- aggregationshemmer						
Heparin						
Statin						
Freitext:						

Visite 2 – Stationärer Verlauf – Entlassung bzw. an Tag 6

Datum: ___/___/___

Arzt: _____

Untersuchungsergebnisse bei Entlassung bzw. an Tag 6	Pkt.	Datum
NIHSS	__	__/__/20__
mRS	__	__/__/20__
Barthel-Index	__	__/__/20__
Kommentare zu den Befunden bei Veränderung zum Vorbefund		

Bitte zudem die Checkliste & Kommentare zu den diagnostischen Befunden komplettieren.

Medikamente bei Entlassung bzw. Tag 6						
	Falls „ja“ - Name	Dosierung	Mo	Mi	Ab	Na
Antikoagulation						
Thrombozyten- aggregationshemmer						
Heparin						

„Nachweis kardialer Ursachen des Schlaganfalls mittels Kardio-MRT“

Patientencode:

--	--	--

Seite 4 von 4

Statin						
Freitext:						

Visite 3 – Telefonische Nachbefragung nach 90 Tagen

Datum: __/__/____

Arzt: _____

			Datum
Schlaganfallrezidiv	o ja	o nein	__/__/20__
Bekanntes Vorhofflimmern	o ja	o nein	__/__/20__
Sonstiges bezüglich Ätiologie des Schlaganfalls:			Punkte / Wert
NIHSS			--
mRS			--
Barthel-Index			--

Medikamente bei Nachbefragung nach 90 Tagen						
	Falls „ja“ - Name	Dosierung	Mo	Mi	Ab	Na
Antikoagulation						
Thrombozyten- aggregationshemmer						
Heparin						
Statin						
Freitext für Sonstiges:						

Anhang 2

National Institutes of Health Stroke Scale*

1a	Bewusstseinslage (Vigilanz)	(0) Wach, unmittelbar antwortend. (1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen. (2) Somnolent, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen. (3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe. <u>Anmerkung:</u> bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Punkte.
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter (0) Beide Fragen richtig beantwortet. (1) Eine Frage richtig beantwortet. (2) Keine Frage richtig beantwortet.
1c	Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen (0) Beide Aufforderung richtig befolgt. (1) Eine Aufforderung richtig befolgt. (2) Keine Aufforderung richtig befolgt.
2	Blickbewegungen (Okulomotorik)	(0) Normal. (1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder beiden. Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (Augenmuskelparese). <u>Anmerkung:</u> Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt. (2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des okulozephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.
3	Gesichtsfeld	(0) Keine Einschränkung. (1) Partielle Hemianopsie. (2) Komplette Hemianopsie. (3) Bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder kortikale Blindheit). <u>Anmerkung:</u> Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte.
4	Facialisparese	(0) Normal. (1) Gering (abgeflachte Nasolabial-Falte, Asymmetrie beim Lächeln). (2) Partiiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts). (3) Vollständig auf einer oder beider Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts).
5	Motorik Arme getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) Kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten) (1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab. (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden) (3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <u>Anmerkung:</u> Bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Punkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Punkte.
6	Motorik Beine getrennt für links und rechts z.B. bei Tetraparese	(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über fünf Sekunden in der 30° Position). (1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5. Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht). (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen fünf Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden). (3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <u>Anmerkung:</u> bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Punkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Punkte.
7	Extremitätenataxie	(0) fehlend. (1) in einer Extremität vorhanden. (2) in zwei Extremitäten vorhanden. <u>Anmerkung:</u> wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Punkte.) gewertet. Wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Punkte.) gewertet.
8	Sensibilität	(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust. (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr. (2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.
9	Sprache	(0) normal; keine Aphasie. (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdruckes. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich. (2) Schwere Aphasie; die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im Wesentlichen die Kommunikation. (3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma).
10	Dysarthrie	(0) Normal. (1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden. (2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie. <u>Anmerkung:</u> Bei Intubation oder ähnlichem 0 Punkte

11	Neglect	(0) Keine Abnormalität. (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten. (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes.
----	---------	---

*Die Formulierung ist abgeleitet von Meyer *et al.* (66).

Anhang 3

*Modifizierte Rankin–Skala**

Punkte	Bedeutung
0	Keine Symptome.
1	Keine signifikante Beeinträchtigung. Alltagsaktivitäten können trotz gewisser Symptome verrichtet werden.
2	Leichte Beeinträchtigung. Einschränkung im Alltag, Versorgung ohne Hilfe aber möglich.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Hilfe im Alltag wird benötigt, Gehen ohne Hilfsmittel ist möglich.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Bei der Körperpflege und beim gehen wird Hilfe benötigt.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, eine ständige pflegerische Hilfe wird benötigt.
6	Tod.

*Die Formulierung ist abgeleitet von van Swieten *et al.* (67).

Anhang 4

Barthel-Index*

Funktion		Punkte
Essen	unfähig alleine zu Essen	0
	mit Unterstützung	5
	selbständig	10
Baden	abhängig von Unterstützung	0
	selbständig	5
Körperpflege	abhängig von Unterstützung	0
	selbständig	5
An-und Ausziehen	unfähig sich alleine An-und Ausziehen	0
	mit etwas Unterstützung	5
	selbständig	10
Stuhlkontrolle	inkontinent	0
	gelegentlich inkontinent	5
	ständig kontinent	10
Urinkontrolle	inkontinent	0
	gelegentlich inkontinent	5
	ständig kontinent	10
Toilettenbenutzung	abhängig von Unterstützung	0
	mit etwas Unterstützung	5
	selbständig	10
Bett- bzw. Stuhltransfer	abhängig von Unterstützung	0
	mit erheblicher Unterstützung	5
	mit etwas Unterstützung	10
	selbständig	15
Mobilität	immobil	0
	unabhängig mit Rollstuhl (>50m)	5
	unterstütztes Gehen (>50m)	10
	selbständiges Gehen möglich	15
Treppensteigen	unfähig	0
	mit Unterstützung	5
	selbstständig	10

*Die Formulierung ist abgeleitet von Harrison *et al.* (68).

Anhang 5

Detailliertes Protokoll der kardiovaskulären MRT

CINE-Stady-State-Free-Precession-Sequenz		
Darstellung	Lange Achse & Kurze Achse	2-Kammer-Blick 4-Kammer-Blick Linksventrikuläre Ausflusstrakt
Schichtdicke	4 mm	
Repetitionszeit	50,54 ms	
Echozeit	3,61 ms	
Flip	12 °	
Voxel-Size	1.4x1.4x4.0 mm ³	
Matrix	224x256	
EKG-Triggerung	retrospektiv	

T1-gewichtete Gradienten-Echo-Inversion Recovery Sequenz		
Darstellung	Lange Achse & Kurze Achse	Late-Gadolinium-Enhancement Herzohr
Schichtdicke	8 mm	
Repetitionszeit	750 ms	
Echozeit	1,97 ms	
Inversionszeit	300 (Scout 4CV) ms	
Flip	20 °	
Voxel-Size	1.9x1.4x8.0 mm ³	
EKG-Triggerung	prospektiv	

Gradienten-Echo-Sequenz	
Darstellung	PFO 4-Kammer-Blick
Schichtdicke	6 mm
Repetitionszeit	178,95 ms
Echozeit	1,01 ms
Inversionszeit	110 ms
Flip	10 °
Voxel-Size	1.9x1.4x8.0 mm ³
Matrix	124x208
EKG-Triggerung	prospektiv

7. Literaturverzeichnis

1. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. Bull World Health Organ. 1976;54(5):541-53.
2. Lewandowski CA, Rao CP, Silver B. Transient ischemic attack: definitions and clinical presentations. Ann Emerg Med. 2008;52(2):S7-16.
3. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein, L. B., Gorelick, P., Halperin, J., Harbaugh, R., Johnston, S. C., Katzan, I., Kelly-Hayes, M., Kenton, E. J., Marks, M., Schwamm, L. H., Tomsick, T. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Circulation. 2006;113(10):e409-49.
4. Nolte CH, Müller-Nordhorn J, Jungehülsing GJ, Rossnagel K, Reich A, Klein M, Willich SN, Villringer A. [Symptoms, risk factors, and etiology of transient ischemic attack and stroke]. Nervenarzt. 2005;76(10):1231-8.
5. 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. 2001;32(12):2735-40.
6. Grandin CB. Assessment of brain perfusion with MRI: methodology and application to acute stroke. Neuroradiology. 2003;45(11):755-66.
7. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med. 2007;357(22):2277-84.
8. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Statistisches Jahrbuch - Deutschland und Internationales 2015.

[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2015.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 18.11.2016)]

9. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C , Ezzati M., Shibuya K., Salomon J. A., *et al.* Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2197-223.
10. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas P. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 2010; 37(7):333-340.
11. Truelsen T, Piechowski-Józwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol.* 2006;13(6):581-98.
12. Schmid T. Costs of treating cardiovascular events in Germany: a systematic literature review. *Health Econ Rev.* 2015;5(1):27.
13. Kloska SP, Wintermark M, Engelhorn T, Fiebich JB. Acute stroke magnetic resonance imaging: current status and future perspective. *Neuroradiology.* 2010;52(3):189-201.
14. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981;12(6):723-5.
15. Hartmann A, Heiss WD. *Der Schlaganfall.* Steinkopff Verlag Darmstadt. 2001; 1.Auflage: 91-107.
16. Madhani J, Movsowitz H, Kotler MN. Tissue plasminogen activator (t-PA). *Ther Drug Monit.* 1993;15(6):546-51.
17. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H. Guidelines for the early management of patients with acute

ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.

18. Dorado L, Millán M, Dávalos A. Reperfusion therapies for acute ischemic stroke: an update. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(4):327-35.

19. Mattle H, Mumenthaler M. *Neurologie*. Georg Thieme Verlag. 2012; 13.Auflage: 153-154.

20. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener HC, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016; 388(10042):365-75.

21. Baher A, Mowla A, Kodali S, Polsani VR, Nabi F, Nagueh SF, Volpi JJ, Shah DJ. Cardiac MRI improves identification of etiology of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(4):277-84.

22. Häusler KG, Endres M, Nolte CH. Medikamentöse Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls – Empfehlungen für den klinischen Alltag. *Klinikerzt*. 2015; 44(07/08):346-50.

23. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsch EE. 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*. 1993;24(1):35-41.

24. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58(5):688-97.

25. Weimar C, Weber R, Schlamann M, Hajjar K, Buck T, Diener HC. [Diagnostic and treatment of acute ischemic stroke]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138(9):423-36.

26. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ . Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):429-38.
27. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke.* 2001;32(11):2559-66.
28. Lambertz H, Lethen H. Transösophageale Echokardiographie: Lehrbuch und Atlas zur Untersuchungstechnik und Befundinterpretation. Georg Thieme Verlag. 2012; 3.Auflage: 256-257, 265-268.
29. Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(3):150-61.
30. Weir NU. An update on cardioembolic stroke. *Postgrad Med J.* 2008;84(989):133-42
31. Nakanishi K, Homma S. Role of echocardiography in patients with stroke. *J Cardiol.* 2016;68(2):91-9.
32. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2478-86.
33. Deutsche Gesellschaft für Neurologie - Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankung. Stand 2012; gültig bis September 2017. [<http://www.dgn.org/leitlinien/2311-II-21-2012-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen2012> (abgerufen am 18.11.2016)]
34. European Stroke Organisation: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457-507.
35. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, *et al.*. 2016 ESC Guidelines for the management

of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(5):e1-e88.

36. Flachskampf FA. *Kursbuch Echokardiographie: Unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.* Georg Thieme Verlag. 2011; 5.Auflage: 4-6, 213-215.

37. Giruparajah M, Bosch J, Vanassche T, Mattina K, Connolly SJ, Pater C, Hart RG. Global survey of the diagnostic evaluation and management of cryptogenic ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2015;10(7):1031-6.

38. Dittrich R, Schmidt WP, Heidrich J, Bücken-Nott HJ, Ringelstein EB, Heuschmann PU, Berger K. [Differences in the extent of diagnostic procedures after acute stroke in patients treated in departments of neurology, internal medicine and geriatric medicine]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2005;73(2):68-73.

39. Daniel WG, Erbel R, Kasper W, Visser CA, Engberding R, Sutherland GR, Grube E, Hanrath P, Maisch B, Dennig K. Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10,419 examinations. *Circulation.* 1991;83(3):817-21.

40. Sainathan S, Andaz S. A systematic review of transesophageal echocardiography-induced esophageal perforation. *Echocardiography.* 2013;30(8):977-83.

41. Hilberath JN, Oakes DA, Shernan SK, Bulwer BE, D'Ambra MN, Eltzschig HK. Safety of transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(11):1115-27.

42. Zhang L, Harrison JK, Goldstein LB. Echocardiography for the detection of cardiac sources of embolism in patients with stroke or transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(7):577-82.

43. Herm J, Konieczny M, Jungehulsing GJ, Endres M, Villringer A, Malzahn U, Heuschmann PU, Haeusler KG. Should transesophageal echocardiography be performed in acute stroke patients with atrial fibrillation? *J Clin Neurosci*. 2013;20(4):554-9.
44. Flachskampf FA. *Praxis der Echokardiographie: Das Referenzwerk zur echokardiografischen Diagnostik*. Georg Thieme Verlag. 2010; 3.Auflage:39-40.
45. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, Habib G, Ringelstein EB, Sicari R, Zamorano JL, Sitges M, Caso P. 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*. 2010;11(6):461-76.
46. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie*. Springer Medizin Verlag. 2014; 7.Auflage:142.
47. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. *Radiologie*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. 2006; 3.Auflage:126-131.
48. Hombach V, Grebe O, Botnar R. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Grundlagen - Technik - klinische Anwendung*. Schattauer Verlag. 2004; 1.Auflage:73-74.
49. Rummeny EJ, Reimer P, Heindel W. *Ganzkörper-MR-Tomographie*. Georg Thieme Verlag. 2006; 2.Auflage:27.
50. Prince MR, Zhang H, Zou Z, Staron RB, Brill PW. Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(2):W138-43.
51. Mayr M, Bongratz G. Nephrogene systemische Fibrose (NSF): Wie hoch ist das Risiko und wie können wir es vermeiden? 2011; 16(7): 462-8.
52. Rustemli A, Bhatti TK, Wolff SD. Evaluating cardiac sources of embolic stroke with MRI. *Echocardiography*. 2007;24(3):301-8.

53. Bami K, Haddad T, Dick A, Dennie C, Dwivedi G. Noninvasive imaging in acute myocarditis. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(2):217-23.
54. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, Schwitter J, van Rossum A, Pilz G, Nothnagel D, Steen H, Petersen S, Nagel E, Prasad S, Schumm J, Greulich S, Cagnolo A, Monney P, Deluigi CC, Dill T, Frank H, Sabin G, Schneider S, Mahrholdt H. European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry--multi national results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:9.
55. Hoey ET, Mankad K, Al-Chalabi H, Rosa S. The emerging role of cardiovascular MRI for suspected cardioembolic stroke. *Clin Radiol*. 2013;68(2):107-16.
56. Pagán RJ, Parikh PP, Mergo PJ, Gerber TC, Mankad R, Freeman WD, Shapiro BP. Emerging role of cardiovascular CT and MRI in the evaluation of stroke. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(2):269-80.
57. Hamilton-Craig C, Sestito A, Natale L, Meduri A, Santangeli P, Infusino F, Pilato F, Di Lazzaro V, Crea F, Lanza GA. Contrast transoesophageal echocardiography remains superior to contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(3):222-7.
58. Nusser T, Höher M, Merkle N, Grebe OC, Spiess J, Kestler HA, Rasche V, Kochs M, Hombach V, Wöhrle J. Cardiac magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography in patients with transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(2):322-9.
59. Harloff A, Brendecke SM, Simon J, Assefa D, Wallis W, Helbing T, Weber J, Frydrychowicz A, Vach W, Weiller C, Markl M. 3D MRI provides improved visualization and detection of aortic arch plaques compared to transesophageal echocardiography. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(3):604-11.
60. Faber T, Rippey A, Hyslop WB, Hinderliter A, Sen S. Cardiovascular MRI in Detection and Measurement of Aortic Atheroma in Stroke/TIA patients. *J Neurol Disord*. 2013;1(4):139.

61. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. Lancet. 2008;371(9624):1612-23.
62. Diener HC, Weimar C. Die neue S3-Leitlinie "Schlaganfallprävention" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft. Psychopharmakotherapie. 2013;20(2):58-65.
63. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S3-Leitlinie: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 1. 2015. AWMF-Register-Nr. 030/133. [http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-133k_S3_Sekun%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf] (abgerufen am 18.11.2016)]
64. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. Lancet Neurol. 2006;5(7):603-12.
65. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke. 1989;20(7):864-70.
66. Meyer BC, Hemmen TM, Jackson CM, Lyden PD. Modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: prospective reliability and validity. Stroke. 2002;33(5):1261-6.
67. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke. 1988;19(5):604-7.
68. Harrison JK, McArthur KS, Quinn TJ. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. Clin Interv Aging. 2013;8:201-11.
69. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber

Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.

70. Weinsaft JW, Kim HW, Shah DJ, Klem I, Crowley AL, Brosnan R, James OG, Patel MR, Heitner J, Parker M, Velazquez EJ, Steenbergen C, Judd RM, Kim RJ. Detection of left ventricular thrombus by delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance prevalence and markers in patients with systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(2):148-57.

71. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.

72. Zahuranec DB, Mueller GC, Bach DS, Stojanovska J, Brown DL, Lisabeth LD, Patel S, Hughes RM, Attili AK, Armstrong WF, Morgenstern LB. Pilot study of cardiac magnetic resonance imaging for detection of embolic source after ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(8):794-800.

73. Meier B, Frank B, Wahl A, Diener HC. Secondary stroke prevention: patent foramen ovale, aortic plaque, and carotid stenosis. *Eur Heart J.* 2012;33(6):705-13.

74. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation.* 2005;112(7):1063-72.

75. Fonseca AC, Ferro JM. Cryptogenic stroke. *Eur J Neurol.* 2015;22(4):618-23.

76. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Weimar C, Serena J, Meier B, Mattle HP, Di Angelantonio E, Paciaroni M, Schuchlenz H, Homma S, Lutz JS, Thaler DE. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2015;36(35):2381-9.

77. Di Tullio MR, Jin Z, Russo C, Elkind MS, Rundek T, Yoshita M, DeCarli C, Wright CB, Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease, and ischemic stroke in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(1):35-41.

78. Ohyama H, Hosomi N, Takahashi T, Mizushige K, Osaka K, Kohno M, Koziol JA. Comparison of magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography in detection of thrombus in the left atrial appendage. *Stroke*. 2003;34(10):2436-9.
79. Barkhausen J, Hunold P, Eggebrecht H, Schöler WO, Sabin GV, Erbel R, Debatin J. Detection and characterization of intracardiac thrombi on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(6):1539-44.
80. 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*. 2016;23(3):569-79.
81. Kronzon I, Tunick PA. Aortic atherosclerotic disease and stroke. *Circulation*. 2006;114(1):63-75.
82. Krinsky GA, Freedberg R, Lee VS, Rockman C, Tunick PA. Innominate artery atheroma: a lesion seen with gadolinium-enhanced MR angiography and often missed by transesophageal echocardiography. *Clin Imaging*. 2001;25(4):251-7.
83. Kuchynka P, Podzimkova J, Masek M, Lambert L, Cerny V, Danek B, Palecek T. The Role of Magnetic Resonance Imaging and Cardiac Computed Tomography in the Assessment of Left Atrial Anatomy, Size, and Function. *Biomed Res Int*. 2015;2015:247865.
84. Haeusler KG, Grittner U, Fiebach JB, Endres M, Krause T, Nolte CH. HEart and BBrain interfaces in Acute ischemic Stroke (HEBRAS)--rationale and design of a prospective observational cohort study. *BMC Neurol*. 2015;15:213.
85. Oshinski JN, Delfino JG, Sharma P, Gharib AM, Pettigrew RI. Cardiovascular magnetic resonance at 3.0 T: current state of the art. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:55.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laura Luise Gräfin zu Bentheim-Tecklenburg-Rheda versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Nachweis kardioaortaler Ursachen eines bis dato kryptogenen ischämischen Schlaganfalls mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie – Ergebnisse einer prospektiven Studie“** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9. Eigener Arbeitsaufwand

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Laura Luise Gräfin zu Bentheim-Tecklenburg-Rheda hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Karl Georg Häusler; Christian Wollboldt; Laura zu Bentheim; Juliane Herm; Sebastian Jäger; Claudia Kunze; Holger-Carsten Eberle; Claudia Christina Deluigi; Oliver Bruder; Carolin Malsch, Peter U. Heuschmann; Matthias Endres; Heinrich J. Audebert; Andreas Morguet; Christoph Jensen; Jochen B. Fiebach. Feasibility and diagnostic value of cardiovascular MRI compared to echocardiography after acute ischemic stroke of undetermined origin. Stroke. 2017; 48(5):1241-1247.

Beitrag im Einzelnen:

Retrospektive Datenerhebung im Rahmen der Studie nach Aktenlage und CRF, Unterstützung der Koordination der verblindeten Befunderhebung diagnostischer Prozeduren im Rahmen der Studie, Komplettierung der Datenbank der Studie, Unterstützung der Plausibilitätsprüfung der Datenbank, wiederholtes Gegenlesen des o.g. Manuskriptes, wobei relevante Anmerkungen in die finale Version des Manuskriptes eingegangen sind.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers.

Unterschrift der Doktorandin

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Karl Georg Häusler, für die Überlassung des Promotionsthemas sowie seine einwandfreie, zuverlässige und geduldige Betreuung während des gesamten Promotionszeitraums. Darüber hinaus möchte ich dem Team des Centrum für Schlaganfallforschung Berlin danken.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, meiner restlichen Familie sowie meinen geliebten Freunden, die mich tatkräftig und motivierend in jeder Lebenslage unterstützen. Jan, dir möchte ich besonders für deine jahrelange inspirierende Freundschaft danken – du bist wie ein Bruder für mich.

Widmen möchte ich diese Dissertation meiner Mutter, Alexandra zu Bentheim, durch ihre bedingungslose Liebe und ihren stetigen Rückhalt konnte ich zu dem Menschen heranwachsen, der ich heute bin – Danke.