

**Paradoxe Hirnembolie:
Nachweis von Risikofaktoren für Rezidive und
Strategien zur Sekundärprophylaxe**

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Sabine Lucas
aus
Salzkotten

Berichter: Herr Privatdozent
Dr. med. Christof Klötzsch

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Peter Hanrath

Tag der mündlichen Prüfung: 24. August 2004

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Meinen Eltern

für

Ihre Liebe

und

Unterstützung

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Patienten und Methoden	4
2.1. Patienten mit paradoxer Hirnembolie	4
2.2. Untersuchungen	6
2.2.1. Computertomographie/Magnetresonanztomographie	6
2.2.2. Dopplersonographie/Angiographie	6
2.2.3. Langzeit-EKG	7
2.2.4. Abklärung venöser Emboliequellen	7
2.2.5. Transthorakale und transösophageale Echokardiographie	7
2.2.6. Transkranielle Dopplersonographie mit Kontrastmittel zum Nachweis eines Rechts-Links Shunts	9
2.2.7. Laboruntersuchungen	10
2.3. Therapie	11
2.3.1. Medikamentös	11
2.3.2. PFO-Verschluss	11
2.4. Follow-up	14
3. Ergebnisse	16
3.1. Patienten mit paradoxer Hirnembolie	16
3.1.1. Klinischer Beobachtungszeitraum	16
3.1.2. Patienten mit singulärer zerebraler Ischämie im Vergleich zu Patienten mit einem Rezidiv während des Beobachtungszeitraumes	20
3.1.3. Patienten mit singulärer zerebraler Ischämie im Vergleich zu Patienten mit multiplen zerebralen Ischämien in der Vorgeschichte oder während des Beobachtungszeitraumes	23
3.2. Prophylaxe eines Rezidives während des prospektiven Beobachtungs- zeitraumes	26
3.2.1. Patienten mit medikamentöser Therapie	26
3.2.2. Patienten mit operativer Therapie	27

3.2.3. Vergleich der Rezidivraten unterschiedlicher Therapien im Follow-up	30
4. Diskussion	32
5. Zusammenfassung	49
6. Literaturverzeichnis	51
7. Bildquellenverzeichnis	63
8. Danksagung	64
9. Lebenslauf	65

1. Einleitung

Bei Patienten mit akutem ischämischen Hirninsult kann in bis zu 40% der Fälle die Ursache trotz intensiver Suche und vielseitigen diagnostischen Maßnahmen nicht geklärt werden.

In der Mehrzahl der Fälle sind zerebrale Ischämien durch embolische Verschlüsse extra- oder intrakranieller Gefäße verursacht. Als Ursprung der Thromboembolien zerebraler Gefäße dient häufig das Herz durch Erkrankungen wie zum Beispiel Vorhofflimmern oder Herzklappenveränderungen. Weitere Ursachen können artheromatöse Plaques der Aorta ascendens und der hirnversorgenden extrakraniellen Gefäße sein.

Schlaganfälle, die weder auf eine Mikro- oder Makroangiopathie, kardiale Emboliequellen oder andere seltene Krankheiten zurückgeführt werden können, werden als kryptogen bezeichnet. In dieser Gruppe ist die Prävalenz eines persistierenden Foramen ovale am Herzen zwei bis drei mal höher als im Vergleich zu Kontrollgruppen [20], [103], [102]. Auch in Fällen vermeintlicher Sicherung der Genese bleibt die definitive Ursache der zerebralen Ischämie eine Vermutung.

Das persistierende Foramen ovale (PFO) findet sich als Normvariante mit oder ohne spätere neurologische Symptomatik in etwa 25-30% der Normalbevölkerung [59], [146]. Es ist eine kulissenförmige Öffnung zwischen dem linksatrialem Septum primum und dem rechtsatrialem Septum secundum im Bereich der Fossa ovalis. Im Fetalkreislauf dient das PFO als physiologische Verbindung für den Blutstrom vom rechten in den linken Vorhof. Nach der Geburt und der Unterbrechung des placentaren Kreislaufs kommt es durch die linksatriale Druckerhöhung in der Regel zum funktionellen Verschluss des PFO. Das Septum primum wird an das Septum secundum angepresst und beide verwachsen in den darauffolgenden Monaten [14].

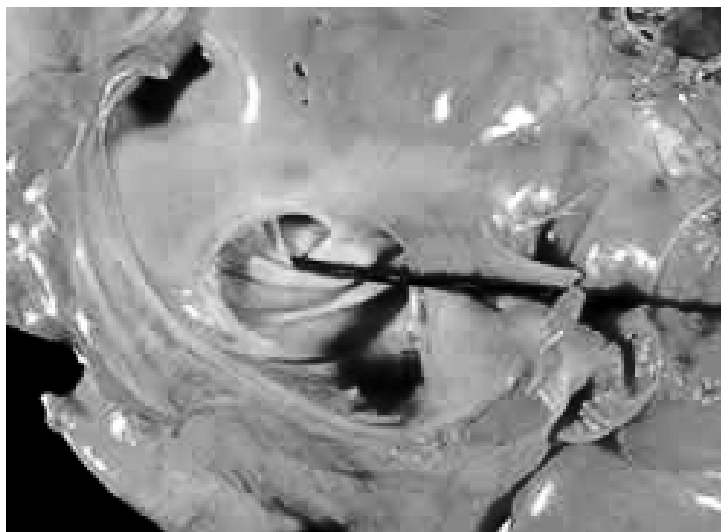


Abbildung 1: Offenes Foramen ovale im anatomischen Präparat

Ist das Septum primum zu kurz angelegt, bleibt eine Restverbindung zwischen den beiden Vorhöfen mit einem permanenten Rechts-Links Shunt bestehen. Dies wird dann als persistierendes Foramen ovale bezeichnet, dessen Durchmesser Autopsiestudien zufolge im Mittel 4,9 mm (1-19 mm) beträgt. Im Gegensatz dazu steht das ventiloffene Foramen ovale, bei dem nur unter intrathorakaler Druckerhöhung, wie zum Beispiel beim Pressen, eine Verbindung der beiden Vorhöfe zustande kommt. In diesem Fall sind die beiden Septen normal angelegt, jedoch nicht miteinander verwachsen. Über diese Verbindung zwischen den beiden Vorhöfen kann es zu einer paradoxen Embolie kommen, bei der ein Embolus aus dem venösen Zustromgebiet des rechten Herzens durch das PFO in das zerebrale Gefäßsystem gelangt und hier zum Verschluss und damit zur zerebralen Ischämie führen kann.

Das PFO ist anatomisch und pathophysiologisch von den Vorhofseptumdefekten (ASD = Atrial Septal Defect) abzugrenzen. Diese werden unterteilt in die selten vorkommenden tiefsitzenden Ostium-primum-Defekte (ASD I), die häufiger vorkommenden zentralsitzenden Ostium-secundum-Defekte (ASD II) und die hochsitzenen Sinus-venosus-Defekte mit fehleinmündenden Pulmonalvenen. Der hämodynamisch relevante ASD bedingt einen Links-Rechts Shunt auf der Vorhofebene mit einer Volumenbelastung des rechten Ventrikels und des Lungenkreislaufs. Durch den Verschluss dieses Links-Rechts Shunts wird eine Rechtsherzbelastung verhindert. Beim PFO nimmt der Verschluss des Defektes die Möglichkeit eines Rechts-Links Shunts und verhindert damit den Übertritt von venösem Embolielmaterial in den arteriellen Kreislauf.

Seit der ersten Beschreibung einer paradoxen Embolie durch J. Cohnheim im Jahre 1877 [32] wird über die klinische Bedeutung des persistierenden Foramen ovale ausgiebig debattiert. Damals konnte das PFO noch nicht durch die erst viel später entwickelte Kontrastechokardiographie nachgewiesen werden. Diese Untersuchung zeigte erstmals eine Beziehung zwischen kryptogenen Schlaganfällen und PFO. Zusätzlich wurden erste Kofaktoren, die das Auftreten einer paradoxen Hirnembolie begünstigen, beschrieben. Hierzu zählen heute vor allem die tiefe Beinvenenthrombose (TVT), Gerinnungsstörungen, Valsalva-Manöver, Exsikkose, Immobilisation, die Einnahme oraler Kontrazeptiva, maligne Tumorerkrankungen, sowie das Vorhandensein eines Vorhofseptumaneurysmas und ein großer Rechts-Links Shunt unter normaler Atmung.

Eine besondere Bedeutung ist dem persistierendem Foramen ovale seit Ende der 80er Jahre vor allem in der Genese kryptogener zerebraler Ischämien bei jüngeren Patienten zugekommen. Ebenso werden international seit einiger Zeit therapeutische Optionen zur Vermeidung möglicher Rezidive diskutiert, wobei die optimale sekundärprophylaktische Therapie große Unstimmigkeit hervorruft. Auch die Studienlage zur medikamentösen Prophylaxe bzw. zum chirurgischem oder katheterinterventionellem Verschluss ist noch nicht ausreichend. Andererseits können Schlaganfallrezidive meist verheerend sein, so dass sich die

Frage stellt, ob man das PFO verschließen soll oder die medikamentöse Rezidivprophylaxe ausreicht. Angesichts der relativ niedrigen Rezidivrate bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO ist es sehr schwierig, Subgruppen von Patienten mit einem höheren Rezidivrisiko zu identifizieren, um einen signifikanten Vorteil einer Therapie gegenüber der anderen nachzuweisen.

Das Ziel dieser Studie ist einerseits, die Kofaktoren einer paradoxen Hirnembolie und die Häufigkeit eines Schlaganfallrezidivs bei Patienten mit persistierendem Foramen ovale zu untersuchen. Es wurde dafür in einer Gruppe von 124 Patienten mit paradoxer Hirnembolie speziell nach den bisher bekannten Kofaktoren gesucht. Nicht ein einzelner Faktor, sondern die Summation mehrerer, gleichzeitig in Erscheinung tretender Faktoren, scheint den Weg zu einer paradoxen Embolie zu ebnen. Auf der Suche nach signifikanten Risikofaktoren mit besonderer Bedeutung für ein Rezidiv, wurden Patienten mit singulärer Ischämie und Patienten, die multiple Ischämien und/oder ein Rezidiv während des Beobachtungszeitraumes von 52 ± 32 Monate erlitten, ausführlich verglichen.

Andererseits soll in dieser Studie ein Schwerpunkt auf die Untersuchung der verschiedenen Möglichkeiten der Sekundärprophylaxe gelegt werden, um das Risiko-Nutzen-Verhältnis der verfügbaren Therapiemodalitäten zu ermitteln und eine Risikostratifizierung zu definieren. Da die Studienlage hier noch dürftig ist, wurde unter anderem die Rezidivhäufigkeit einer paradoxen Embolie nach medikamentöser Therapie, katheterinterventionellem oder chirurgischem PFO-Verschluss untersucht. Infolgedessen stellt sich für diese Studie die zusätzliche Frage, ob das PFO verschlossen werden soll oder die medikamentöse Rezidivprophylaxe ausreicht.

2. Patienten und Methoden

In dem Zeitraum von Oktober 1999 bis Dezember 2000 wurden Patienten der neurologischen und der kardiologischen Abteilungen des Universitätsklinikums der RWTH Aachen, bei denen eine paradoxe Embolie als Ursache eines zerebrovaskulären Insultes oder einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) festgestellt worden war, in diese Studie aufgenommen. Es erfolgte die Dokumentation relevanter Informationen der zerebralen Symptomatik aus den Krankenakten der neurologischen Klinik. Durch die Unterstützung der kardiologischen Abteilung konnten auch Patientendaten erhoben werden, bei denen das persistierende Foramen ovale nach einer Ischämie operativ verschlossen wurde. Über den Zeitraum dieser Studie wurden die Patienten schriftlich zu einer freiwilligen ambulanten Nachuntersuchung in die Poliklinik der neurologischen Klinik eingeladen.

Außerdem wurden Patienten des Alfried-Krupp-Krankenhauses in Essen aus den Jahren 1988 bis 1996, welche die Kriterien zur Aufnahme in diese Studie erfüllten, aufgenommen. Diese Patienten wurden in den oben genannten Jahren sowohl ambulant nachuntersucht, als auch später in jährlichen Abständen telefonisch kontaktiert und nach erneuten Zeichen einer zerebralen Ischämie befragt. Vor der Aufnahme in diese Studie fand ein erneuter telefonischer Kontakt zur Aktualisierung der Krankengeschichte statt.

Die Patienten aus den beiden oben genannten Kliniken wurden nach Ausschluss anderer thromboembolischer Ursachen der zerebralen Ischämie in diese Studie aufgenommen.

2.1. Patienten mit paradoxer Hirnembolie

Es wurden Patienten mit zerebraler Ischämie unklarer Genese und dem Nachweis eines persistierenden Foramen ovale untersucht.

Insgesamt 124 Patienten (71 Männer und 53 Frauen; 51 ± 15 Jahre), bei denen als einzige Ischämieursache eine paradoxe Embolie in Frage kam, wurden in diese Studie aufgenommen. Von diesen Patienten erlitten 84 (68%) einen Insult und 40 (32%) eine transitorisch ischämische Attacke (TIA).

Besonderes Interesse galt vor allem der Situation, in der die neurologische Symptomatik auftrat. Hierzu war unter anderem eine genaue Anamneseerhebung und eine weitreichende klinische Diagnostik erforderlich.

So wurde zum Beispiel der tiefen Beinvenenthrombose große Bedeutung zugemessen, da paradoxe Hirnembolien von thrombotischem Material aus dem venösen System durch einen kardialen Rechts-Links Shunt (zumeist ein persistierendes Foramen ovale, PFO) eine potentielle Ursache des Schlaganfalls sind. Dies gilt insbesondere für jüngere Insultpatienten.

ten, da bei ihnen die Prävalenz eines kardialen Rechts-Links Shunts (RLS) mit etwa 50 Prozent bedeutend höher ist.

Zu den wichtigen Kofaktoren einer paradoxen Embolie zählen Immobilisation, Exsikkose, Valsalva-Manöver, hormonelle Kontrazeptiva, eine postmenopausale Hormonsubstitution, Gerinnungsstörungen, Migräne und bekannte carcinogene Erkrankungen [84].

Immobilisation und Exsikkose begünstigen das Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose. So wurde zum Beispiel der Begriff der "Flugzeugthrombose" oder des "economy class syndrome" geprägt, welches bei längeren Auto- oder Busfahrten oder Sitzen mit abgewinkelten Beinen, Bewegungsmangel und unzureichende Flüssigkeitsaufnahme, speziell im Sommer, zu einer Hyperkoagulabilität des Blutes führen kann. Hormonelle Kontrazeptiva oder postmenopausale Hormonsubstitution sind ein weiterer Risikofaktor, da diese mit der Entstehung venöser Thrombosen in Verbindung gebracht werden. Zusätzlich wurde in der Patientenanamnese nach malignen Tumorerkrankungen und einer Migräne gefragt, da diese Kofaktoren Ursache einer idiopathischen Thrombose sein können.

Ein Valsalva-Manöver kurz vor dem Insult beschreibt eine Erhöhung des intrathorakalen Druckes, was zum Beispiel durch Husten, aber auch durch Pressen beim Stuhlgang, schweres Heben, Koitus, Tauchen etc. bedingt sein kann. Es kommt bei Patienten mit PFO zur Flussumkehr auf Vorhofebene im Sinne eines Rechts-Links Shunt, bei dem das Blut durch das offene Foramen ovale in den linken Vorhof strömen kann. Kommt diese Verbindung nur passager unter Druckerhöhung zustande, so nennt man dies ein ventiloffenes Foramen ovale, da der Shunt in Ruhe verschlossen ist. Es wird von einem permanent offenen Foramen ovale gesprochen, wenn ein RLS auch ohne intrathorakale Druckerhöhung besteht.

Wichtig in der Erhebung der persönlichen Anamnese war auch die Evaluierung von Gerinnungsstörungen und die Erfassung pulmonaler Embolien, sowohl in der Zeit vor, als auch zum Zeitpunkt der erfassten Ischämie. In diesem Zusammenhang wurde ein weiterer Schwerpunkt auf die Erhebung der familiären Anamnese gelegt. Es wurde insbesondere nach embolischen Ereignissen wie Lungenembolien oder Schlaganfällen in der Familie gefragt, um eine familiäre Häufung zu evaluieren.

2.2. Untersuchungen

Neben der genauen Anamneserhebung war bei allen Patienten dieser Studie eine umfassende Diagnostik nötig, um die Ursache der Ischämie möglichst sicher zu erfassen. Dies beinhaltete zum einen die moderne Apparatediagnostik mit kranialer Computer- (CT) und gegebenenfalls Magnetresonanztomographie (MRT), Dopplersonographie oder Angiographie und ein Langzeit-Elektrokardiogramm (LZ-EKG). Zur Abklärung venöser Emboliequellen wurde sowohl eine möglichst frühzeitige sonographische und röntgenologische Untersuchung der Bein- und Beckenvenen, ein transthorakaler (TTE) und transösophagealer Ultraschall (TEE), als auch die kontrastverstärkte transkranielle Dopplersonographie (KM-TCD) angefordert. Umfassend wurden auch hämostaseologische Laboruntersuchungen durchgeführt, um gerinnungsbedingte Ursachen der Ischämie zu erfassen.

2.2.1. Computertomographie/Magnetresonanztomographie

Um die Ausdehnung und Form eines zerebrovaskulären Insults sowie den zeitlichen Verlauf beurteilen zu können, erfolgte bei allen Patienten eine computertomographische (CT, n=82) oder eine magnetresonanztomographische (MRT, n=42) Darstellung des Gehirns. Hilfreich für die Diagnose eines paradoxen Hirninfarktes ist das Vorliegen eines “embolischen“ Infarktmusters in der zerebralen Bildgebung. Typisch für eine solche Darstellung sind kortikale Läsionen oder große Territorialinfarkte, die ein ganzes Versorgungsgebiet einer Hirnarterie, zum Beispiel der Arteria cerebri media, umfassen können. Häufig können auch mehrere, zum Teil bilaterale Läsionen als Ausdruck der Embolusfragmentierung nachgewiesen werden. Im Falle des Nachweises solcher frischer kortikaler Läsionen ist eine embolische Genese sehr wahrscheinlich. Andere Infarktmuster wie Grenzzoneninfarkte, Lakunen und die diffuse subkortikale Enzephalopathie sind charakteristisch für andere Insultmechanismen.

In der Frühphase eines Insultes und auch bei transienter Anfallssymptomatik erlaubt die diffusionsgewichtete MRT bereits wenige Minuten nach Eintreten des Insultes fast immer den Nachweis einer Diffusionsstörung [125], [51].

2.2.2. Dopplersonographie/Angiographie

Alle Patienten wurden zusätzlich einer extrakraniellen farbcodierten Duplexsonographie und einer transkraniellen Dopplersonographie (TCD) zur Beurteilung stenookklusiver atherothrombotischer Prozesse und Dissekte der hirnversorgenden Arterien unterzogen.

Zur Differenzierung von möglichen intra- und extrakraniellen Makroangiopathien wurde bei 41 Patienten (33%) zusätzlich eine zerebrale Angiographie angefertigt.

2.2.3. Langzeit-EKG

Der Ausschluss von Arrhythmien als Ursache des Infarktes erfolgte bei 112 Patienten (90%) über die Erstellung einer Langzeit-Elektrokardiographie. Insbesondere der Nachweis eines intermittierenden oder permanenten Vorhofflimmerns, das bei der Entstehung atrialer Thromben relevant ist, war von Bedeutung. Zeigte das EKG ventrikuläre oder supraventrikuläre Extrasystolen, so kam diesem bei sonst unauffälligem Befund keine Bedeutung zu.

2.2.4. Abklärung venöser Emboliequellen

Der Ursprung einer paradoxen Embolie ist häufig eine tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose. In bis zu 80 % sind solche Thrombosen klinisch stumm [94]. Andererseits können Thrombosen auch aufgrund der Immobilisierung erst nach dem Insult auftreten, ohne vorher für den Insult eine Rolle gespielt zu haben.

Aufgrund der Anamnese und klinischen Untersuchung wurden bei allen Patienten die venösen Gefäße der Bein- und Beckenvenen zur Abklärung einer subklinischen Thrombose untersucht.

Die Duplexsonographie wurde bei insgesamt 82 Patienten angewandt, um nicht invasiv, venöse Thrombosen der unteren Extremitäten und der großen Beckenvenen zu diagnostizieren.

Die phlebographische Untersuchung, bei der ein jodhaltiges Kontrastmittel über die oberflächlichen Fußrückenvenen zur Darstellung der Venenverhältnisse der unteren Extremität injiziert wird, fand bei 67 Patienten statt. Nach Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen und Anfertigung von Zielaufnahmen konnten Diagnosen, zum Beispiel die der Varikosis, einer Insuffizienz der Venae perforantes oder einer tiefen Beinvenenthrombose bei Verschluss des Gefäßlumens, gestellt werden.

2.2.5. Transthorakale und transösophageale Echokardiographie

Zur Darstellung angeborener oder erworbener Herzfehler wurde bei 97 Patienten (78%) eine transthorakale Echokardiographie (TTE) und bei 112 Patienten (90%) eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt. Alle 124 Patienten wurden zumindest mit einer der beiden Verfahren untersucht. Zu den Herzfehlern zählen zum Beispiel ein PFO, ein Vorhofseptumaneurysma (VHSA), Klappeninsuffizienz oder eine Klappenstenose. Weiterhin können Aortenplaques, kardiale Thromben und Tumore dargestellt werden.

Um ein PFO zu diagnostizieren wird während der Darstellung des Herzens im Vierkammerblick über einen peripher venösen Zugang ein galaktosehaltiges Kontrastmittel injiziert. Die Untersuchung wird dabei in Linksseitenlage mittels eines 5 MHz Sektorschallkopfes (Hew-

lett Packard Sonos) durchgeführt. Es wurden 5 ml Echovist® (Schering AG, Germany), welches aus 5 µm großen D-Galaktosemikrosphären besteht, injiziert. Dieses Kontrastmittel ist nicht in der Lage die Lungenstrombahn zu passieren, sondern kann nur den linken Vorhof und die zerebralen Arterien über einen Rechts-Links Shunt erreichen. Die Kontrastmitteluntersuchung wurde zuerst ohne und nach ein paar Minuten mit Valsalva-Manöver durchgeführt. Das Valsalva-Manöver bestand in einer aktiven, maximalen Anspannung und anschließend abrupten Entspannung der Bauchmuskulatur. Hierdurch wird die Sensitivität der Untersuchung erhöht, da auch ein ventiloffenes Foramen ovale identifiziert werden kann. Bei einem ventiloffenem Foramen ovale kommt es nur unter Valsalva-Provokation und der daraus folgenden rechtsatrialen Druckerhöhung zu einem Rechts-Links Shunt. Das Erscheinen von drei oder mehreren “Bubbles“ (Mikroembolien) im linken Vorhof bzw. Ventrikel innerhalb von drei Herzzyklen wurde als positive Kontraststudie im Sinne eines vorhandenen PFO gewertet. Die Größe des Shunts wurde in drei Kategorien unterteilt: klein (3-9 Mikrobubbles), mittel (10-30 Mikrobubbles) und groß (> 30 Mikrobubbles). Nur wenn der direkte Kontrastmittelübertritt durch das PFO beobachtet und ein pulmonaler Shunt durch Beobachtung der Pulmonalvenen ausgeschlossen werden konnte, wurde die Diagnose PFO gestellt [83], [31], [100].

Ein Vorhofseptumaneurysma (VHSA) wurde diagnostiziert, wenn die Vorwölbung des Septums in den linken oder rechten Vorhof mehr als 10 mm (aus der Vorhofebene) betrug [62].

Der transösophageale Zugang verfügt gegenüber dem transthorakalem Zugang über eine höhere Sensitivität, die Spezifität beider Methoden ist jedoch gleichwertig [143].

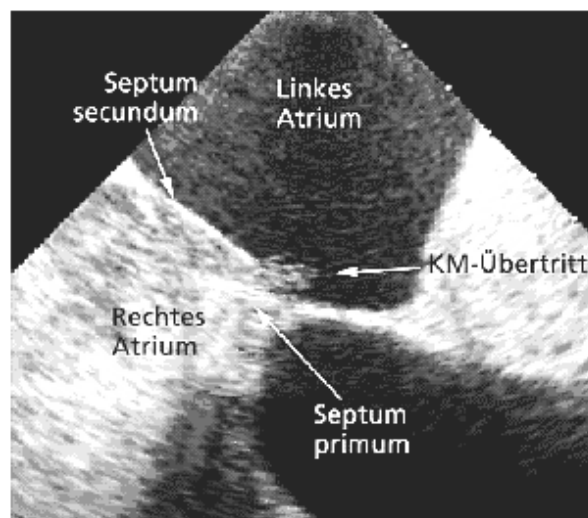
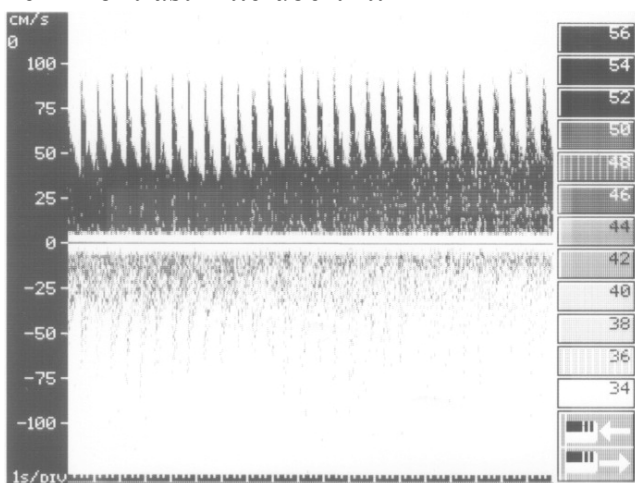


Abbildung 2: Offenes Foramen ovale im TEE [51]

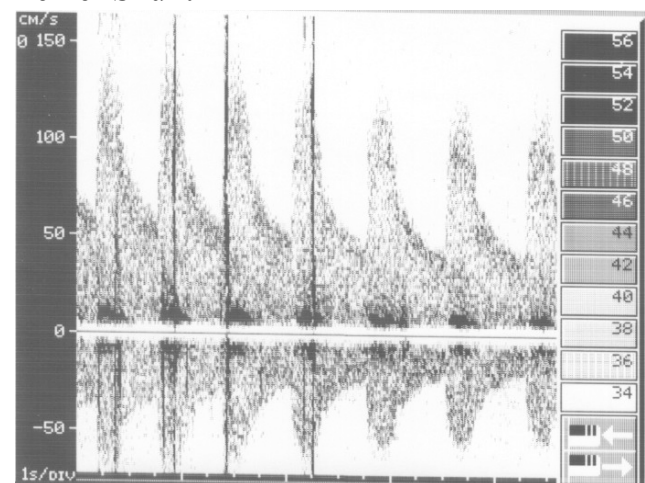
2.2.6. Transkranielle Dopplersonographie mit Kontrastmittel zum Nachweis eines Rechts-Links Shunts

Die kontrastmittelverstärkte transkranielle Dopplersonographie (KM-TCD) erlaubt die Erfassung kardialer sowie extrakardialer Rechts-Links Shunts. Die Untersuchung wurde bei 114 Patienten (92%) durchgeführt, indem mit einer 2 MHz Sonde das M1 Segment der Arteria cerebri media (MCA) in einer Tiefe von 50-55 mm dargestellt und das Flussspektrum abgeleitet wurde. Als Kontrastmittel wurden 5 ml nicht lungengängige D-Galaktosemikrosphären (Echovist®, Schering AG, Germany) intravenös appliziert. Falls Patienten kein ausreichend gut zu durchschallendes Schallfenster besaßen, wurde das Flussspektrum am linken, extrakraniellen Teil der Arteria carotis interna abgeleitet. Die Mikrosphären verursachen im transkraniellen Dopplerspektrum typische Artefakte einer Mikroembolisation und ein typisches, akustisches Signal während des Monitorings der intrakraniellen Gefäße. Alle Patienten wurden in Ruhe und unter Valsalva-Manöver untersucht. Das Vorgehen wurde mit den Patienten vor der Untersuchung besprochen und geübt. Zur Kontrolle des richtig durchgeführten Valsalva-Manövers beobachteten wir den Abfall des intrakraniellen Blutflusses, der dem Druckanstieg nach korrekter Provokation folgt. Nur die akustischen Signale während der ersten sechs Herzschläge nach Kontrastmittelinjektion wurden als positiver Befund im Sinne eines permanent- oder ventilloffenen Foramen ovale bewertet. Wenn der erste Kontrastmittelübertritt später als 6 Herzzyklen erfolgte, wurde dies als ein Hinweis auf einen pulmonalen Rechts-Links Shunt bewertet. Die Größe des Shunts wurde auch bei dieser Methode funktionell quantifiziert und in drei Größen unterteilt: klein (1-10 MB), mittel (>10MB) und groß (> 30MB; "Schauer"; ein "curtain" aus Mikrobubbles) [83], [73].

kein Kontrastmittelübertritt



kleiner Shunt



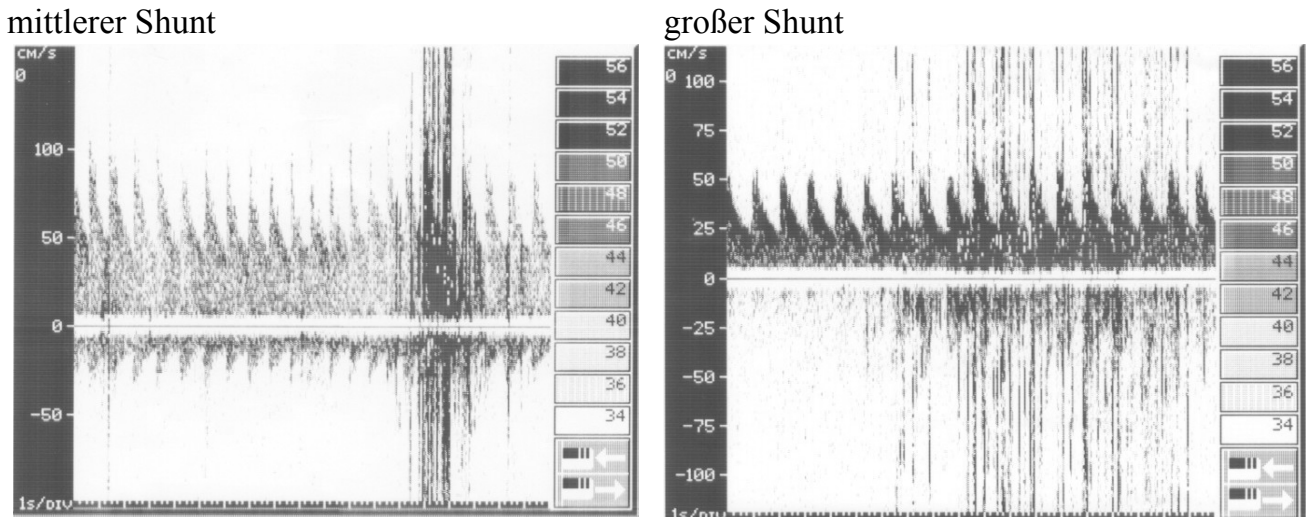


Abbildung 3: Kontrastmittelübertritt im TCD

2.2.7. Laboruntersuchungen

Neben der Bestimmung der Routineparameter wurde das Vorliegen einer zu venösen Thrombosen prädisponierenden Gerinnungsstörung untersucht. Frühere Studien [25], [34], [12] haben gezeigt, dass die daraus resultierende Hyperkoagulabilität die Entstehung einer Thrombose oder Embolie begünstigt. Untersucht wurden die Antithrombin-III-Aktivität, die Protein-C-Aktivität, APC-Resistenz (Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C), die Prothrombin Mutation 20210A (hetero-/homozygot), Protein S gesamt und frei, Protein-S-Aktivität, Lupus-Antikoagulans und Antikardiolipid-IgG und IgM.

Als weitere Kofaktoren der Hyperkoagulabilität gelten erhöhte Fibrinogenwerte bei tiefer Beinvenenthrombose, welche bei allen Patienten mitbestimmt wurden.

Da auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva oder postmenopausaler Hormonpräparate zu einem erhöhten Thromboserisiko beitragen können, wurde bei allen weiblichen Patienten die Einnahme zum Zeitpunkt des Insultes erfragt.

2.3. Therapie

Es gibt zwei verschiedene Möglichkeiten der Prophylaxe eines Rezidives der paradoxen Embolie. Neben der Antikoagulation und Antiaggregation, die lebenslang als Prophylaxe durchgeführt werden sollte, gibt es die Möglichkeit des operativen Verschlusses des persistierenden Foramen ovals.

2.3.1. Medikamentös

Bei 118 Patienten (95%) wurden ein oder mehrere verschiedene gerinnungsbeeinflussende Medikamente therapeutisch eingesetzt. Die Dokumentation des medikamentösen Behandlungsbeginns erfolgte aus den Patientenakten und ein eventueller Therapiewechsel im Beobachtungszeitraum wurde in der Anamnese der Nachuntersuchungen erfragt und dokumentiert.

Die Antikoagulation erfolgte mit Heparinen (unfraktioniertes Heparin) und Cumarinderivaten. Das unfraktionierte Heparin bildet Komplexe mit AT-III und beschleunigt so die inhibierende Wirkung von AT-III um den Faktor 1000. Dieses führt vor allem zur Hemmung von Thrombin, Xa, XIa, XIIa und Kallikrein. Zu den Cumarinderivaten gehört unter anderem das therapeutisch verabreichte Phenprocoumon (Marcumar®). Es hemmt die Vitamin-K vermittelte Carboxylierung Ca^{2+} -abhängiger Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) in der Leber.

In die Wirkstoffgruppe der den Patienten oft verordneten Thrombozytenaggregationshemmer gehört zum Beispiel die Acetylsalicylsäure (Aspirin®), das Ticlopidin (Tiklyd®) und das Clopidogrel (Plavix®, Iscover®). Während die Acetylsalicylsäure auf der Hemmung der Cyclooxygenase mit folgender verminderter Synthese von Thromboxan A₂ (=Aggregationsaktivator von Thromboxan) und von Prostacyclin (=Aggregationsinhibitor im Endothel) beruht, blockieren die Wirkstoffe Ticlopidin und Clopidogrel den ADP-Rezeptor am Thrombozyten.

2.3.2. PFO-Verschluss

Bei der Möglichkeit des chirurgischen Verschlusses des offenen Foramen ovals wird die Insultursache direkt behoben und abgesehen von einer vorübergehenden Antikoagulation direkt nach dem Eingriff entfällt eine lebenslange Medikation.

Neben der offenen Herzchirurgie [39], [58], [68] gibt es seit einigen Jahren die häufiger verwendete Möglichkeit des minimalinvasiven Verschlusses im Herzkatheterlabor. Hier findet zuerst neben den hämodynamischen Messungen und der Angiographie in der transösophagealen Echokardiographie eine Inspektion des PFO statt. Neben der Größe des Defek-

tes ist die Darstellung seiner Lagebeziehung im intraatrialen Septum, sowie seine Beziehung zu anderen Herzstrukturen wichtig. Ausschlusskriterien für einen interventionellen Verschluss, und damit eine Indikation für einen offenen chirurgischen Verschluss, sind ein Randsaum des PFO von weniger als 5 mm zu der atrioventrikulären Klappenebene, den rechtsseitigen Pulmonalvenen oder dem Koronarvenensinus.

Häufig wurde der selbstzentrierende AMPLATZER®-PFO-Doppelschirm (AGA Medical Corporation, USA) eingesetzt, der aus einem flexiblen, superelastischen Maschenwerk aus 72 Nitinoldrähten (Legierung aus Nickel und Titan) und einer Dracongewebeeinlage, die über Blutstase und Induzierung einer Thrombose eine Epithelialisierung bewirkt, besteht. Der linksatriale und der um 7 oder 10 mm größere, rechtsatriale Schirm sind durch eine zentrale Stentverbindung einteilig verbunden. Zuerst erfolgt die Bestimmung des PFO Durchmessers mit Hilfe eines "ballon-sizing Katheters", da der Okkluder nach dem Prinzip eines Stents im Defekt platziert wird. Nach diesem Durchmesser richtet sich die Größe des zu implantierenden Okkluders, der mit Hilfe einer Messschablone anschließend exakt bestimmt wird. Der so ausgemessene Okkluder wird auf einen Implantationsdraht geschraubt und durch einen Katheter über die Vena femoralis bis in den linken Vorhof vorgeschoben und dort mit seinem linksatrialem Stentanteil positioniert. Nach Konfiguration des mittleren Stentanteils wird der Implantationsdraht weiter zurückgezogen, so dass auch der rechtsatriale Anteil des Okkluders platziert werden kann [97].

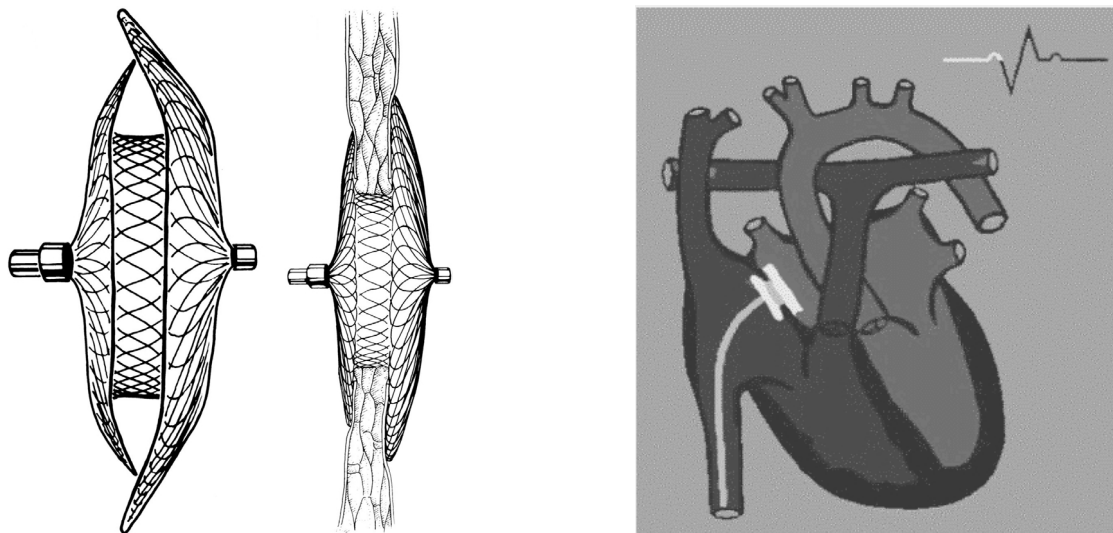
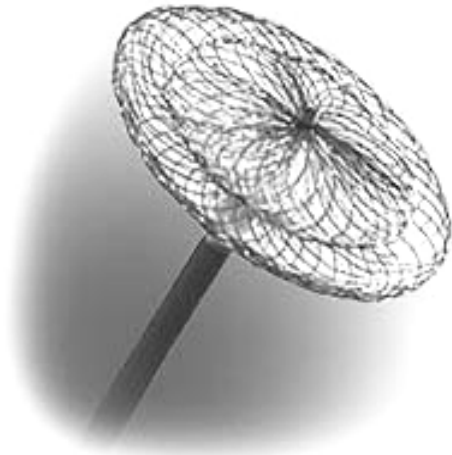


Abbildung 4: Schematische Darstellung des AMPLATZER®-PFO-Doppelschirmes im Septumdefekt

Außer dem AMPLATZER® wurden noch zwei weitere System von PFO-Okkludern häufig verwendet. Der CardioSEAL®-Okkluder (STARFlex™, NMT Medical, USA) besteht aus flexiblen, septal gerichteten Nitinol-Armen zur Erhöhung des koaxialen Anpressdruckes

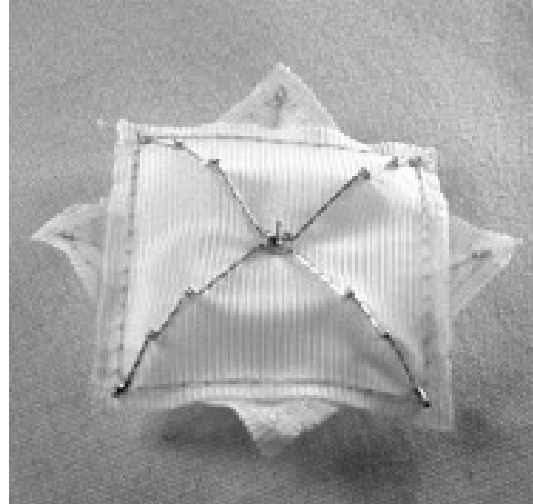
sowie Dracon-Trägermaterial und der PFOSTAR® (Cardiastar, Cardia Incorporation, USA) aus jeweils 6 Nitinol-Armen und Polyvinylalkohol als Trägermaterial [1], [14], [113].

a)



AMPLATZER®-PFO-Doppelschirm

b)



CardioSEAL® Septal Okkluder

c)



PFOStar®

Abbildung 5: Darstellung verschiedener PFO-Okkluder

Anhand der transösophagealen Echokardiographie wird nach Platzierung des Implantates die korrekte Lage und ein eventueller Restshunt überprüft und dokumentiert. Die Patienten erhalten für 24 Stunden eine effektive Heparinisierung, für die Dauer von 6 Monaten nach Implantation eine Endokarditisprophylaxe und Acetylsalicylsäure (2-3mg/kg/d) zur Thromboembolieprophylaxe. Nach Implantation der Systeme ist mit einer Epithelialisierung inner-

halb von wenigen Monaten zu rechnen. Ambulante kardiologische Kontrolluntersuchungen erfolgen nach einem, nach drei und nach zwölf Monaten [131], [17].

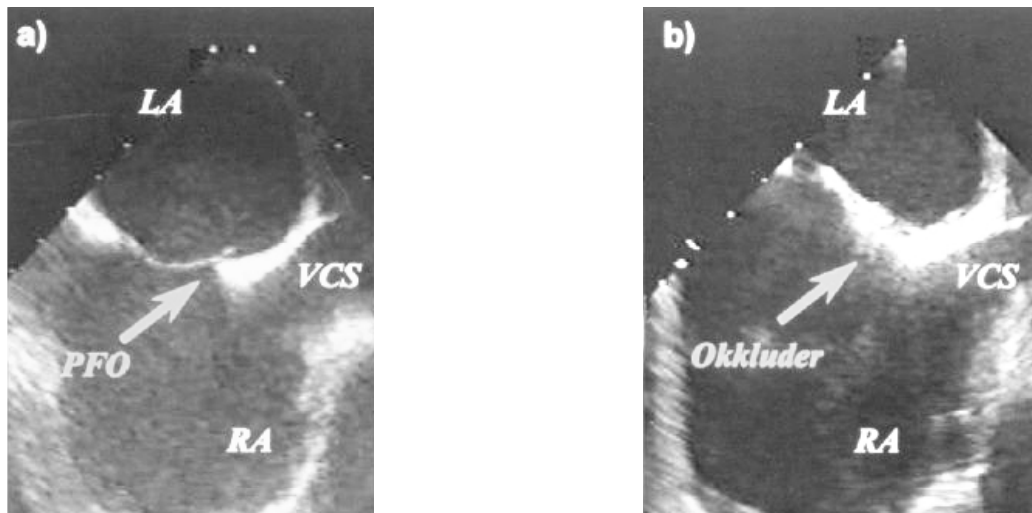


Abbildung 6: Longitudinale transösophageale Schnittbilder eines PFO a) vor und b) nach katheterinterventionellem Verschluss [84] (LA = linker Vorhof; RA = rechter Vorhof; VCS = Vena cava superior)

2.4. Follow-up

Die Patienten des Essener Kollektivs wurden in regelmäßigen Abständen kontaktiert und nach erneut auftretenden Symptomen und einem eventuellen Rezidiv der zerebralen Ischämie befragt. Die erste Kontrolle bestand in einem persönlichen Interview, in dem noch offene Fragen zur ersten zerebralen Ischämie, Risikofaktoren oder eventuell neue Informationen über die Schlaganfallursache erörtert und in einen standardisierten Fragebogen dokumentiert wurden. Nachfolgende Kontrollen wurden in jährlichem Abstand primär telefonisch durchgeführt. Waren neurologische Symptome seit dem letzten Kontakt aufgetreten, kamen die Patienten entweder erneut in die Klinik oder es wurden entsprechende Befunde aus dem aktuell behandelndem Krankenhaus angefordert. Einer kleinen Anzahl von Patienten, die telefonisch nicht erreicht werden konnten, wurde der standardisierte Fragebogen zugeschickt.

Die Aachener Patienten wurden schriftlich zu einer ambulanten Kontrolluntersuchung in die Poliklinik der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums eingeladen. In dieser Untersuchung wurden die Patienten anhand der Patientenakte und eines Fragebogens anamnestisch zu dem ischämischen Ereignis, eventuellen Vorereignissen und Rezidivischämien befragt (Tabelle 1). Nach Klärung offener Fragen wurden die Patienten nach ausführlicher Aufklärung einer kontrastmittelverstärkten transkraniellen Dopplersonographie (KM-TCD)

unterzogen. Diese Untersuchung diene der Verifizierung des PFO und/oder der Evaluierung eines Restshunts nach PFO-Verschlusses.

Als Beobachtungszeitraum wurde die Zeit zwischen der zerebralen Ischämie, wegen der die Patienten in die Klinik und dann in die Studie aufgenommen wurden, und dem letzten Kontakt (persönlich, telefonisch oder schriftlich) bezeichnet.

Tabelle 1: Muster eines Fragebogens

Patienten mit paradoxer Hirnembolie	
1) Persönliche Daten	
Name _____	Vorname _____
Alter _____	Geschlecht _____
2) Zeitpunkt des Insultes	
Wann ?	_____
Situation ?	_____
Klinik ?	_____
Diagnose ?	_____
PFO-Verschluss ?	_____
3) Vorereignis ?	

4) Hinweise für Reinsult oder TIA ?	
Nein	_____
Fraglich	_____
Ja: V.a. Insult	_____
V.a. TIA/PRIND	_____
Stromgebiet	_____
Situation/Zeitpunkt	_____
5) Risikofaktoren	
Thrombose / Lungenembolie	_____
Gerinnungsstörungen	_____
Varizen	_____
Immobilisierung	_____
Valsalva	_____
Exsikkose	_____
Hormonsubstitution	_____
Malignom	_____
Migräne	_____
6) Weitere Begleiterkrankungen	

7) Familiäre Anamnese	

8) Medikamente	

9) Besonderheiten (Beruf, etc.)	

10) Körperliche Untersuchung	

11) Neurologische Befunde	

12) Einverständnis Untersuchung TCD-Bubble / Befund	

3. Ergebnisse

3.1. Patienten mit paradoxer Hirnembolie

Insgesamt wurden 124 Patienten, 53 Frauen (43%) und 71 Männer (57%), mit einem PFO als Ursache einer zerebralen Ischämie in die Studie eingeschlossen. 59 Patienten (48%) stammten aus der Neurologie des Alfried-Krupp-Krankenhauses in Essen und 65 (52%) aus dem Universitätsklinikum Aachen. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug 51 ± 15 Jahre. Von diesen Patienten waren 43 (35%) ≤ 45 Jahre alt. 84 Patienten (68%) mit einem PFO hatten einen zerebrovaskulären Insult und 40 Patienten (32%) eine transitorisch ischämische Attacke erlitten. Bei 19 Patienten (15%) konnte vor Einschluss in die Studie eine weitere zerebrale Ischämie nachgewiesen werden.

3.1.1. Klinischer Beobachtungszeitraum

Zum Nachweis einer paradoxen Embolie wurde bei 113 Patienten (91%) im Follow-up eine transkranielle Kontrastmitteldoppleruntersuchung (KM-TCD) angefertigt, die bei 62 Studienteilnehmern (55%) ein permanent offenes und bei 46 Teilnehmern (41%) ein ventiloffenes Foramen ovale ergab. In 5 Fällen (4%) konnte kein persistierendes Foramen ovale (PFO) nachgewiesen werden. Eine transösophageale Echokardiographie (TEE) wurde bei 101 Patienten (82%) zusätzlich durchgeführt und bei 11 Patienten (10%) ohne den Vergleich des TCD zur Diagnostik verwendet. Die transthorakale Echokardiographie (TTE) wurde in 97 Fällen (78%) als diagnostisches Mittel eingesetzt und zeigte bei 50 Patienten (52%) ein spontan, bei 15 Patienten (16%) ein ventiloffenes und bei 32 Patienten (33%) keinen Anhaltspunkt für ein offenes Foramen ovale.

Genauer verglichen wurden die Ergebnisse der 101 Patienten (82%), bei denen sowohl die KM-TCD als auch die transösophageale Echokardiographie durchgeführt wurden. Sie ergaben bei 60 Patienten (59%) identische Ergebnisse. Unterschiedliche Ergebnisse zeigten sich in 41 Fällen (41%).

Hiervon zeigte sich bei 11 Patienten im TCD ein spontan offenes Foramen ovale, welches im TEE in einem Fall nicht und in 10 Fällen nur unter Valsalva-Manöver nachzuweisen war. Andererseits wurde im TEE ein spontaner Kontrastmittelübertritt in 24 Fällen dokumentiert, der in der TCD bei 20 Patienten nur unter Valsalvaprovokation und bei 4 Patienten nicht nachzuweisen war. In weiteren 6 Fällen wurde bei fehlendem Kontrastmittelübertritt im TEE das PFO in der transkraniellen Dopplersonographie, in 5 Fällen unter Valsalva und in einem Fall unter spontanen Bedingungen nachgewiesen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Ermittlung eines kardialen Rechts-Links Shunts unter Verwendung von Kontrast-TCD und transösophagealer Echokardiographie bei 101 (82%) Patienten

Kontrast-TCD			
TEE	<i>negativ</i>	<i>Valsalva</i>	<i>Spontan</i>
<i>negativ</i>	-	5	1
<i>Valsalva</i>	1	17	10
<i>Spontan</i>	4	20	43

Gewichteter Kappa-Wert: 0.23

Als Nebendiagnose fanden sich bei 30 Patienten (24%) im TEE ein Vorhofseptumaneurysma, welches als Risikofaktor zerebraler Ischämien gilt. Dieser Befund konnte bei 19 Patienten (15%) in der transthorakalen Echokardiographie (TTE) verifiziert werden.

Aufgrund von klinischen Symptomen wurde bei 102 Patienten (77%) zum Ausschluss einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT), die zu den wichtigsten Kofaktoren einer paradoxen Embolie zählt, eine Phlebographie und/oder ein Venenduplex durchgeführt. Die Ergebnisse der Phlebographie wiesen bei 22 Patienten (33%) auf eine TVT, Insuffizienz der Venae perforantes oder Varikosis hin. Ohne pathologischen Befund war das Ergebnis bei 45 (67%) der mit der Phlebographie untersuchten 67 Patienten (54%). In der Venenduplexsonographie wurde bei 26 (32%) der insgesamt 82 Patienten (66%) eine TVT, Insuffizienz oder Varikosis diagnostiziert. Insgesamt war bei 31 Patienten, dies entspricht 25% aller untersuchten Patienten, zu einem beliebigen Zeitpunkt im Leben eine TVT nachzuweisen, wovon in 23 Fällen eine zeitliche und klinische Korrelation mit einem zerebralen Ereignis bestand. Aufgrund der Anamnese konnte bei 6 der übrigen 8 Patienten von einem isolierten Ereignis ausgegangen werden, bei 2 Patienten entstand die Thrombose wahrscheinlich als Folge der Immobilisierung nach dem ischämischen Ereignis.

Drei Patienten erlitten zusätzlich zur TVT eine Lungenembolie. Insgesamt wiesen 10 Patienten (8%) in ihrer Anamnese eine Lungenembolie auf, von denen der Befund bei 5 Patienten (4%) einen direkten Zusammenhang mit der paradoxen Embolie aufwies. Bei den übrigen 5 Patienten konnte die Lungenembolie aufgrund der Anamnese als isoliertes Ereignis bezeichnet werden.

Im Verlauf der klinischen Untersuchung wurden bei 122 Patienten (98%) eine Dopplersonographie der extra- und intrakraniellen Arterien zur Diagnostizierung von Veränderungen in den Gefäßen durchgeführt. In 14 Fällen (12%) konnten Befunde, die auf Verschlüsse, Stenosen oder Plaques hinwiesen, erhoben werden. Als weitere Maßnahme wurde bei 41 Patienten (33%) eine Angiographie angefertigt, mit dem Ergebnis, dass sich in 12 Fällen (10%) ein Nachweis auf pathologischen Gefäßprozesse ergab. Alle Patienten wurden mit einem der beiden diagnostischen Mittel untersucht, beide Untersuchungen wurden bei 39 Patienten (31%) durchgeführt.

Um Gerinnungsstörungen auszuschließen, wurden bei allen Patienten die Fibrinogenwerte bestimmt, welche bei 10 Patienten (8%) erhöht, d.h. $>350\text{mg/dl}$, waren. Zusätzlich wurde bei klinischem Verdacht auf eine Gerinnungsstörung bei insgesamt 70 Patienten (57%) u.a. Protein C und/oder Protein S, Antithrombin (AT) III und die APC-Resistenz untersucht. Pathologische Ergebnisse waren für Protein C/S in 3 Fällen (2,4%), für die APC-Resistenz und das AT III jeweils in 2 Fällen (1,6%) nachzuweisen.

Desweiteren wurde bei 40 Studienteilnehmern (32%) auch auf das Vorliegen von Cardiolipin-Antikörpern geachtet. Hier wurde bei 7 Patienten (5,6%) ein erhöhter IgM-Wert und bei 2 Patienten (1,6%) ein erhöhter IgG-Wert festgestellt, der in Bezug auf das Vorliegen einer Gerinnungsstörung aussagekräftiger ist als ein erhöhter IgM-Wert.

Eine erhöhte Gerinnungsneigung kann auch durch die regelmäßige Einnahme von Hormonpräparaten, insbesondere bei Frauen durch die Einnahme von antikonzeptionellen Medikamenten, forciert werden. Insgesamt nahmen 25 der 53 weibliche Patienten (47%) regelmäßig Hormonpräparate ein. Auch maligne Tumoren, an denen 6 Patienten (5%) erkrankten, können die Gerinnung beeinflussen.

Migräne oder migräneähnliche Kopfschmerzen mit typischen Begleitsymptomen wie Lichtempfindlichkeit, Erbrechen etc. wurden anamnestisch bei 16 Patienten (13%) erhoben.

Exsikkose und Immobilisation begünstigen eine verstärkte Gerinnbarkeit des Blutes und erhöhen somit das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose. Sie gelten als wichtige Kofaktoren der paradoxen Embolie. Bei 32 Patienten (25%) wurde eine Exsikkose durch unzureichende Flüssigkeitsaufnahme und bei 29 Patienten (23%) eine Immobilisierung durch zum Beispiel längere Autofahrten, Flug- oder Busreisen nachgewiesen.

Ein Valsalva-Manöver unmittelbar vor dem Auftreten der zerebralen Ischämie, welches im alltäglichen Leben zum Beispiel durch körperliche Anstrengung, wie dem Heben schwerer Gegenstände und gegebenenfalls beim Pressen zum Toilettengang ausgelöst wird, konnte bei 27 Patienten (22%) anamnestisch erhoben werden.

Das durchschnittliche **Follow-up** aller Patienten mit Zustand nach paradoxer Hirnembolie betrug ab dem Zeitpunkt des Insultes 52 ± 32 Patientenmonate. Während des Follow-up kam es bei 10 Patienten (8%) zu insgesamt 11 erneuten zerebralen Ischämien, von denen 9 Ereignisse (82%) als Insulte und zwei als transitorisch ischämische Attacken (TIA) diagnostiziert wurden. Bei einem Patienten kam es zu einem zweiten Rezidiv während des Follow-up. Aus diesen Ergebnissen ergibt sich eine **Rezidivrate** für Insulte und transitorisch ischämische Attacken nach paradoxer Embolie von **~2,1%** (2,059 Rezidive pro 100 Patientenjahre). Vier (40%) der 10 Patienten mit Rezidiv hatten in ihrer Vorgeschichte bereits zwei zerebrale Ischämien. Eine tiefe Beinvenenthrombose konnte zum Zeitpunkt des Rezidives bei drei Patienten, bei zweien davon vergesellschaftet mit einer Lungenembolie, nachgewiesen werden. Bei 4 Patienten stand das erneute Ereignis im Zusammenhang mit einem Valsalva-Manöver.

Tabelle 3: Patienten mit einem Rezidiv im Follow-up

Anzahl der Patienten (n = 10)		
<i>Insult</i>	9	82 % *
<i>TIA</i>	2	18 % *
<i>tiefe Venenthrombose</i>	3	30 %
<i>Lungenembolie</i>	2	20 %
<i>> 2 Ischämien</i>	4	40 %
<i>Valsalva</i>	4	40 %
<i>Malignome</i>	2	20 %
<i>Tod</i>	3	30 %

* Werte bezogen auf 11 Rezidive, da ein Patient
ein zweites Rezidiv im Follow-up erlitt

Insgesamt verstarben im Follow-up der Studie 5 Patienten (4%). Von diesen konnte bei 3 Studienteilnehmern (2,5%) der Tod als Folge eines zerebralen ischämischen Rezidives, bei zweien davon u.a. im Zusammenhang mit einer tiefen Beinvenenthrombose, einer Lungenembolie und einem Malignom (Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom) dokumentiert werden. Die Todesursache der zwei weiteren Patienten konnte nicht erhoben werden und ein Zusammenhang mit einer paradoxen Embolie blieb daher unklar.

3.1.2. Patienten mit singulärer zerebraler Ischämie im Vergleich zu Patienten mit einem Rezidiv während des Beobachtungszeitraumes

Vergleicht man die Gruppe der Patienten mit einer zerebralen Ischämie (n=99) mit der Gruppe der Patienten, die ein Rezidiv (n=10) während des Follow-up erlitten haben, fällt auf, dass es in Bezug auf einige Kofaktoren der paradoxen Embolie signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gibt (Tabelle 4, Tabelle 5).

Die Signifikanzniveaus wurden anhand des Chi-Quadrat-Testes ermittelt, der Anwendung findet, wenn überprüft werden soll, ob beobachtete Häufigkeiten sich signifikant von solchen unterscheiden, die man aufgrund bestimmter theoretischer Annahmen erwartet.

So wurde anhand der transkraniellen Dopplersonographie bei 5 Patienten (50%) mit Rezidiv ein großer Shunt mit schauerartigem Übertritt von Kontrastmittel festgestellt. Dieses Ergebnis ist signifikant ($\chi^2 = 4,12$; $p < 0,05$), da bei Patienten mit singulärer Ischämie ein großer Shunt nur bei 15 Patienten (15%) nachgewiesen werden konnte. Dieser Unterschied konnte beim Übertritt von 1-10 und mehr als 10 Mikrobubbles bei Patienten mit Rezidiv nicht nachgewiesen werden.

Ein weiterer signifikanter Unterschied wurde bei dem Vergleich der beiden Gruppen in Hinblick auf die Inzidenz der Lungenembolien ermittelt. Insgesamt drei (30%) der 10 Rezidivpatienten erlitten zeitgleich zu den Ischämien ($\chi^2 = 6,82$; $p < 0,01$) und weitere 5 Patienten (50%) zu einem isoliertem Zeitpunkt ($\chi^2 = 27,57$; $p < 0,01$) eine Lungenembolie. In der Gruppe der Studienteilnehmer mit singulärer Ischämie wurde ein solches Ergebnis nur bei jeweils einem Patienten (1%) ermittelt.

Der Nachweis einer Exsikkose ergab, dass dieser Kofaktor eines zerebrovaskulären Insultes bei insgesamt 28 Studienteilnehmern (28%) mit singulärer Ischämie, im Gegensatz zu einem Studienteilnehmer (4%) aus der Gruppe der Rezidivpatienten ($\chi^2 = 4,65$; $p < 0,05$), häufiger nachgewiesen werden konnte.

Weitere bedeutsame Unterschiede ließen sich auch beim Vergleich der Sterberate in beiden Gruppen nachweisen. So verstarben Patienten mit Rezidiv im Follow-up signifikant häufiger ($\chi^2 = 16,42$; $p < 0,01$), als Patienten mit singulärer Ischämie. In allen drei Fällen (30%) war das Rezidiv auch Todesursache.

Tabelle 4: PFO-Patienten mit einer singulären zerebralen Ischämie im Vergleich zu Patienten mit einem Rezidiv während des prospektiven Beobachtungszeitraumes

Total	Singuläre Ischämie n=99	Rezidiv während Follow-up n=10
<i>Männer</i>	53 (54%)	8 (80%)
<i>Frauen</i>	46 (46%)	2 (20%)* n.s
<i>Durchschnittsalter</i>	50 ± 15	58 ± 7
<i>Alter ≤ 45 Jahren</i>	38 (38%)	-
<i>Anzahl der Insulte</i>	67 (68%)	21 (84%)
<i>TIA</i>	32 (32%)	4 (16%)
<i>Ischämien im vorderen Kreislauf #</i>	64 (65%)	18 (72%)
<i>Ischämien im hinteren Kreislauf #</i>	35 (35%)	7 (28%)
<i>Kardialer Shunt unter Ruhe</i>	62 (63%)	8 (80%) n.s
<i>Kardialer Shunt unter Valsalva-Manöver</i>	37 (37%)	2 (20%)
<i>Großer Shunt (Schauer)</i>	15 (15%)	5 (50%) p<0,05
<i>>10 Mikrobubbles</i>	46 (47%)	2 (20%)
<i>1-10 Mikrobubbles</i>	38 (38%)	3 (30%)

Diese Kalkulationen basieren auf der Gesamtzahl der zerebralen Ischämien

Tabelle 5: PFO-Patienten mit einer singulären zerebralen Ischämie im Vergleich zu Patienten mit einem Rezidiv während des prospektiven Beobachtungszeitraumes

Total	Singuläre Ischämie n=99	Rezidiv während Follow-up n=10
<i>Tiefe Venenthrombose (TVT) #</i>	14 (14%)	7 (28%)
<i>≥ 1 TVT zu einem beliebigen Zeitpunkt</i>	22 (22%)	6 (60%)
<i>Lungenembolie (LE) #</i>	1 (1%)	3 (12%) p<0,01
<i>≥ 1 LE zu einem beliebigen Zeitpunkt</i>	1 (1%)	5 (50%) p<0,01
<i>Immobilisation #</i>	24 (24%)	2 (8%)
<i>Exsikkose #</i>	28 (28%)	1 (4%) p<0,05
<i>Valsalva #</i>	19 (19%)	6 (24%)
<i>Cardiolipin-Antikörper</i>	8 (8%)	1 (10%)
<i>Malignom</i>	4 (4%)	2 (20%)
<i>Vorhofseptumaneurysma</i>	26 (26%)	1 (10%)
<i>Migräne</i>	16 (16%)	-
<i>Tod</i>	1 (1%)	3 (30%) p<0,01

Diese Kalkulationen basieren auf der Gesamtzahl der zerebralen Ischämien

3.1.3. Patienten mit singulärer zerebraler Ischämie im Vergleich zu Patienten mit multiplen zerebralen Ischämien in der Vorgeschichte oder während des Beobachtungszeitraumes

Beim Vergleich der Patienten mit nur einer Ischämie (n=99) und Patienten mit mehr als einer Ischämie (n=25) während des Follow-up und der individuellen Vorgeschichte fallen ebenfalls erhebliche Unterschiede bezüglich einiger Variablen auf (Tabelle 6, Tabelle 7).

Bedeutsame Abweichungen in beiden Gruppen finden sich auch hier bei der Diagnose der Lungenembolie. Bei Patienten mit multiplen Ischämien diagnostiziert man deutlich mehr pulmonale Embolien, sowohl bei denen, die im zeitlichem Zusammenhang mit der paradoxen Embolie auftreten, als auch bei den isoliert auftretenden. Zeitgleich mit der zerebralen Ischämie hatten 4 Patienten (7%) eine Lungenembolie ($\chi^2 = 4,17$; $p < 0,05$), während auf der Seite der Patienten mit nur einer Ischämie nur bei einem (1%) diese Erkrankung zusätzlich nachgewiesen werden konnte. Isolierte Lungenembolien, die zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Historie des Patienten stattgefunden haben, traten in der Gruppe der multiplen Ischämien bei 9 Patienten (36%) signifikant häufiger ($\chi^2 = 23,84$; $p < 0,01$) auf, wohingegen auch hier nur ein Patient aus der Gruppe der singulären Ischämien dokumentiert werden konnte.

Des weiteren konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Exsikkose der Patienten zwischen den Vergleichsgruppen nachgewiesen werden. Die Dokumentation ergab, dass aus der Gruppe der Patienten mit singulären Ischämien 28 Patienten (28%) zum Zeitpunkt des Ereignisses dehydriert waren, im Gegensatz zu 4 Patienten (7%) der Gruppe mit multiplen Ereignissen ($\chi^2 = 6,39$; $p < 0,05$).

Wie auch in den zuvor beschriebenen Vergleichsgruppen (3.1.2) ergaben sich hier bedeutende Unterschiede in der Anzahl der Verstorbenen in den jeweiligen untersuchten Gruppen. So trat der Tod bei insgesamt 4 Patienten (n=16%) mit multiplen zerebralen Ischämien signifikant häufiger auf ($\chi^2 = 9,88$; $p < 0,01$), als bei der Gruppe der Patienten mit singulärer Ischämie, in der nur ein Patient verstarb.

Erwähnenswert ist weiterhin, dass es auch hier eine Häufung von Auffälligkeiten bei den Kofaktoren gibt, über die man aber keine signifikante Aussage machen kann, da die Vergleichsgruppe der Patienten mit multiplen zerebralen Ischämie relativ klein ist. So ist festzustellen, dass zum Beispiel die Inzidenz einer tiefen Beinvenenthrombose und die Erkrankung an malignen Tumoren bei Patienten dieser Vergleichsgruppe häufiger ist. Auch ein großer Shunt im TCD wurde in dieser Vergleichsgruppe vermehrt diagnostiziert (n=9; 36%), während ein mittelgroßer (n=46; 47%) und ein kleiner Shunt (n=38; 38%) häufiger bei Patienten mit nur einer Ischämie festgestellt wurde. Hier fanden sich auch mehr Fälle von Patienten mit zerebrovaskulärem Insult nach Immobilisation (n=24; 24%), als in der Vergleichsgruppe (n=5; 9%). Ein Vorhofseptumaneurysma (VHSA) wurde in beiden Grup-

pen gleich häufig beobachtet. Der Kofaktor der Migräne wurde bei keinem der Patienten in der Vergleichsgruppe diagnostiziert.

Tabelle 6: PFO-Patienten mit einer singulären zerebralen Ischämie im Vergleich zu Patienten mit multiplen Ischämien während Follow-up und Vorgeschichte

Total	Singuläre Ischämie n=99	≥ 2 Ischämien (retrospektiv und prospektiv) n=25
<i>Männer</i>	53 (54%)	18 (72%)
<i>Frauen</i>	46 (46%)	7 (28%)
<i>Durchschnittsalter</i>	50 ± 15	58 ± 15
<i>Alter ≤ 45 Jahren</i>	38 (38%)	5 (20%)
<i>Anzahl der Insulte</i>	67 (68%)	39 (72%)
<i>TIA</i>	32 (32%)	15 (28%)
<i>Ischämien im vorderen Kreislauf #</i>	64 (65%)	36 (67%)
<i>Ischämien im hinteren Kreislauf #</i>	35 (35%)	18 (33%)
<i>Kardialer Shunt unter Ruhe</i>	62 (63%)	15 (60%)
<i>Kardialer Shunt unter Valsalva-Manöver</i>	37 (37%)	10 (40%)
<i>Großer Shunt (Schauer)</i>	15 (15%)	9 (36%)
<i>>10 Mikrobubbles</i>	46 (47%)	10 (40%)
<i>1-10 Mikrobubbles</i>	38 (38%)	6 (24%)

Diese Kalkulationen basieren auf der Gesamtzahl der zerebralen Ischämien

Tabelle 7: PFO-Patienten mit einer singulären zerebralen Ischämie im Vergleich zu Patienten mit multiplen Ischämien während Follow-up und Vorgeschichte

Total	Singuläre Ischämie n=99	≥ 2 Ischämien (retrospektiv und prospektiv) n=25
<i>Tiefe Venenthrombose (TVT) #</i>	14 (14%)	9 (17%)
<i>≥ 1 TVT zu einem beliebigen Zeitpunkt</i>	22 (22%)	9 (36%)
<i>Lungenembolie (LE) #</i>	1 (1%)	4 (7%) p<0,05
<i>≥ 1 LE zu einem beliebigen Zeitpunkt</i>	1 (1%)	9 (36%) p<0,01
<i>Immobilisation #</i>	24 (24%)	5 (9%)
<i>Exsikkose #</i>	28 (28%)	4 (7%) p<0,05
<i>Valsalva #</i>	19 (19%)	8 (15%)
<i>Cardiolipin-Antikörper</i>	8 (8%)	1 (4%)
<i>Malignom</i>	4 (4%)	2 (8%)
<i>Vorhofseptumaneurysma</i>	26 (26%)	5 (20%)
<i>Migräne</i>	16 (16%)	-
<i>Tod</i>	1 (1%)	4 (16%) p<0,01

Diese Kalkulationen basieren auf der Gesamtzahl der zerebralen Ischämien

Die Gruppe der 25 Patienten mit mehr als einer zerebralen Ischämie setzt sich aus Patienten mit einem Rezidiv während des Beobachtungszeitraumes und Patienten, die bereits vor Aufnahme in die Studie einen zerebrovaskulären Insult hatten, zusammen.

3.2. Prophylaxe eines Rezidives während des prospektiven Beobachtungszeitraumes

Um ein Rezidiv eines zerebrovaskulären Insultes zu vermeiden, wurden unterschiedliche Therapien eingeleitet. Zum einen wurde sofort nach der Aufnahme in die Klinik eine Vollheparinisierung eingeleitet, um kurze Zeit später auf Low-dose Heparin sub kutan (s.c.), Acetylsalicylsäure (Aspirin[®]) oder Cumarin (Marcumar[®]) umzustellen.

Zum anderen wurde bei ausgewählten Patienten im Anschluss an eine kurzzeitige Antikoagulation der Verschluss des persistierenden Foramen ovals durch die kardiologische Abteilung des Universitätsklinikums Aachens angestrebt.

3.2.1. Patienten mit medikamentöser Therapie

Während des Follow-up erhielten die Patienten aufgrund unterschiedlicher Indikationen entweder Thrombozytenaggregationshemmer (Aspirin[®] oder Tiklyd[®]), Marcumar[®], Heparin oder es wurde die medikamentöse Therapie beendet und sie erhielten keine Medikation mehr. Bei einigen Patienten wurde die Medikation während des Beobachtungszeitraumes umgestellt. So erhielten zum Beispiel einige Patienten direkt nach dem zerebrovaskulären Ereignis Marcumar[®] zur Gerinnungshemmung und wurden nach durchschnittlich 11,3 Monaten auf Aspirin[®] umgestellt.

Die mittlere Behandlungsdauer war bei der Verordnung von Aspirin[®] am längsten. Hier wurden insgesamt 74 Patienten durchschnittlich 47 Monate behandelt. Unter Therapie mit der Acetylsalicylsäure trat bei 6 Patienten ein Rezidiv auf, woraus sich eine Anzahl von 2,09 Rezidiven pro 100 Patientenjahren errechnen lässt.

Wenn man im Vergleich dazu die 3 Rezidive unter Marcumar[®]-Therapie betrachtet, ergibt sich hier eine Anzahl von 2,18 Rezidive pro 100 Patientenjahre. Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 24 Monaten.

Heparin s.c. wurde nur bei 6 Patienten für eine mittlere Behandlungsdauer von 6 Monaten verordnet. Es kam zu einem Rezidiv, was 33,33 Rezidiven pro 100 Patientenjahren entspricht.

Bei 22 Patienten wurde die medikamentöse Therapie beendet. Bei diesem Versuch, auf eine medikamentöse Therapie zu verzichten, kam es bei einem Patienten zu einem erneuten Ereignis und damit zu 2,2 Rezidiven pro 100 Patientenjahre.

Es konnte bei dem Vergleich der medikamentösen Therapien und der spezifischen Rezidiv-raten kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Medikation während des prospektiven Beobachtungszeitraumes bei 124 Patienten mit paradoxer Embolie

Medikation	Anzahl der Patienten	Mittlere Behandlungsdauer (Monate)	Totale Behandlungsdauer (Monate)	Anzahl der Rezidive	Anzahl der Rezidive/ 100 Patientenjahre
<i>Aspirin/ Tiklyd</i>	74	47	3446	6	2.1*
<i>Cumarin</i>	68	24	1648	3	2.2*
<i>Heparin s.c</i>	6	6	36	1	33.3*
<i>Keine Medikation</i>	22	25	549	1	2.2*

* nicht signifikant im Vergleich zu den anderen Behandlungen

(einseitiger Pearson Chi-Quadrat-Test)

Da bei einer Anzahl von Patienten die Medikation während des Beobachtungszeitraumes umgestellt wurde, erscheinen einige Patienten in mehreren Kategorien.

3.2.2. Patienten mit operativer Therapie

Zur Senkung des Rezidivrisikos von Schlaganfällen bei Patienten mit PFO besteht neben der medikamentösen Therapieoption auch die Möglichkeit des chirurgischen und der kathe-
terinterventionellen Verschlusses des Defektes. Bei etwa einem Drittel der untersuchten Patienten wurde der Verschluss vorgenommen und nachfolgend in der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Aachen oder des Alfried-Krupp-Krankenhauses Essen anhand der transkraniellen Dopplersonographie mit Kontrastmittel (TCD-Bubble) untersucht.

Insgesamt wurde das PFO bei 41 Patienten, dies entspricht 33% aller untersuchten Patienten, verschlossen. Das Durchschnittsalter dieser Studienteilnehmer betrug 48 ± 14 Jahre. Das Follow-up für die okkludierten Patienten wurde vom Zeitpunkt des Verschlusses an berechnet und beträgt $2,2 \pm 1,5$ Jahre.

Bei 33 dieser Patienten (86%) wurde vor dem Verschluss in der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) oder der transösophagealen Echokardiographie (TEE) ein spontaner, oft schauerartiger Kontrastmittelübertritt nachgewiesen. Unter Valsalva-Manöver kam es bei 5 Patienten (12%) zu einem Übertritt der Galaktosemikrosphären, was für ein ventilloffenes

Foramen sprach. Die Kombination aus PFO mit einem Vorhofseptumaneurysma (VHSA) wiesen 12 Patienten (29%) auf. Multiple zerebrale Embolien als Indikation für einen Verschluss bestanden bei 6 Studienteilnehmern (15%).

Tabelle 9: Patienten vor operativer Therapie

	n = 41	%
<i>KM-Übertritt: spo</i>	33	86
<i>KM-Übertritt: val</i>	5	12
<i>PFO + VHSA</i>	12	29
<i>≥ 2 Ischämien</i>	6	15

Der Verschluss wurde größtenteils (83%) durch perkutan transvenöse Implantation von Schirmprothesen (katheterinterventionell) durchgeführt. Bei 7 Patienten (17%) des Alfried-Krupp-Krankenhauses in Essen wurde jedoch in den Jahren 1996 und 1997 kardiochirurgisch interveniert, da es technische Probleme mit den damals verwendeten Vorrichtungen des katheterinterventionellen Verschlusses gab.

Tabelle 10: PFO-Verschluss

	n=41	%
<i>Chirurgisch</i>	7	17
<i>Katheterinterventionell</i>	34	83

Die mit einem Verschluss des PFO therapierten Patienten wurden im Follow-up ($2,2 \pm 1,5$ Jahre nach Intervention) zu einer Kontrolluntersuchung eingeladen. Anhand der kontrastmittelgestützten transkraniellen Dopplersonographie (KM-TCD) wurde die Dichtigkeit nach Verschluss oder ein etwaiger Residualshunt nachgewiesen und dokumentiert. (Tabelle 11).

Ein dicht verschlossenes PFO fand sich bei 68% der untersuchten Patienten. Der Anteil verschlossener PFO mit residualem Shunt lag bei 29%. Diese 12 Patienten hatten im TCD entweder einen großen Residualshunt unter Ruhebedingungen (spontan, $n=3$) oder unter Valsalva-Manöver ($n=9$). Die Größe des Kontrastmittelübertritts wurde als “+“ für minimalen bis mittleren Shunt oder als “++“ für einen großen Shunt (Schauer) dokumentiert.

Tabelle 11: Überprüfung der Dichtigkeit nach PFO-Verschluss mit TCD-Bubble

	n=41	%
<i>kompletter Verschluss</i>	28	68
<i>KM-Übertritt: spo++</i>	3	7
<i>KM-Übertritt: spo+</i>	0	0
<i>KM-Übertritt: val++</i>	3	7
<i>KM-Übertritt: val+</i>	6	15
<i>TCD nicht durchgeführt</i>	1	2

Während des Follow-up erlitten 2 Patienten (5%), bei denen unter anderem ein residualer Shunt nachgewiesen wurde, nach Verschluss des PFO ein Rezidiv. Beide Rezidive traten im ersten Jahr nach Okklusion und unter medikamentöser Therapie mit Aspirin® oder Marcumar® auf. Betroffen waren ein Mann (46 Jahre) und eine Frau (66 Jahre), bei denen das Foramen katheterinterventionell verschlossen worden war.

Der männliche Patient erlitt das Insultrezidiv 10 Monate nach Verschluss, während er zusätzlich mit Acetylsalicylsäure therapiert wurde. Genau wie bei den zerebralen Insulten in der Vorgeschichte des Patienten ging auch in diesem Fall ein pressorischer Moment dem

Rezidiv voraus. Die daraufhin durchgeführte Kontrastmitteluntersuchung mit TCD ergab einen großen Residualshunt unter Valsalva-Manöver.

Das Rezidiv der weiblichen Patientin fand 2 Monate nach der interventionellen Therapie statt. Die medikamentöse Therapie erfolgte zu diesem Zeitpunkt mit Cumarin. Ein pressorisches Moment oder eine Immobilisierung wurde bei ihr nicht erhoben. Diese Patientin wies in den vorausgegangenen 6 Monaten schon 2 Insulte, ein VHSA und ein vor dem Verschluss nachgewiesenes großes Foramen ovale mit schauerartigem Kontrastmittelübertritt im TCD auf. Außerdem ließen sich anamnestisch weiter zurückliegende TVT und Lungenembolien nachweisen. Die nach Okklusion zur Kontrolle durchgeführte TCD ergab ein unvollständig verschlossenes PFO mit einem schauerartigen Übertritt von Kontrastmittel schon unter Ruhebedingungen (spontan).

Eine tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie zum Zeitpunkt des Rezidives konnte bei beiden Patienten nicht nachgewiesen werden.

3.2.3. Vergleich der Rezidivraten unterschiedlicher Therapien im Follow-up

Im Follow-up wurden 83 (67%) nur medikamentös therapierte Patienten mit 41 Patienten (33%), bei denen das PFO verschlossen wurde, verglichen. Das Follow-up beschreibt hier die Anzahl der Jahre vom Beginn der Behandlung mit medikamentöser Therapie oder dem Verschluss des PFO.

Dieser Beobachtungszeitraum betrug für die Gruppe mit medikamentöser Therapie $4,9 \pm 2,6$ Jahre. In dieser Zeit kam es zu 9 Rezidiven einer paradoxen Embolie und damit zu 2,2 Rezidiven pro 100 Patientenjahren.

Im Vergleich hierzu wurde einerseits die Patientengruppe nach katheterinterventionellem PFO-Verschluss und andererseits die mit offenem chirurgischen Verschluss im Follow-up untersucht. Die 34 katheterinterventionell okkludierten PFO wurden $2,0 \pm 1,6$ Jahre beobachtet. Eine Rate von 3,0 Rezidiven pro 100 Patientenjahre wurde aus den 2 erhobenen Rezidiven errechnet. Nach chirurgischem Verschluss wurden 7 Patienten $3,0 \pm 0,3$ Jahre beobachtet. In dieser Zeit trat bei keinem Patienten ein Rezidiv auf.

Die nach katheterinterventionellem Verschluss aufgetretenen Rezidive haben zwar insgesamt nur einen Anteil von 18% aller Rezidive ($n=11$), weisen aber eine höhere Rezidivrate pro 100 Patientenjahre (3,0/100 Jahre) als die beiden anderen Therapien auf. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapien nachgewiesen werden (Tabelle 12).

Tabelle 12: Vergleich der Rezidivrate bei Patienten nach paradoxer Embolie mit medikamentöser Therapie und Verschluss des PFO während des prospektiven Beobachtungszeitraumes

Therapie	Anzahl der Patienten	Mittleres Alter (Jahre)	Follow-up (Jahre)	Anzahl der Rezidive	Anzahl der Rezidive/ 100 Patientenjahre
<i>Medikamentös</i>	83	52,9 ± 15,8	4,9 ± 2,6	9	2,2*
<i>Katheterinterventioneller Verschluss</i>	34	49,5 ± 14,6	2,0 ± 1,6	2	3,0*
<i>Chirurgischer Verschluss</i>	7	42,0 ± 12,4	3,0 ± 0,3	/	/

* nicht signifikant im Vergleich zu den anderen Behandlungen
(einseitiger Pearson Chi-Quadrat-Test)

4. Diskussion

In den letzten Jahren wird zunehmend der Möglichkeit der paradoxen Embolie aufgrund eines offenen Foramen ovale bei Patienten mit kryptogenem Insult Bedeutung beigemessen.

Ziel dieser Studie ist es *einerseits* durch pro- und retrospektive Untersuchung von 124 Patienten die Insultursache- und charakteristika der paradoxen Hirnembolie mit Hilfe von ausführlicher Anamnese, klinischer Untersuchung und verschiedensten diagnostischen Verfahren zu ermitteln. Insbesondere soll die Rezidivhäufigkeit einer paradoxen Embolie für diese Studie bestimmt werden. Infolgedessen wurden Patienten mit singulärem zerebralen Ereignis, Patienten mit einem Rezidiv im Follow-up und Patienten mit mehreren zerebralen Ereignissen verglichen. Auf diese Weise sollten signifikante Unterschiede oder gehäuftes Auftreten von Kofaktoren der paradoxen Embolie mit besonderer Bedeutung für ein Rezidiv ermittelt werden.

Da international große Uneinigkeit hinsichtlich der optimalen sekundärprophylaktischen Therapie einer paradoxen Embolie herrscht, wurde *andererseits* die individuelle Prophylaxe eines Rezidives anhand medikamentöser Therapie, chirurgischem oder katheterinterventionellen Verschluss des PFO bei allen Patienten im prospektiven Beobachtungszeitraum untersucht. Hier wurden unter anderem die therapiespezifischen Rezidivraten einer paradoxen Embolie miteinander verglichen, um über die Langzeitprophylaxe einer paradoxen Embolie diskutieren zu können.

Patienten mit paradoxer Hirnembolie

Ein offenes Foramen ovale (PFO) liegt in Abhängigkeit vom Alter in 25-30% der Bevölkerung vor [59], [146]. Es gewinnt in den letzten Jahren durch die Möglichkeit einer paradoxen Embolie, v.a. bei jüngeren Patienten, zunehmend an Bedeutung [40], [63], [93], [122]. Da Schlaganfälle aber hauptsächlich in höherem Alter vorkommen, befassen sich einige Studien speziell mit älteren Bevölkerungsgruppen. De Belder et al. [40] untersuchten zur Klärung der Inzidenz von paradoxen Embolien verschiedener Altersgruppen 104 Patienten mit einer TIA (n=44), Hirninsult (n=52) oder peripher arterieller Embolie (n=9, 1 Patient hatte auch ein zerebrovasculäres Ereignis) mit transthorakaler oder transösophagealer Echokardiographie. Diese wurden mit einer Kontrollgruppe (n=94) verglichen und in zwei Altersgruppen, jünger und älter als 55 Jahre, unterteilt. In der jungen Gruppe hatten 13% der Patienten und nur 3% der Kontrollgruppe ein PFO, wohingegen bei 20% der älteren Patienten und 5% der Kontrollgruppe ein PFO nachgewiesen werden konnte. Ähnliche Ergebnisse zur Altersverteilung einer paradoxen Embolie konnten in einer Studie von DiTullio et al. [45], der bei 146 Patienten mit ischämischen Hirninsult eine transthorakale Echokardiogra-

phie (TTE) durchführte, nachgewiesen werden. Es wurde zwischen kryptogenen Schlaganfallpatienten (31%), bei denen in 42% ein PFO nachgewiesen werden konnte, und Schlaganfallpatienten mit geklärter Ursache unterschieden. In der zweiten Gruppe wurde bei 7% der Patienten ein PFO nachgewiesen. Auch Klötzsch et al. [83] untersuchten in diesem Zusammenhang die Inzidenz eines PFO bei 111 Patienten mit zerebraler Ischämie. 31 Patienten (77,5%) der Patienten mit kryptogenem Schlaganfall hatten ein PFO, wohingegen dieses nur bei 19 Patienten (26,8%) mit geklärter Insultursache nachgewiesen werden konnte. Letzteres entspricht annähernd der von Hagen et al. [59] in einer Autopsiestudie beschriebenen Inzidenz eines offenen Foramen ovale von 27,3% eines PFO in der Bevölkerung.

Auch über die Inzidenz eines PFO bei jüngeren Schlaganfallpatienten wurden in den letzten Jahren verschiedene Studien veröffentlicht. Die kürzlich durchgeführte Metaanalyse aller einschlägigen, kontrollierten Fallstudien von Overell et al. [117] zeigte bei den unter 55-jährigen eine dreifach höhere Prävalenz eines PFO als in der Kontrollpopulation. Hausmann et al. [62] fanden bei 18 kryptogenen Schlaganfallpatienten, die jünger als 40 Jahre waren, in 50% der Fälle ein PFO. In der Gruppe der 20 älteren Patienten konnte dieses nur in 15% der Fälle nachgewiesen werden. Die Studie von Jones et al. [75] konnte diese Ergebnisse bestätigen. Bei den für diese Studie untersuchten 124 Patienten mit Zustand nach paradoxer Embolie durch ein offenes Foramen ovale waren 43 Patienten (35%) jünger oder gleich 45 Jahre alt.

Ein PFO hat so gut wie nie eine hämodynamische Relevanz, da es nur zu einem geringgradigen Blutvolumenaustausch kommt. Van Camp et al. [141] untersuchten bei 29 Schlaganfallpatienten mit unklarer Genese und 28 Kontrollpatienten die Morphologie des Rechts-Links Shunts (RLS). Sie beobachteten einen größeren Shunt bei PFO Patienten mit kryptogenem Schlaganfall im Vergleich zu PFO Patienten in der Kontrollgruppe. Andere Autoren [62], [74] fanden ebenfalls einen größeren Septumdefekt und einen höheren Grad des Rechts-Links Shunts (größere Anzahl von Mikrobläschen, die im linken Vorhof zu sehen waren) bei Patienten mit einer zerebralen Ischämie unklarer Genese. In der schon oben erwähnten Autopsiestudie von Hagen et al. [59] wird eine zunehmende Größe des PFO mit steigendem Alter beschrieben. Zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit einem größerem PFO Durchmesser das Rezidivrisiko signifikant ($p=0,03$) höher ist als bei Patienten mit geringgradigem Shunt, kamen Stone et al. [136]. Sie beschrieben ein Ischämie rezidiv innerhalb der ersten 21 Monate nach dem Erstereignis bei 31% der Patienten mit hochgradigem Shunt in der kontrastmittelverstärkten transkraniellen Dopplersonographie (KM-TCD). Rezidive bei Patienten mit geringgradigem Shunt wurden nicht diagnostiziert. De Castro et al. [41] wiesen in einer Studie mit 350 Patienten zwei morphologische und funktionelle Charakteristika nach, die Patienten in eine Hochrisiko- ("high-risk") und Niedrigrisikogruppe

(“low-risk“) für ein Rezidiv einordnen sollen. Die Beziehung zwischen RLS unter Ruhebedingungen und hoher Membranmobilität, wie sie im TEE diagnostiziert werden kann, identifiziert PFO Patienten nach ischämischem Ereignis, welche ein hohes Risiko für ein Rezidiv nachweisen. Anzola et al. [8] beschrieben eine jährliche Rezidivrate zerebrovaskulärer Ischämien von 0,66% für Patienten mit geringgradigem Shunt (<10 Bubbles) und von 8,2% für Patienten mit hochgradigem Shunt (>10 Bubbles). Aus diesen und weiteren Studien [63], [129] ergibt sich die plausible Annahme, dass die Größe des RLS und sein Vorhandensein bereits ohne Valsalva-Manöver das Auftreten von paradoxen Embolien begünstigt. In unserer Studie konnten wir signifikant häufiger ($p < 0,05$) nachweisen, dass bei 50% der Patienten mit einem Rezidiv ein großer Shunt mit schauerartigem Übertritt von Kontrastmittel in der KM-TCD bestand. Auch in der Gruppe der Patienten mit mehrfachen Ischämien konnte eine Häufung (36%) von schauerartigen Kontrastmittelübertritten festgestellt werden. Unsere Ergebnisse unterstreichen somit die Vermutung eines Zusammenhanges zwischen morphologisch großem PFO und Insult, sowie das damit verbundene erhöhte Risiko ein Rezidiv zu erleiden.

Die venöse Embolie durch das offene Foramen ovale in das arterielle Gefäßsystem kann mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie mit Kontrastmittel (KM-TCD) dargestellt werden. Hierbei kann der tatsächliche KM-Übertritt durch kardiale und extrakardiale Shunts in der zerebralen Zirkulation anhand der detektierten Mikrobläschen (Bubbles) funktionell quantifiziert werden [73], [129]. Die Autoren benutzten ein nicht lungengängiges Ultraschallkontrastmittel (KM) mit Mikrobläschen. Nach der Injektion in eine Kubitalvene treten im Falle eines RLS diese Bubbles in die arterielle Zirkulation über und verursachen im transkraniellen Dopplerspektrum, zum Beispiel der Arteria cerebri media, charakteristische Signale einer Mikroembolisation. Somit wird der Weg einer paradoxen Embolie in das Gehirn wirklichkeitsnah nachvollzogen. Teague et al. [140] führten bei 46 Schlaganfallpatienten ein KM-TCD durch. Sie konnten bei 19 Patienten (41%) die KM-Emboliesignale im zerebralen Gefäßsystem darstellen. Di Tullio et al. [46] untersuchten 80 Schlaganfallpatienten mit TCD und TEE. Bei 14 Patienten waren beide Untersuchungen identisch positiv und bei weiteren 7 Patienten konnte im TCD ein PFO diagnostiziert werden. Auch weitere Studien [70], [72], [75], [76] ergeben, dass die transkranielle Kontrast-Dopplersonographie eine verlässliche, nicht invasive Methode zur Diagnostik eines offenen Foramen ovale bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall ist.

Wichtig in diesem Zusammenhang ist sowohl die einheitliche Durchführung der TCD, das richtig durchgeführte Valsalva-Manöver, als auch zeitlich korrektes Injizieren des Kontrastmittels. Verschiedene Studien haben sich in den letzten Jahren mit dieser Thematik beschäftigt. Das Injizieren des Kontrastmittels vor [74], [126], [149], während [44], [45], [48], [111], [140] oder nach Valsalva-Manöver [7] wird kontrovers diskutiert. Ein Vergleich zwi-

schen den verschiedenen Injektionszeitpunkten beschrieben Zanette et al. [149]. Sie fanden heraus, dass eine vor dem Valsalva-Manöver durchgeführte Injektion des Kontrastmittels die effektivste Prozedur zur Feststellung eines Transportes von Mikrobubbles durch das PFO in die Arteria cerebri media (MCA) ist. Jauss et al. [73] beschrieben die Prozedur des Injizierens des Kontrastmittels 5 Sekunden vor dem Start des Valsalva-Manövers, welches vom Patienten nach dem Kommando des Untersuchers optimal für 10 Sekunden durchgeführt werden sollte. Die Effektivität des Valsalva-Manövers kann anhand der Verminderung der arteriellen Druckamplitude der Dopplerkurve beurteilt werden. Die meisten Studien untersuchten einmal ohne Valsalva-Manöver und beim zweiten Anlauf mit Valsalva-Manöver. Im Falle einer Diskrepanz wurde der Test mit der größeren Anzahl detektierter Mikrobubbles gewertet. Das Zeitfenster des Auftretens von Mikrobubbles zur Auswertung wurde in unserer Studie auf eine Zeit von 6 Herzzyklen limitiert, wie von Klötzsch et al. [83] beschrieben. Andere Autoren wählen zum Beispiel ein Zeitfenster von 25 Sekunden bei Verwendung von Echovist® [72] und 22 Sekunden bei Verwendung von Kochsalzlösung [149] als Kontrastmittel. Horner et al. [70] beschrieben ein Zeitintervall der Passage des Kontrastmittels von 5 Sekunden von der Cubitalvene bis in die MCA und von 14 Sekunden im Falle einer pulmonalen Passage. Die Quantifizierung des Rechts-Links Shunts in der TCD ist essentiell und erfolgt, wie bei Jauss et al. [73] beschrieben, in drei Gruppen (1-10; >10; >30, "Schauer"). Ein erhöhtes Risiko eines ischämischen Insultes besteht laut Serena et al. [129] nur bei Patienten mit schauerartigem Kontrastmittelübertritt.

Der Referenzstandard zum Nachweis eines PFO ist die TEE mit Kontrastmittelgabe, die als "Goldstandard" gilt. Hierdurch kann der kardiale Shunt direkt nachgewiesen werden. Dabei erhöht die Durchführung eines Valsalva-Manövers (wie auch im TCD) den rechtsatrialen Druck und kann einen vorhandenen RLS verstärken. Die Quantifizierung des Shunts in der TEE erfolgt semiquantitativ über die Öffnungsweite des PFO und die Menge des Kontrastmittelübertritts [51]. Viele Studien haben sowohl die KM-TEE, als auch die KM-TCD simultan in Hinblick auf Spezifität und Sensitivität im Nachweis eines PFO untersucht. Zum Beispiel untersuchten Klötzsch et al. [83] 111 Patienten mit KM-TEE und -TCD. Von den 46 durch TEE identifizierten PFO konnten 42 durch die transkranielle Dopplersonographie verifiziert werden. W. Droste et al. [49] veröffentlichten 1999 eine Studie, für die 54 Patienten sowohl mit TEE, als auch mit TCD untersucht wurden. Es wurden zwei verschiedene Kontrastmittel (Kochsalzlösung und D-Galactosemikrosphären) injiziert und die Untersuchung mit und ohne Valsalva-Manöver durchgeführt. In beiden Untersuchungen war bei 18 Patienten ein positives Ergebnis im Sinne eines Rechts-Links Shunts und bei 29 Patienten ein negatives Ergebnis im Sinne eines fehlenden RLS nachzuweisen. Bei einem Patienten wurde im TEE, jedoch nicht im TCD, ein RLS festgestellt. Bei 6 Patienten konnte nur im TCD ein Rechts-Links Shunt diagnostiziert werden. Droste beschrieb die TCD als eine sehr sensitive Methode zur Identifikation eines kardialen Rechts-Links Shunts (RLS), wenn die Identifikation ebenfalls durch die TEE bestätigt ist. Eine TEE ist ebenso notwendig, um

andere differentialdiagnostisch wichtige kardioembolische Quellen ausschließen zu können und um eine individuelle Verschlusstechnik des PFO zu bestimmen [129], [135].

Sowohl die TCD, als auch die TEE sind in der Lage, die Größe des PFO semiquantitativ zu bestimmen. Dieses ist wichtig, da große Shunts bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall häufiger nachgewiesen werden und das Rezidivrisiko einer paradoxen Embolie erhöhen können.

Einige Studien [31], [63], [98], [118], [133] und [148] verglichen die Methodik der TEE und der transthorakalen Echokardiographie (TTE) und belegten die Überlegenheit der TEE. Während der transösophageale gegenüber dem transthorakalen Zugang über eine höhere Sensitivität verfügt, ist die Spezifität für beide Methoden gleichwertig, so Weihs et al. [143]. Er untersuchte die beiden Methoden im Hinblick auf die präoperative Diagnostik. Die Vorteile lägen bei der TEE in der besseren Darstellung des Vorhofseptums bzw. der Fossa ovalis, der fehlenden Überlagerung durch Lungenanteile vor allem während des Valsalva-Manövers und der besseren Auflösung. Dadurch wäre die Sensitivität in der Diagnostik eines PFO auch deutlich höher als jene der TTE, die in der Literatur zwischen 63% und 81% angegeben wird [31], [148]. Die Belastung und auch potentielle Gefährdung des Patienten, die höheren Kosten und die reduzierte Verfügbarkeit seien Nachteile dieser Methode. Eine weitere Studie von Stöllberger et al. [137] zeigte allerdings, dass die Sensitivität und die Spezifität der TEE in erheblichem Maße von der Interpretation des Untersuchers abhängig ist.

Es wird deutlich, dass die transösophageale Kontrastechokardiographie die sensitivste Methode ist, gefolgt von der transkraniellen Dopplersonographie und der transthorakalen Echokardiographie. Jedoch muss erneut unterstrichen werden, dass nicht alle Kontrastmittelsignale, die mit der TCD in der Arteria cerebri media erfasst werden, durch ein offenes Foramen ovale bedingt sein müssen. Andere Ursachen, die ebenfalls solche Signale hervorrufen würden, sind selten (in etwa einem Prozent) Ventrikelseptumdefekte [95] und etwa in 11% der Fälle nichtkardiale RLS, die überwiegend aus intrapulmonalen Shunts bestehen [49]. Im TCD kann also nicht der genaue Ort der RLS dargestellt werden, was im TEE und TTE möglich ist.

In unserer Studie wurden 101 Patienten (58%), bei denen sowohl eine KM-TCD, als auch eine KM-TEE durchgeführt wurde, miteinander verglichen (Tabelle 2). Identische Ergebnisse ergaben sich bei 60 Patienten (59%). Bei 41 Patienten (41%) mit unterschiedlichen Ergebnissen zeigten sich in 10 Fällen im TCD spontan offene PFO, welche im TEE nur unter Valsalva-Manöver zu diagnostizieren waren. Von 20 Patienten, die im TCD ein ventiloffenes Foramen ovale zeigten, wurde bei 4 Patienten im TEE ein spontan offenes und bei 5 Patienten kein Foramen ovale nachgewiesen. Der Vergleich der Untersuchungsmethoden zeigt, dass die KM-TCD eine mögliche Alternative zur KM-TEE darstellt. Die KM-TCD kann in der Frühphase des stationären Aufenthalts oder bei der Entscheidung einer geze-

nenfalls frühen Phlebographie, um die durch Immobilisation später auftretenden tiefe Beinvenenthrombosen ausschließen zu können, hilfreich sein. Nicht nur durch die für den Patienten und Untersucher stressfreiere und effektivere Durchführbarkeit des Valsalva-Manövers, ohne ein Endoskop im Ösophagus, ist die KM-TCD in den letzten Jahren immer wichtiger geworden. Letztendlich bleibt die Kombination aus KM-TEE und KM-TCD die Methode der Wahl, um eine möglichst große Anzahl von PFO und ihre Größe sicher diagnostizieren zu können.

Als Nebendiagnose fand sich in unserer Studie bei 30 Patienten (24%) in der transösophagealen Echokardiographie (TEE) ein Vorhofseptumaneurysma (VHSA). Die Kriterien für das Vorliegen eines Vorhofseptumaneurysmas sind nicht einheitlich. Es besteht in der Literatur oft ein fließender Übergang vom so genannten hypermobilen Vorhofseptum bis hin zum Vorhofseptumaneurysma [51], welches die vielen unterschiedlichen Ergebnisse über die Häufigkeit eines VHSA in der Literatur erklärt. Die meisten Kardiologen diagnostizieren ein VHSA, wenn sich das Septum mindestens 10 bis 15 mm in den Vorhof vorwölbt. Kleinere Abnormitäten werden hypermobiles Vorhofseptum genannt. In einer Studie von Agmon et al. [2], [3] wurde bei 7,9% der Insultpatienten und bei 2,2% einer Kontrollgruppe ein Vorhofseptumaneurysma gefunden. Overell et al. [117] erklärte die Prävalenz eines PFO bei den unter 55-jährigen Patienten mit kryptogenem Schlaganfall als dreifach und die eines Vorhofseptumaneurysmas als sechsfach höher als in einer Kontrollpopulation. Viele Studien [20], [122] haben sich mit der Häufung eines PFO zusammen mit einem VHSA bei kryptogenen Schlaganfallpatienten beschäftigt und hierbei eine Prävalenz von 22-35% beschrieben. Mas et al. [102] beschrieben 1995, dass 64% aller Patienten mit paradoxer Embolie zusätzlich ein VHSA aufwiesen. Des weiteren hätten Patienten mit kryptogenem Insult, einem PFO und einem Vorhofseptumaneurysma ein höheres jährliches Reinsultrisiko als solche mit einem PFO und ohne ein VHSA. Mas et al. [103] untersuchte im Rahmen einer im Jahr 2001 veröffentlichten Studie 581 Patienten zwischen 18 und 55 Jahren mit kryptogenem Insult. Nach 4 Jahren und einer sekundärprophylaktischen Dauertherapie mit 300 mg Acetylsalicylsäure pro Tag wurde eine Rezidivrate für Insult/TIA von 5,6% für Patienten mit alleinigem PFO festgestellt. In der Gruppe der Patienten mit PFO und Vorhofseptumaneurysma betrug diese Rezidivrate 19,2%. Es gab keine Rezidive bei Patienten, bei denen nur ein isoliertes VHSA nachgewiesen werden konnte. Allerdings war diese Gruppe auch relativ klein (n=10). Es wurde gefolgert, dass die Präsenz von beiden Defekten ein signifikanter Indikator für ein erhöhtes Risiko für ein Schlaganfallrezidiv ist. Die Ursache liegt wahrscheinlich in der durch das hypermobile Aneurysma veränderten intrakardialen Hämodynamik. Zusätzlich führt das Aneurysma mit dem Herzschlag oder einem Valsalva-Manöver intermittierend zu einer weiteren Öffnung des PFO, nicht zuletzt durch die Erhöhung des rechts-atrialen Druckes. Fox et. al. [55] beschrieben, dass sich bei einer Erhöhung der Septummobilität der RLS vergrößert. Als Komplikation käme hinzu, dass das Vorhofseptuma-

neurysma (nicht das isolierte PFO) mit einer erhöhten Rate von Herzrhythmusstörungen verbunden ist. Ob es sich hierbei um eine mechanische Reizung, bedingt durch die Hypermobilität handelt, ist ungewiss [51]. Es ist letztendlich nicht geklärt, ob das Vorhofseptumaneurysma einen eigenen, unabhängigen Risikofaktor darstellt [86]. Bogousslavsky et al. [20] beschrieben in den Ergebnissen der "Lausanne-Study", dass 25% der 140 untersuchten PFO Patienten gleichzeitig ein Vorhofseptumaneurysma hatten. Ein ähnliches Ergebnis (24%) konnten wir in unserer Studie mittels transösophagealer Echokardiographie nachweisen. Auch in der Gruppe der Patienten mit multiplen ischämischen Ereignissen betrug die Anzahl der Patienten mit Vorhofseptumaneurysma 20%. Kein gehäuftes Vorkommen konnte dagegen in der Gruppe der Patienten mit einem Rezidiv beobachtet werden. Hier konnte nur bei einem Patienten ein Vorhofseptumaneurysma diagnostiziert werden. Im Vergleich zu den Studien von Bogousslavsky et al [20] und Comess et al. [33] konnten auch wir kein signifikant erhöhtes Risiko, ein Schlaganfallrezidiv aufgrund der Kombination von PFO und VHSA zu erleiden, ermitteln.

Ein in der Literatur nur selten beschriebenes Phänomen, das ebenfalls zu einem erhöhtem Risiko eines zerebrovaskulären Insultes beitragen könnte, ist das Chiari-Netz. Hierbei handelt es sich um ein Faserknäuel im rechten Vorhof, das wahrscheinlich ein kongenitales Residuum der rechten Klappe des Sinus venosus ist. Es beeinflusst den Blutfluss, der so direkt auf die Fossa ovalis gelenkt wird und dadurch wahrscheinlich zu einer Persistenz des offenen Foramen ovale oder der Entstehung eines Vorhofseptumaneurysmas beitragen könnte. Schneider et al. [127] werteten 1436 transösophagelae Echokardiographien aus, und fanden bei 83% der Patienten mit Chiari-Netz ein PFO. Hier werden weitere Studien zum Vergleich benötigt, um diesen Risikofaktor bewerten und diskutieren zu können.

Ursprung einer paradoxen Embolie ist häufig eine tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose. In bis zu 80% sind solche Thrombosen klinisch stumm [94]. Stöllberger et al. [137] untersuchten phlebographisch 42 PFO Patienten mit akutem Insult und echokardiographisch nachgewiesenem Rechts-Links Shunt. Obwohl nur bei 6 Patienten aufgrund von klinischen Symptomen eine Thrombose vermutet wurde, war bei 24 Patienten der Befund positiv im Sinne eines Nachweises einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT). 13 dieser 24 Patienten hatten eine vermutete paradoxe Embolie in der Vorgeschichte, wohingegen nur einer von 18 PFO Patienten ohne nachgewiesene Thrombose eine paradoxe Embolie in der Vorgeschichte hatte. Dies lässt vermuten, dass die Emboliequelle bei Schlaganfallpatienten mit einem PFO und paradoxer Embolie in der unteren Extremität zu finden ist. Andererseits können Thrombosen auch erst nach dem Insult als Folge der Immobilisierung auftreten. Hier spielen sie dann für den Insult keine ursächliche Rolle mehr. 15 von 17 Patienten, bei denen die Untersuchung innerhalb der ersten sieben Tage nach dem Ereignis durchgeführt worden

war, hatten bei Stöllberger et al. eine Bein- oder Beckenvenenthrombose. Demgegenüber traf dies nur auf 9 von 25 Patienten zu, bei denen die Untersuchung später durchgeführt worden war. Diese Studie gibt einerseits eine Vorstellung von der tatsächlichen Häufigkeit dieser oft verkannten Insultursache und andererseits zeigt sie die Notwendigkeit einer raschen Diagnostik zum Nachweis venöser Thromben, damit zwischen beispielsweise durch Immobilisierung entstandenen und für den Insult ursächlichen Thrombosen differenziert werden kann. Neben der Phlebographie kommt die Farbduplexsonographie als diagnostischen Mittel zum nicht invasivem Nachweis einer Thrombose der unteren Extremität und der großen Beckenvenen in Betracht. Sie wird klinisch routinemäßig eher eingesetzt als die Phlebographie, obwohl sie weniger sensitiv ist und eventuell kleinere Thrombosen, die ebenfalls als Emboliequelle in Frage kommen, nicht registriert [66]. Bei erfahrenen Untersuchern besitzt die Sonographie der Becken- und Beinvenen die gleiche diagnostische Genauigkeit wie die Phlebographie und erlaubt insbesondere eine einfache Verlaufskontrolle [9], [51]. Die Notwendigkeit der raschen Diagnostik einer tiefen Beinvenenthrombose unterstreicht auch eine Studie von Cramer et al. [35]. Sie konnten mit Farbduplexsonographie und MRT bei 10 von 37 Patienten (27%) mit paradoxer Hirnembolie innerhalb von durchschnittlich 3,25 Tagen eine TVT nachweisen. Mit Farbduplexsonographie und Phlebographie konnten in unserer Studie 102 Patienten (77%) untersucht werden. Bei insgesamt 19% der Patienten konnte eine tiefe Beinvenenthrombose in zeitlicher Korrelation mit dem zerebralen Ereignis festgestellt werden. Dies ist ein höherer Prozentsatz an tiefen Beinvenenthrombosen als in einer von Lethen et al. [94] veröffentlichten Studie, bei welcher man bei 10% der PFO Patienten mit paradoxer Embolie eine TVT fand. Bei insgesamt 31 Patienten (25%), inklusive 6 Patienten mit einem Rezidiv im Follow-up, konnte in dieser Studie eine tiefe Beinvenenthrombose in der Anamnese nachgewiesen werden. Weitere 3 Patienten erkrankten, in zeitlicher Korrelation mit einem Rezidiv, an einer TVT. Wir vermuten, dass die reale Anzahl tiefer Beinvenenthrombosen zum Zeitpunkt der paradoxen Embolie wesentlich höher ist. Durch die teilweise erst spät eingeleitete Diagnostik kann der Thrombus aufgrund spontaner Lyse, Embolusfragmentierung oder Rekanalisation oft nicht mehr nachgewiesen werden.

Ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten einer paradoxen Hirnembolie ist die Verstärkung eines Rechts-Links Shunts durch eine zeitgleich auftretende, klinisch manifeste oder klinisch stumme Lungenembolie. Wenn ein Embolus aus den tiefen Bein- oder Beckenvenen in die Lungenarterien gespült wird, erhöht sich der pulmonalarterielle Widerstand und der rechtsarterielle Druck steigt an. So kann ein vorhandener kardialer RLS verstärkt und der Übertritt weiterer Embolien in das linke Herz und damit in die zerebralen Gefäße erleichtert werden [51], [87]. Hirsh et al. [66] beschrieben ausführlich die Zusammenhänge zwischen einer Thrombose und der Entstehung einer Lungenembolie. Pulmonale Embolien werden als wichtiger Indikator für eine mögliche paradoxe Embolie gesehen. Eine klinisch

manifeste Lungenembolie trat in unserer Studie bei 10 Patienten auf. In 5 Fällen war ein zeitlicher Zusammenhang zur zerebralen Ischämie zu verzeichnen. Bei 3 dieser 5 Patienten konnte eine TVT nachgewiesen werden. Bei den übrigen 5 Patienten konnte die Lungenembolie aufgrund der Anamnese als isoliertes Ereignis bezeichnet werden. Die Gruppen der Patienten mit multiplen Ischämien und mit einem Rezidiv im Follow-up hatten signifikant häufiger Lungenembolien und dies sowohl in Korrelation mit dem zerebralen Ereignis, als auch isoliert. Allein 50% der Patienten mit einem Rezidiv im Follow-up erlitten eine Lungenembolie zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Vorgeschichte ($p < 0,01$). Aus diesen Ergebnissen kann man ableiten, wie relevant die Verstärkung des Rechts-Links Shunts durch eine Lungenembolie für die Ätiologie der paradoxen Embolie ist.

Immobilisierung mit Ausfall der sogenannten “Muskelpumpe“ und Exsikkose bei Hitze oder Infektionen begünstigen die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose und damit eine zerebrovaskuläre Ischämie durch paradoxe Embolie. Die venöse Stase durch Immobilisierung, wie sie unter anderem beim langen Sitzen im Flug- oder Fahrzeug erzeugt wird, kann zur Bildung kleiner Erythrozyten- und oder Thrombozytenaggregate im Beinvenensystem führen. Exsikkosezustände können durch den intravasalen Flüssigkeitsverlust die Aggregationsneigung der korpuskulären Blutbestandteile erhöhen. Der Grad der Exsikkose kann im Labor anhand des Hämatokrits abgeschätzt werden. Die Aggregate werden auch ohne den Nachweis einer Thrombose in der Phlebographie oder in der Duplexsonographie als Ursache einer paradoxen Embolie in Betracht gezogen. Bei allen 124 Patienten wurde untersucht, ob Immobilisation oder ein Exsikkosezustand in zeitlichem Zusammenhang zur paradoxen Embolie standen. Insgesamt 23% der Patienten gaben an, längere Zeit vor oder zum Zeitpunkt des Insultes in irgendeiner Weise immobilisiert gewesen zu sein. Dieser Risikofaktor trat in der Gruppe der singulären Ischämien häufiger auf als in den Vergleichsgruppen der Patienten mit multiplen Ereignissen und Rezidiv. Bei 32 Patienten (26%) konnte eine Exsikkose nachgewiesen und eine Signifikanz für beide Vergleichsgruppen ($p < 0,05$) ermittelt werden.

In diesem Zusammenhang ist auch ein Provokationsmechanismus im Sinne eines Valsalva-Manövers von Bedeutung. Durch eine Druckerhöhung im rechten Vorhof, zum Beispiel durch Husten, Defäkation, Kohabitation oder schweres Heben, über das Druckniveau des linken Vorhofes, kann es im Moment der Öffnung des Foramen ovals zum Übertritt vorhandener Thromben kommen. In unserer Studie kam es bei insgesamt 27 Patienten (22%) zu einem Valsalva-Manöver. Hervorzuheben ist, dass 6 von 10 Patienten mit einem Rezidiv in der Anamnese ein Valsalva-Manöver kurz vor einem Ereignis angaben. Wir konnten zwar keinen signifikanten Zusammenhang ermitteln, aber im Vergleich zu Patienten mit singulärer Ischämie fanden wir hier häufiger ein durchgeführtes Valsalva-Manöver. Da es im Alltag häufiger zu unbewussten pressorischen Momenten kommt, ist davon auszugehen,

dass die Anzahl der ausgeführten Valsalva-Manöver noch höher ist, als in unserer Studie ermittelt werden konnte.

In der Literatur wird der pathophysiologisch nur schwer zu verstehende Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Migräne mit Aura und dem Vorhandensein eines PFO beschrieben [6], [43], [51]. Es sind sogar Besserungen einer Migräne nach PFO-Verschluss beschrieben worden [144]. In unserer Studie wurde nur bei 16 Patienten mit singulärer Ischämie anamnestisch eine Migräne erhoben. Der Zusammenhang paradoxer Hirnembolien und der so genannten migräneassoziierten Hirninfarkte muss noch weiter geklärt werden.

Bei Verdacht auf eine paradoxe Embolie sollte gezielt nach zu venösen Thrombosen prädisponierenden Gerinnungsstörungen gesucht werden. Pathologische Gerinnungswerte im Bereich der Protein C/S Aktivität und der APC-Resistenz wurden in dieser Studie in insgesamt 5 Fällen nachgewiesen. Erhöhte Fibrinogenwerte fanden sich bei 10 Patienten und erhöhte Immunglobulinwerte bei 9 Patienten. Diese und andere Gerinnungsstörungen (Antithrombin-III-Aktivität, Faktor-V-Leiden-Mutation (FVL), Prothrombin-G20210A-Mutation, Lupus-Antikoagulans, etc.) sind mit einer venösen Thrombophilie assoziiert [51]. Nach ihnen sollte bei Verdacht auf eine paradoxe Embolie gezielt gesucht werden. Karttunen et al. [77] beschrieben das gehäufte Auftreten der Prothrombin-A-Mutation und der FVL-Mutation bei Patienten mit paradoxer Embolie ($p=0,022$). Diese Aussage wird gestützt durch die Ergebnisse von Pezzini et al. [119], welche sowohl die Prothrombin-A-Mutation als auch die FVL-Mutation häufiger in der Gruppe der Patienten mit paradoxer Embolie fanden. Bei 11% der PFO-Patienten versus 2% der Kontrollgruppe ($p=0,05$) wurde die Prothrombin-Mutation und bei 11% versus 3,3% die FVL-Mutation ($p=0,07$) nachgewiesen. So wie die APC-Resistenz aber erst 1993 von Dahlbäck et al. [38] und die Prothrombin-Mutation erst 1996 beschrieben wurden, ist es wahrscheinlich, dass die Entdeckung weiterer Gerinnungsstörungen folgen wird [120], [139].

Insgesamt verstarben im Follow-up dieser Studie 5 Patienten (4%). Von diesen konnte bei 3 Patienten der Tod als Folge eines Rezidives, bei zweien davon u.a. im Zusammenhang mit einer tiefen Beinvenenthrombose, einer Lungenembolie und einem Malignom dokumentiert werden. Die Feststellung, dass es eine signifikante Häufung ($p<0,01$) von Todesfällen nach zerebralen Ischämien in der Gruppe der Patienten mit Rezidiv im Follow-up und multiplen ischämischen Ereignissen gibt, erklärt sich aufgrund der Morbidität der Patienten von selbst. So verstarben 30% der Patienten mit einem Rezidiv und 16% der Patienten mit multiplen Ischämien, während in der Gruppe der singulären Ischämien nur ein Patient (1%) verstarb.

Vier große Studien evaluierten die Rezidivrate zerebrovaskulärer Ereignisse über zwei bis vier Jahre (Tabelle 13). Die jährliche Insult/TIA-Rate für Rezidive schwankt zwischen 2,6% [103] und 5,5% [110]. Bogousslavsky et al. [20] fanden bei 140 Patienten eine Rezidivrate für Insulte und TIA von 3,8% bei einem durchschnittlichen Follow-up von 36 Monaten. In dieser Studie wurden auch Patienten in die PFO Gruppe aufgenommen, die zum Teil auch andere Ursachen für einen Schlaganfall aufwiesen. In der Konsequenz ist ein Ergebnis der Studie, dass eine alternative Ursache für die Ischämie ein großer Risikofaktor eines Rezidives ist. Unserer Meinung nach ist es schwierig, Rezidivraten paradoxer Embolien zu ermitteln, wenn Patienten mit fraglichen anderen Ursachen für einen Schlaganfall in die Studie aufgenommen wurden. De Castro et al. [42] untersuchten 56 Patienten mit einem kryptogenen Insult. Für diese Gruppe betrug die Rezidivrate für Insult/TIA 5,4 % pro Jahr. Des weiteren unterschieden sie zwischen “low-risk“ PFO-Patienten mit einer Rezidivrate von 1,4% und “high-risk“ PFO-Patienten mit einer Rezidivrate von 4,2% pro Jahr. PFO Patienten galten als “high-risk“ Patienten, falls bei ihnen als Risikofaktoren ein Shunt unter Ruhebedingungen und ein hypermobiles Vorhofseptumaneurysma (> 6,5 mm) [41] nachgewiesen werden konnte. Mas et al. [103] beschrieben das Rezidivrisiko unter Aggregationshemmung bei isoliertem PFO für Insulte mit 0,6% pro Jahr und für Insult/TIA mit 1,4% pro Jahr während eines 4-jährigen Follow-up. Bei der Kombination eines PFO und eines Vorhofseptumaneurysmas betrug die Rezidivrate für Insulte 3,8% pro Jahr und für Insult/TIA 4,8 % pro Jahr. Die Autoren folgerten aus diesen Ergebnissen, dass Patienten mit einer Kombination aus PFO und VHSA ein erhöhtes Risiko haben, ein Rezidiv zu erleiden. Des weiteren wiesen Patienten mit isoliertem PFO ein niedriges Rezidivrisiko einer paradoxen Embolie auf, wenn nur Acetylsalicylsäure zur Thromboseprophylaxe eingesetzt wurde. Nedeltchev et al. [110] untersuchten 157 Patienten mit einer zerebrovaskulären Ischämie. Dabei zeigte sich eine jährliche Rezidivrate von 5,5% für Insult/TIA und von 1,8% für Insulte. Die Untersuchung von Patienten mit multiplen Ischämien (n=44) ergab eine Rezidivrate von 9,9% für Insult/TIA und von 3,6% für Insulte. Diese Raten waren signifikant höher als bei Patienten mit einem Rezidiv (3,7% / 1,1%) nach einmaliger zerebraler Ischämie. So folgerten die Autoren, dass Patienten mit multiplen Ischämien einer größeren Gefahr unterliegen ein weiteres Rezidiv zu erleiden. Als signifikanter vaskulärer Risikofaktor wurde die Adipositas in der Gruppe der Patienten mit multiplen zerebralen Ischämien hervorgehoben.

Um Aussagen über die Rezidivhäufigkeit einer paradoxen Embolie machen zu können, wird ein ausreichend langer Beobachtungszeitraum benötigt. Der prospektive Beobachtungszeitraum der PFO Patienten der vorliegenden Studie betrug durchschnittlich 52 Monate. Während des Follow-up kam es bei 10 Patienten zu insgesamt 11 Rezidiven, von denen 9 Ereignisse als Insulte und zwei als transitorisch ischämische Attacken (TIA) waren (Tabelle 3). Bei einem Patienten kam es zu einem zweiten Rezidiv während des Follow-up. Vier der 10 Patienten mit einem Rezidiv hatten in ihrer Vorgeschichte bereits zwei zerebrale Ischämien. Eine tiefe Beinvenenthrombose konnte bei 3 Patienten, bei zweien davon kombiniert mit

einer Lungenembolie, zum Zeitpunkt des Rezidives nachgewiesen werden. Bei 4 Patienten stand das Rezidiv im Zusammenhang mit einem Valsalva-Manöver. Die Rezidivrate für Insulte und transitorisch ischämische Attacken lag in unserer Studie bei ungefähr 2,1% (2,059 Rezidive pro 100 Patientenjahre).

Tabelle 13: Rezidive nach paradoxer Hirnembolie

	Bogousslavsky et al. <i>Neurol 1996</i> [20]	De Castro et al. <i>Stroke 2000</i> [42]	Mas et al. <i>NEJM 2001</i> [103]	Nedeltchev et al. <i>JNNP 2002</i> [110]	Vorliegende Studie
Studien- design	prospektiv	prospektiv	prospektiv	retrospektiv	prospektiv
Patienten- anzahl	140	56	267	157	124
Follow-up	36	31	38	29	52
Jährliche Insult/TIA Rate (%)	3,8	5,4	PFO: 1,4 PFO+VHSA: 4,8	5,5	2,1

Als signifikante Risikofaktoren für ein Rezidiv (Tabelle 4, Tabelle 5) fanden wir einen großen Shunt mit schauerartigem Übertritt von Kontrastmittel in der Bildgebung ($p < 0,05$) und die Lungenembolie in zeitlicher Korrelation zur zerebralen Ischämie sowie auch zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Anamnese ($p < 0,01$). In der Gruppe der Patienten mit multiplen zerebralen Ischämien (Tabelle 6, Tabelle 7), in der sich auch Patienten mit einem Rezidiv befanden, traten Lungenembolien signifikant häufiger auf, als bei Patienten mit lediglich einer zerebralen Ischämie. Die Exsikkose wurde bei Patienten mit Rezidiv und bei Patienten mit multiplen Ischämien signifikant weniger nachgewiesen ($p < 0,05$), als in der Gruppe mit singulärer Ischämie. Ungefähr gleich häufig traten in allen drei Gruppen andere Risikofaktoren der paradoxen Embolie, wie Immobilisation, Valsalva-Manöver, Cardiolipin-Antikörper, Malignome und das Vorhofseptumaneurysma auf. Das relativ häufige Vorkommen der tiefen Beinvenenthrombose in Verbindung mit einer paradoxen Embolie, von Stöllberger et al. [137] beschrieben, wurde bereits ausführlich diskutiert. Unsere Daten zei-

gen tendenziell ähnliche Ergebnisse, auch wenn kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden konnte. So war eine tiefe Beinvenenthrombose in der Gruppe der Patienten mit einem Rezidiv, sowohl zum Zeitpunkt des zerebrovaskulären Ereignisses, als auch zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Anamnese, häufiger als in der Gruppe der Patienten mit nur einem oder multiplen zerebralen Ereignis.

Sekundärprophylaxe nach paradoxer Embolie

Aus den oben dargestellten Kenntnissen ergibt sich die Notwendigkeit zur Sekundärprophylaxe paradoxer Embolien. Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine Therapie der Wahl, so dass bereits Autoren von einem "therapeutischen Dilemma" sprechen [51]. Neben der medikamentösen Antikoagulation mit Cumarinen oder Antiaggregation mit Acetylsalicylsäure, gibt es den chirurgisch offenen und den katheterinterventionellen Verschluss des PFO.

Die Effektivität der medikamentösen Therapie ist von verschiedenen Autoren untersucht worden. Die meisten der prospektiv ausgewerteten Patienten erhielten zur Sekundärprophylaxe Thrombozytenaggregationshemmer. Hierbei wurde von einigen Autoren über häufigere Rezidive im Vergleich zur Antikoagulation berichtet [102]. Andere Autoren fanden jedoch keinen signifikanten Unterschied [20], [69].

Die Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern untersuchten Mas et al. [103] in einer Multicenterstudie. Es wurden 581 Insultpatienten eingeschlossen, von denen bei 267 Patienten die wahrscheinlichste Ursache der zerebralen Ischämie ein PFO mit/ohne VHSA war. Alle Patienten erhielten als Sekundärprophylaxe 300 mg Acetylsalicylsäure. Die Autoren beschrieben das jährliche Rezidivrisiko während eines 4-jährigen Follow-up bei isoliertem PFO für Insult/TIA unter Aggregationshemmung mit 1,4% (5,6 Prozent nach 4 Jahren). Im Vergleich zeigten diese Patienten nur ein gering höheres Rezidivrisiko für Insult/TIA als die Kontrollgruppe der Patienten ohne PFO und ohne VHSA (6,2 Prozent nach 4 Jahren; Konfidenzintervall 3,0 bis 9,3 Prozent). Lediglich die Gruppe der Patienten mit der Kombination beider Septumanomalien wies ein erhöhtes Rezidivrisiko für Insult/TIA von 19,2% nach vier Jahren (Konfidenzintervall 5,0 bis 33,4 Prozent) auf. Die Autoren folgerten aus ihren Untersuchungen, dass eine Therapie mit Acetylsalicylsäure in der Dosierung von 300 mg täglich nicht ausreichend ist für Patienten, die gleichzeitig ein PFO und ein VHSA aufweisen. Da diese Studie 1996 begonnen wurde, konnte sie eventuell noch nicht alle zur Risikostratifizierung notwendigen Parameter erfassen. So fehlt im Studiendesign unserer Meinung nach unter anderem die systematische Suche nach den häufigsten Gerinnungsstörungen und die systematische Durchführung eines Langzeit-EKG zum Ausschluss eines intermittierenden Vorhofflimmerns. Die Insultätiologie wird folglich nicht ausreichend einge-

grenzt. Im Hinblick auf den hohen Risikostellenwert einer venösen Thrombose, lohnt es sich besonders eine weitere Multicenterstudie [121] näher zu betrachten. Hier wurde die Wirksamkeit von 160 mg Aspirin versus Placebo auf die Entstehung postoperativer Thrombosen untersucht. Die Untersuchung zeigte eine Verminderung postoperativer Thrombosen um 36 Prozent. Dies könnte zum Beispiel eine Erklärung für die mit 1,4 Prozent pro Jahr niedrige Rezidivrate für Insult/TIA in der French-study-group [103] sein, die sämtliche Patienten unter aggregationshemmende Therapie stellte.

Alternativ zur Antiaggregation bietet sich die Antikoagulation unter der Vorstellung einer primär venösen Thrombose an. Die einzige, diesbezüglich randomisierte Studie von Homma et al. [69] konnte keinen signifikanten Effekt von Cumarin gegenüber Acetylsalicylsäure bei Patienten mit kryptogenem Insult dokumentieren. So betrug die Rezidivrate für Patienten mit PFO innerhalb von 2 Jahren 16,5 Prozent in der Acetylsalicylsäure-Gruppe und 13,2 Prozent in der Cumarin-Gruppe. Die mittlere INR (International Normalized Ratio) lag bei 2,04 für die Cumarin-Gruppe. Bereits früher war bei INR-Werten $>1,5$ eine Abnahme neurologischer Ereignisse nachgewiesen worden [107]. Hervorzuheben ist, dass in der Arbeit von Homma et al. keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne PFO oder mit und ohne VHSA dokumentiert wurden [15]. Die Nachteile und Risiken der Therapie mit Antikoagulantien sind seit Jahren bekannt. Insgesamt erleiden jährlich 9-15% der behandelten Patienten hämorrhagische Komplikationen, während das Risiko einer zerebralen und/oder einer transfusionsbedürftigen Blutung durchschnittlich 2 bis 5% pro Jahr beträgt [90], [96]. Die Blutungsgefahr ist während des ersten Monats der Therapie (3%) am höchsten und fällt im weiteren Verlauf auf 0,8% pro Monat im ersten Jahr und 0,3% pro Jahr in den darauffolgenden Jahren ab. Die Inzidenzrate tödlicher Blutungen liegt bei insgesamt 0,2-0,8% pro Jahr [88]. Ein weiteres schwerwiegendes Problem der Therapie mittels Antikoagulantien ist darüber hinaus die relativ hohe Abbruchrate wegen mangelhafter Toleranz und Compliance der eingeschlossenen Patienten. Konstantinidis et al. [88] beschrieben, dass abgesehen von den potentiellen Risiken und Compliance-Problemen die Effektivität und somit die erforderliche Intensität und Dauer der oralen Antikoagulation bei Patienten mit paradoxer Embolie derzeit völlig unklar ist. Er verwies auf die Beobachtungen anderer Autoren [33], [36], [102], [136], die vermuten lassen, dass Patienten mit PFO auch unter "effektiver" Antikoagulation weiterhin zerebrale ischämische Ereignisse erleiden können. In einer Studie [22] wurde sogar auf der Basis einer Kaplan-Meier-Analyse postuliert, dass in einem Beobachtungszeitraum von etwa 17 Monaten kein mittels Cumarin behandelter Patient frei von Embolierezidiven bleiben würde.

In unserer Studie wurden während des prospektiven Beobachtungszeitraumes die medikamentöse Therapie aller Patienten dokumentiert, um Aussagen über Rezidivhäufigkeiten unter spezifischer Therapie in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer machen zu können (Tabelle 8). Die mittlere Behandlungsdauer war bei Aspirin[®] mit 47 Monaten am längsten. 6 Rezidive traten unter Therapie mit Aspirin[®] und 3 unter Therapie mit Marcumar[®] auf. Es

wurden 2,1 Rezidive pro 100 Patientenjahre für die Therapie mit dem aggregationshemmenden Medikament ermittelt und 2,2 Rezidive pro 100 Patientenjahre für die Therapie mit dem Cumarinderivat. Zu den weiteren zwei Rezidiven kam es einerseits unter Heparinisierung und andererseits unter medikamentösem Therapieverzicht. Unsere Ergebnisse zeigen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Rezidivhäufigkeit und spezifischer protektiver Medikation. Die Rezidivhäufigkeiten des Thrombozytenaggregationshemmers Aspirin® und dem Cumarinderivat Marcumar® sind annähernd gleich, so dass auf die Frage nach einer medikamentösen Therapie der Wahl zur Sekundärprophylaxe die Antwort gegeben werden kann, dass bei individuellem Einsatz beide Medikamentengruppen in unserer Studie ähnlich effektiv waren.

Der chirurgische Verschluss des PFO wird nur in wenigen Zentren angewandt [20], [44], [58]. Potentielle Vorteile des Verschlusses sind die Vermeidung einer Langzeittherapie mit Aspirin® oder Marcumar®, mit den damit assoziierten Blutungskomplikationen, sowie möglicherweise eine höhere Effektivität durch den definitiven Septumverschluss [15]. Langzeitergebnisse nach chirurgischem Verschluss wurden meist nur für kleine Fallserien ohne Kontrollgruppe publiziert [39], [44], [58], [68], [114]. Die Studien zeigten entweder keine (Devuyst et al.) [44] oder jährliche Rezidivraten bis 19,5% [68], jedoch keine Todesfälle. In der relativ großen Studie von Dearani et al. [39] wurden 92 Patienten über ein Follow-up von 2 Jahren beobachtet. Die Rezidivrate für transitorisch ischämische Attacken (TIA) betrug 4% und die Rate schwerer Komplikationen 7,7%. Dies waren in 11 Fällen Vorhofflimmern, bei 4 Patienten Perikardergüsse sowie bei 3 Patienten explorative Operationen aufgrund von Blutungen. Hier erfolgte keine eingehende Suche nach anderen Schlaganfallursachen.

In der vorliegenden Studie wurde bei 7 Patienten (17%) das PFO chirurgisch verschlossen (Tabelle 10). Es trat im Beobachtungszeitraum von ungefähr drei Jahren kein Rezidiv auf, was die Ergebnisse von Devuyst et al. [44] bestätigt. Letztendlich sind aber größere Fallzahlen notwendig, um signifikante Unterschiede zwischen dieser und anderen Therapieoptionen aufzuzeigen.

Eine weitere Option besteht in der Nutzung perkutaner Transkathetertechniken, die in den letzten 5-10 Jahren in einem größeren Umfang zur klinischen Erprobung eingesetzt wurden. Mittlerweile haben sich die Verschlussmethoden durch verbesserte Konstruktion der Implantate einerseits und durch den Einsatz besser zu handhabender Materialien andererseits zunehmend vereinfacht. Katheterinterventionelle Verschlussverfahren bieten gegenüber dem chirurgischen PFO-Verschluss den Vorteil niedriger Morbidität, geringerer Invasivität, nur kurzer Hospitalisierung und geringerer Kosten. Die primäre Verschlussrate liegt bei Okkludern mit unterschiedlichem Design und Implantationsmodus bei mehr als 98 Prozent [14]. Todesfälle wurden nicht bekannt. Dem steht eine intraoperative Komplikationsrate von

0 [24] bis maximal 10 Prozent [145] gegenüber. Gelegentliche Komplikationen hierbei sind hämorrhagische Perikardergüsse oder auch Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder höhergradige AV-Blockierungen, die meist reversibel sind. Weitere Komplikationen umfassen unter anderem Hämatome, Lungenembolien oder arterielle Embolien und Luftembolien über großlumige Implantationsschleusen [15], [16], [21], [145].

Für katherinterventionelle Verfahren, wie AMPLATZER[®]-, PFOStar[®]- und Cardio-SEAL[®]-Okkluder liegen mittlerweile Studien [71], [101], [130], [145] mit großen Patientenkollektiven, systematischen Follow-up und hohen primären Erfolgsraten vor. So zeigte die Studie von Martin et al. [101], dass ein Verschluss des PFO bei allen 110 untersuchten Patienten erreicht werden konnte. Das jährliche Risiko, einen Schlaganfall oder eine TIA zu erleiden, lag bei 0,9%. Im Langzeitverlauf beobachtet man ein relativ homogenes Bild der TIA- und Insultrezidivraten pro Jahr zwischen 0 [15], [24], [116] und maximal 3,2 Prozent bei Hung et al. [71]. Da alle Gruppen über Rezidive zeitnah an der Intervention berichten, scheint es einen Zusammenhang zwischen einem Residualshunt und ihrem Auftreten zu geben, dessen Zusammenhang noch nicht ausreichend geklärt ist. Windecker et al. [145], [146] wiesen bei 27 % der Patienten direkt nach Verschluss in der tranösophagealen Echokardiographie einen residualen Shunt nach und ermittelten in ihrem Patientenkollektiv eine Rezidivrate für Insult und TIA von 2,5% pro Jahr. Untersuchungen von Bauriedel et al. [14], [15] ermittelten geringe Restshunts direkt nach der Implantation der Schirme bei 15% der Patienten. Zu diesem frühen Zeitpunkt hat vermutlich noch keine ausreichende Epithelialisierung der Okkluderoberfläche und kein vollständiges Einwachsen in den Defekt stattgefunden. Nach einem halben Jahr waren die Kontrastmittelübertritte folglich nur noch bei 10 Prozent und nach einem Jahr lediglich bei 4 Prozent der Patienten nachzuweisen. Klinische Rezidive ließen sich bei den Untersuchungen dieser Autoren allerdings nicht nachweisen. Diese Daten zeigten, dass die Inzidenz residualer Shunts während der Follow-up Periode weiter abnimmt und eigentlich nur im Falle großer Restdefekte via Embolisierung ein klinisches Rezidiv droht, so Bauriedel et al. [15]. Die Autoren schilderten weiter, dass mit zunehmender Expertise bei PFO Verschlüssen und der Implantation von Schirmchen von lediglich 20-25 mm Durchmesser, und damit besserer "Passgenauigkeit" der rechtsatrialen Okkluder-Zirkumferenz, die Häufigkeit residualer Shunts ohnehin abgenommen habe.

Bei insgesamt 34 unserer Patienten (83%) wurde der Verschluss des PFO durch eine perkutan transvenöse Implantation einer Schirmprothese durchgeführt (Tabelle 10). Im Verlauf eines Follow-up von durchschnittlich 2,2 Jahren wurden sie anhand der KM-TCD auf Dichtigkeit untersucht (Tabelle 11). Der Anteil verschlossener PFO mit einem nachgewiesenem residualen Shunt lag bei 29% (n=12), was in etwa den Ergebnissen der Untersuchungen von Windecker et al. [145] (27%) und Sievert et al. [130] (28%) entspricht. Der größte Anteil der Patienten (n=9) wies diesen Restshunt nur unter Valsalva-Manöver auf, was für ein unter normalen Bedingungen gut verschlossenes PFO spricht. Insgesamt 2 Patienten (5%), bei denen ein großer residualer Shunt nachgewiesen wurde, hatten im Verlauf der ersten 10

Monate nach katheterinterventionellem Verschluss ein Schlaganfallrezidiv. Beide befanden sich zusätzlich unter medikamentöser Therapie. Auch hier spricht das zeitnahe Auftreten der Rezidive an die Intervention für einen Zusammenhang zwischen Restshunt und unvollständigem Verschluss des PFO durch noch inkomplettes Einwachsen in den Defekt.

Die Rezidivrate für Patienten mit katheterinterventionell verschlossenem PFO liegt bei einem Follow-up von 2 Jahren bei 3,0 Rezidiven pro 100 Patientenjahre (Tabelle 12). Damit liegt sie über der Rezidivrate von Windecker et al. [145] (2,5%) und Sievert et al. [132] (2,6%), welche ein sehr viel größeres Patientenkollektiv untersuchten, und unter der Rate von Hung et al. [71] (3,2%). Im Vergleich hierzu steht die etwas niedrigere Rezidivrate von 2,2 Rezidiven pro 100 Patientenjahren bei einem Follow-up von ungefähr 5 Jahren, die für die Patienten mit medikamentöser Therapie ermittelt wurde. Die Patienten mit chirurgischem Verschluss wiesen bei einem Follow-up von 3 Jahren keine Rezidive auf. Beim Vergleich der therapeutischen Maßnahmen konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Häufigkeit von Rezidiven und der Therapie nachgewiesen werden, da hierzu insgesamt die Anzahl der Patienten zu gering war. Des weiteren ist das Follow-up der medikamentös therapierten Gruppe wesentlich größer und das Durchschnittsalter der Patienten höher. Auch wenn die Rezidivrate der Patienten mit katheterinterventionell verschlossenen PFO größer ist, lässt sich ein Vorteil der einen oder anderen Therapiemöglichkeit nicht ableiten. Hier fehlen größere Studien mit längerem Follow-up, die sich auf den Vergleich dieser drei Therapiemöglichkeiten spezialisieren, um die Sicherheit der Sekundärprophylaxe einer paradoxen Embolie einschätzen zu können.

Alle von uns untersuchten PFO Patienten wurden nach der Ischämie und der Aufnahme in die Studie ausführlich über die Möglichkeit der Insultprophylaxe aufgeklärt. Neben der Erklärung der oben erwähnten Therapiemöglichkeiten wurden Informationen über die Bedeutung von Zuständen der Exsikkose und Immobilisation für die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose und deren Vermeidung gegeben. Bei späteren Verlaufskontrollen zeigte sich, dass die meisten Patienten diese Empfehlung befolgt hatten. Ein Schwerpunkt wurde auf das Erkennen von Hochrisikopatienten gelegt, die an die kardiologische Poliklinik weiterempfohlen wurden. Diese und auch weitere interessierte Patienten wurden dort über die Möglichkeiten des PFO-Verschlusses genauestens informiert. Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit der kardiologischen und neurologischen Abteilungen des Universitätsklinikums Aachens wurde so die bestmögliche Information und Betreuung der Patienten gewährleistet.

5. Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat der Pathomechanismus der paradoxen Embolie aufgrund eines persistierenden Foramen ovale (PFO) bei Patienten mit unklarer Genese einer zerebralen Ischämie zunehmend an Bedeutung gewonnen. Einige Studien haben sich in der Vergangenheit mit dem Mechanismus und den Begleitumständen der paradoxen Embolie, der Rezidivhäufigkeit und ihrer Auswirkung auf die Langzeitprognose beschäftigt. Auch der Rezidivprophylaxe wird in jüngerer Zeit mehr Beachtung geschenkt. Es herrscht international große Uneinigkeit hinsichtlich der optimalen sekundärpräventiven Therapie nach einer paradoxen Embolie, da es bislang keine prospektive Therapiestudie gibt, die die Überlegenheit eines Verfahrens beweist. Deshalb wurde in dieser Studie unter anderem ein Schwerpunkt auf den Vergleich der unterschiedlichen Therapiemaßnahmen und der spezifischen Rezidivraten gelegt.

In der vorliegenden Studie wurde einerseits die Rezidivhäufigkeit bei 124 Patienten, bei denen eine paradoxe Embolie für den zerebrovaskulären Insult verantwortlich war, untersucht. Um Risikofaktoren mit besonderer Bedeutung für ein Rezidiv einer paradoxen Embolie zu ermitteln, wurden Patienten mit singulärer Ischämie und Patienten mit einem Rezidiv oder multiplen zerebralen Ereignissen im Follow-up miteinander verglichen. Andererseits wurde ein Schwerpunkt auf die Untersuchung der Möglichkeiten der Sekundärprophylaxe gelegt. Hier wurde unter anderem die Rezidivhäufigkeit einer paradoxen Embolie nach medikamentöser Therapie, katheterinterventionellem oder chirurgischem PFO-Verschluss untersucht.

Bei 10 Patienten (8%) kam es während einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 52 Monaten zu insgesamt 11 Rezidiven. Die für diese Studie ermittelte Rezidivrate für Insulte und transitorisch ischämische Attacken (TIA) liegt hiermit bei 2,1 Prozent. Bei 19 Patienten (15%) war es bereits vor Einschluss in diese Studie zu einer zerebralen Ischämie gekommen. Risikofaktoren mit signifikanter Häufung sind große PFO mit einem Rechts-Links Shunt unter Ruhebedingungen und eine positive Anamnese für Lungenembolien. Ein weiterer wichtiger Kofaktor, der Anhalt für ein erhöhtes Risiko eine erneute zerebrale Ischämie zu erleiden gibt, ist die positive Anamnese für tiefe Beinvenenthrombosen. Weitere Risikofaktoren traten in allen drei Gruppen ungefähr gleich häufig auf.

Die in unserer Studie untersuchten Patienten wurden größtenteils medikamentös behandelt. Bei 41 Patienten, dies entspricht 33 Prozent aller untersuchten Patienten, wurde jedoch das PFO verschlossen. Der Anteil verschlossener PFO mit Residualshunt lag nach der kontrastmittelverstärkten transkraniellen Dopplersonographie (KM-TCD) bei 29 Prozent ($2,2 \pm 1,5$ Jahre Follow-up nach der Intervention). Die ermittelten Rezidivraten der unterschiedlichen Therapien liegen zwischen 3,0 Prozent für die katheterinterventionelle Therapie und 2,2

Prozent für die Patienten mit medikamentöser Therapie. Nach chirurgischem Verschluss trat bei einer insgesamt geringen Anzahl von Patienten (n=7) kein Rezidiv auf.

Eine zuverlässige Risikostratifizierung der Patienten mit PFO, sowohl anhand klinischer und echokardiographischer Befunde als auch anhand der genannten signifikanten Risikofaktoren einer paradoxen Embolie, ist nur eingeschränkt möglich. Um eine paradoxe Embolie zu vermeiden, könnte möglicherweise allein das Wissen über die Risikofaktoren die Bevölkerung sensibilisieren. So könnte zum Beispiel eine Aufklärung über die Vermeidung von Thrombosen, wie z. B. durch häufigeres Aufstehen und Umherlaufen bei sitzenden Tätigkeiten oder längeren Flugreisen, das Tragen von Kompressionsstrümpfen und die ausreichende Flüssigkeitsaufnahme vor allem an wärmeren Sommertagen in Risikosituationen oder bei Risikopatienten die Gefahr einer paradoxen Embolie senken.

Es lässt sich aus den jeweiligen Rezidivraten der unterschiedlichen zur Sekundärprophylaxe gewählten Therapien kein statistisch signifikanter Unterschied ermitteln, aus der eine "Therapie der Wahl" festgelegt werden könnte. Die Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien ist mit einem beträchtlichen Risiko hämorrhagischer Komplikationen verbunden. Der chirurgische Verschluss des PFO ist technisch ausgereift, aber dennoch sehr invasiv, mit in der Literatur angegebenen Komplikationsraten bis zu 7,7 Prozent. Ein potentieller Vorteil liegt in der Vermeidung einer Langzeittherapie mit Aspirin® oder Marcumar® und den damit assoziierten Blutungskomplikationen. Der Vorteil der katherinterventionellen Therapie besteht in der niedrigen Morbidität, geringerer Invasivität, nur kurzer Hospitalisierung wie auch geringerer Kosten. Da aber die Rezidive der Patienten nach katheterinterventionellem Verschluss relativ zeitnah nach der Intervention auftraten, diese Patienten im KM-TCD einen residualen Shunt aufwiesen und viele Studien übereinstimmend beschreiben, dass die Inzidenz residualer Shunts während des Follow-up weiter abnimmt, verspricht die Weiterentwicklung neuer Katheterverschlussysteme eine weitere Optimierung der Akut- und Langzeitergebnisse.

Aufgrund der in der vorliegenden Studie ermittelten signifikanten Merkmale im Bereich der Risikofaktoren eines Rezidives und dem Vergleich der Therapiemodalitäten können Hochrisikogruppen mit der Indikation zum PFO-Verschluss definiert werden. Dies sind Patienten mit großem Rechts-Links Shunt, Patienten mit rezidivierenden pulmonalen Embolien und Patienten mit einem Rezidiv trotz medikamentöser Prophylaxe. Insgesamt betrachtet bleibt die Prophylaxe einer paradoxen Hirnembolie aber eine Einzelfallentscheidung, da jedes Behandlungskonzept eine individuelle Risikostratifizierung voraussetzt.

6. Literaturverzeichnis

- [1] AGA Medical Corporation, USA: AMPLATZER[®], Occlusion devices. Werbebrochure 1999
- [2] Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I et al.: Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999; 99: 1942–1944
- [3] Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al.: Paradoxical Embolism as a Principal Cause of Stroke in Atrial Septal Aneurysm. *Circulation* 2000; 101: 210
- [4] Alp N, Clarke N, Banning A: How should patients with patent foramen ovale be managed ? *Heart* 2001; 85: 242–244
- [5] Alvarez J, Matias-Guiu J, Sumalla J, Molins M, Insa R, Molto JM, Martin R, Codina A, Martinez-Vazquez JM: Ischemic stroke in young adults. I. Analysis of the ethiological subgroups. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 28-34
- [6] Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G: Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 1999; 52: 1622–1625
- [7] Anzola GP, Renaldini E, Magoni M, Costa A, Cobelli M, Guindani M: Validation of transcranial Doppler sonography in the assessment of patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 194–198
- [8] Anzola GP, Zavarize P, Morandi E, Rozzini L, Parrinello G: Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2003; 10: 129-135
- [9] Atri M, Herba MJ, Reinhold C et al.: Accuracy of sonography in the evaluation of calf deep vein thrombosis in both postoperative surveillance and symptomatic patients. *Am J Roentgenol* 1996; 166: 1361–1367
- [10] Barber PA, Darby DG, Desmond PM et al.: Identification of major ischemic change. Diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *Stroke* 1999; 30: 2059–2065
- [11] Bartel T, Konorza T, Arjumand J et al.: Intracardiac echocardiography is superior to conventional monitoring for guiding device closure of interatrial communications. *Circulation* 2003; 107: 795–797
- [12] Barinagarrementeria F, Canto Brito C, De La Penta A, Izaguirre R: Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke* 1994; 25: 287-290

-
- [13] Barzilai B, Waggoner AD, Spessert C, Picus D, Godenberger D: Two-dimensional contrast echocardiography in the detection and Follow-up of congenital pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1507-1510
- [14] Bauriedel G, Gerhard, Skowasch D, Jabs A, et al.: Therapieoptionen bei symptomatischem offenen Foramen ovale: eine aktuelle Bestandaufnahme katheterinterventioneller Verfahren. *Dtsch Arztlbl* 2003; 100: A 2230-2235 [Heft 34-35]
- [15] Bauriedel G, Skowasch D, Maylahn M, Rabahieh R, Kuntz-Hehner S, Lüderitz B: Transseptaler PFO-, ASD- und VSD-Verschluss mittels Amplatzer Okkluder bei Erwachsenen. *Z Kardiol* 2002; 91: V/31
- [16] Beitzke A, Schuchlenz H, Beitzke M, Gamillscheg A, Stein HI, Zartner P: Interventioneller Verschluss von Foramen ovale und Vorhofseptumdefekten nach paradox embolischen Ereignissen. *Z Kardiol* 2002; 91: 693–700
- [17] Berger F, Ewert P, Dahnert I et al.: Interventioneller Verschluss von Vorhofseptumdefekten mit einem Durchmesser von größer als 20 mm.[Interventional occlusion of atrial septum defects larger than 20 mm in diameter]. *Z Kardiol* 2000; 89:1119-1125
- [18] Berger F, v. d. Beeck J, Kretschmar O, Stiller B, Lange P: Midterm results after occlusion of a patent foramen ovale (PFO) after presumed paradoxical embolism with the Amplatzer PFO occluder. *Eur Heart J* 2000; 21 (Suppl.): 126 (Abstract)
- [19] Berthet, Lavergne, Cohen et al.: Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000; 31: 398–403
- [20] Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X et al.: Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: The Lausanne study. *Neurology* 1996; 46: 1301–1305
- [21] Braun MU, Fassbender D, Schoen S et al.: Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2019–2025
- [22] Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, Filiano J, Newburger JW, Lock JE: Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation* 1992; 86: 1902–1908
- [23] Broderick J, Brott T, Kothari R et al.: The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke* 1998; 29: 415–421
- [24] Bruch L, Parsi A, Grad MO et al.: Transcatheter closure of interatrial communications for secondary prevention of paradoxical embolism. Single-center experience. *Circulation* 2002; 105: 2845–2848

-
- [25] Bushnell CD, Goldstein LB: Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31:3067-3078
- [26] Cabanes L, Mas JL, Cohen A et al.: Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transoesophageal echocardiography. *Stroke* 1993; 24: 1865–1873
- [27] Carrieri PB, Orefice G, Maiorino A, Provitera V, Balzano G, Lucariello A: Age-related risk factors for ischemic stroke in Italian men. *Neuroepidemiology* 1994; 13: 28-33
- [28] Chan KC, Godman MJ, Walsh K, Wilson N, Redington A, Gibbs JL: Transcatheter closure of atrial septal defect and interatrial communications with a new self expanding nitinol double disc device (Amplatzer septal occluder): Multicenter UK experience. *Heart* 1999; 82: 300-303
- [29] Chancellor AM, Glasgow GL, Ockelford PA, Johns A, Smith J: Etiology, prognosis and hemostatic function after cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1989, 20: 477-482
- [30] Chant H, McCollum C: Stroke in young adults: The role of paradoxical embolism. *Thromb Haemost* 2001; 85: 22–29
- [31] Chen WJ, Kuan P, Lioen WP, Lin FY: Detection of patent foramen ovale by contrast transoesophageal echocardiography. *Chest* 1992, 101: 1515-1520
- [32] Cohnheim J (1877) Thrombose und Embolie. Vorlesung über allgemeine Pathologie. Vol 1. Hirschwald, Berlin, S 134
- [33] Comess KA, de Rook FA, Beach KW, Lytle NJ, Golby AJ, Albers GW. Transoesophageal echocardiography and carotid ultrasound in patients with cerebral ischemia prevalence of findings and recurrent stroke risk. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1598-1603
- [34] Coull BM, Clark WM: Abnormalities of hemostasis in ischemic stroke. *Med Clin North Am* 1993; 77: 77-94
- [35] Cramer SC, Maki JH, Waitches GM, D'Souza N, Grotta JC et al.: Paradoxical emboli from calf and pelvic veins in cryptogenic stroke. *J Neuroimaging* 2003, 13: 218-223
- [36] Cujec B, Mainra R, Johnson DH : Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol* 1999, 15: 57-64
- [37] Daniel WG: Transcatheter closure of patent foramen ovale: Therapeutic overkill of elegant management for selected patients at risk ? *Circulation* 1992; 86: 2013–2015

- [38] Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson P: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl acad Sci USA* 1993; 90: 1004-1008
- [39] Dearani J, Ugurlu B, Danielson G et al.: Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* 1999; 100: II 171-175
- [40] De Belder M A, Tourikis L, Leech G, Camm J et al.: Risk of patent foramen ovale for thromboembolic events in all age groups. *Am J Cardiol* 1992; 69(10): 1316-1320
- [41] De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M et al.: Patent foramen ovale and its embolic implications. *Am J Cardiol* 2000; 86: 51G–52G
- [42] De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M et al.: Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000; 31: 2407-2413
- [43] Del Sette M, Angeli S, Leandri M et al.: Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 327–330
- [44] Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P et al.: Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective Follow-up study with brain MRI and simultaneous transoesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology* 1996; 47: 1162–1166
- [45] Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S: Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992; 117: 461–465
- [46] Di Tullio M, Sacco RL, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr JP, Homma S: Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke* 1993, 24: 1020-1024
- [47] Dittrich R, Droste DW, Freund M, Wichter T et al.: Paradoxe Hirnembolien als Ursache des Schlaganfalls. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A 282–291 [Heft 5]
- [48] Droste DW, Kriete J, Stypmann J et al.: Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 1999; 30: 1827–1832
- [49] Droste DW, Reisener M, Kemény V et al.: Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke* 1999; 30: 1014–1018
- [50] Droste DW, Silling K, Stypmann J et al.: Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke* 2000; 31: 1640–1645

-
- [51] Droste DW, Freund W, Wichter T, Stypmann J, Mesters RM, Ritter M, Henningsen H, Nabavi DG, Dittrich R, Heindel W, Ringelstein EB: Paradoxe Embolien als Ursache des Schlaganfalls. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A 281-291 [Heft 5]
- [52] Ende DJ, Chopra PS, Rao PS: Transcatheter closure of atrial septal defect or patent foramen ovale with the buttoned device for prevention of recurrence of paradoxical embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 233–236
- [53] Federico F, Calvario T, Di-Turi N, Paradiso F: Ischemic cerebral infarction in young adults. *Acta Neurol Napoli* 1990, 12: 101-8
- [54] Foerch C, Kessler KR, Sitzler M: Paradox-embolische Hirninfarkte bei Langstreckenflügen. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 196–198
- [55] Fox ER, Picard MH, Chow CM, Levine RA, Schwamm K, Kerr AJ: Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovals: an analysis with transmitral Doppler scanning. *Am Heart J* 2003; 145: 730–736
- [56] Fukahara K, Minami K, Reiss N, Fassbender D, Koerfer R: Systemic allergic reaction to the percutaneous patent foramen ovale occluder. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 213–214
- [57] Giovannoni G, Fritz VU: Transient ischemic attacks in younger and older patients. A comparative study of 798 patients in South Africa. *Stroke* 1993, 24: 947-953
- [58] Guffi M, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X, Devuyst G, Sadeghi H: Surgical prophylaxis of recurrent stroke in patients with patent foramen ovale: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 260-263
- [59] Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD: Incidence and size of patent foramen ovale in the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17–20
- [60] Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ, Stewart WJ, Sila CA, Tan M: Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. *Stroke* 1994; 25: 782-786
- [61] Harvey JR, Teague SM, Anderson JL, Voyles WF, Thadani U: Clinically Silent Atrial Septal Defects with Evidence for Cerebral Embolization. *Ann Int Med* 1986; 105: 695-697
- [62] Hausmann D, Mugge A, Becht I, Daniel WG: Diagnosis of patent foramen ovale by transoesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992; 70: 668-672
- [63] Hausmann D, Mücke A, Daniel WG: Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1030–1038

- [64] Halperin JL, Fuster V: Patent foramen ovale and recurrent stroke. Another paradoxical twist. *Circulation* 2002; 105: 2580–2582
- [65] Hill S, Berul C, Patel H et al.: Early ECG abnormalities associated with transcatheter closure of atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4: 469–474
- [66] Hirsh J: Diagnosis of venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1990, 65: 45-49
- [67] Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP: Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transoesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994; 25: 582–586
- [68] Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Smith C, Mohr JP: Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke* 1997; 28: 2376-2381
- [69] Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP: For the Cryptogenic Stroke Study (PICSS) investigators: Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. *Circulation* 2002; 105: 2625–2631
- [70] Horner S, Ni XS, Weihs W et al.: Simultaneous bilateral contrast transcranial doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. *J Neurol Sci* 1997; 150: 49–57
- [71] Hung J, Landzberg MJ, Jenkins KJ, King MEE, Lock JE, Palacios IF, Lang P: Closure of patent foramen ovale for paradoxical emboli: Intermediate-term risk of recurrent neurological events following transcatheter device placement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1311-1316
- [72] Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W: A comparison of transoesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 1994; 25: 1265–1267
- [73] Jauss M, Zanette E: Detection of right-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 490-496
- [74] Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y et al.: Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transoesophageal contrast echo-cardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994; 74: 381–384
- [75] Jones EF, Calafiore P, Donnan GA, Tonkin AM: Evidence that patent foramen ovale is not a risk factor for cerebral ischemia in the elderly. *Am J Cardiol* 1994, 74: 596-599

-
- [76] Karnik P, Stollberger C, Valentin A, Winkler WB, Slany J: Detection of patent foramen ovale by transcranial contrast doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 1992; 69: 560-562
 - [77] Karttunen V, Hiltunen L, Rasi V, Vahtera E, Hillbom M: Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003
 - [78] Kessel-Schaefer A, Lefkovits M, Zellweger M et al.: Migrating thrombus trapped in a patent foramen ovale. *Circulation* 2001; 103: 1928
 - [79] Khan K, Yeung M, Shuaib A: Comparative study of 18 gauge and 20 gauge intravenous catheters during transcranial Doppler ultrasonography with saline solution contrast. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 341–344
 - [80] Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F et al.: Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30: 1174–1180
 - [81] King TD, Thomson SL, Steiner C, Mills NL: Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization. *JAMA* 1976; 235: 2506–2509
 - [82] Kistler, Furie: Patent foramen ovale diameter and embolic stroke: a part of the puzzle ? *Am J Med* 2000; 109: 506–507
 - [83] Klötzsch C, Jansen G, Berlitz P: Transoesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology*. 1994; 44: 1603-1606
 - [84] Klötzsch C, Franke A, Kaps M: Interdisziplinäre Behandlungskonzepte nach paradoxer Hirnembolie. *Dtsch Arztebl* 2001; 98: A 2967–2969 [Heft 45]
 - [85] Knauth M, Ries S, Pohimann S et al.: Cohort study of multiple brain lesions in sport divers. Role of a patent foramen ovale. *BMJ* 1997; 314: 701–705
 - [86] Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M et al.: A comparison of surgical and medical therapy for atrial septal defect in adults. *N Engl J Med* 1995; 333: 469–473
 - [87] Konstantinides S, Geibel A, Kasper W et al.: Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946–1951
 - [88] Konstantinides S, Just H: Ventiloffenes Foramen ovale: Konservative oder operative Therapie ? *Z Kardiologie* 2000; 89: 63-71
 - [89] Lamy C, Giannesini C, Zuber M et al.: Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke* 2002; 33: 706–711

- [90] Landefeld CS, Goldmann L: Major bleeding in outpatients treated with warfarin. Incidence and prediction by factors known at the start of outpatients therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144-152
- [91] Lansberg MG, Norbash AM, Marks MP, Tong DC, Moseley ME, Albers GW: Advantages of adding diffusion-weighted magnetic resonance imaging to conventional magnetic resonance imaging for evaluating acute stroke. *Arch Neurol* 2000; 57: 1311–1316
- [92] La Rosée K, Krause D, Becker M, Beuckelmann DJ, Deutsch HJ, Höpp HW: Katheterinterventioneller Verschluss von Vorhofseptumdefekten im Erwachsenenalter. Durchführbarkeit und Sicherheit bei 102 Patienten unter Verwendung vier verschiedener Verschlusssysteme. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 1030–1036
- [93] Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y: Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1998; 318: 1148-1152
- [94] Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R et al.: Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1066-1069
- [95] Leung DY, Black IW, Cranney GB et al.: Selection of patients for transoesophageal echocardiography after stroke and systemic embolic events. Role of transthoracic echocardiography. *Stroke* 1995; 26: 1820– 1824
- [96] Levine M, Hirsh J: Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy for ischemic cerebral vascular disease. *Stroke* 1986; 17: 111-116
- [97] Lins M, Fischer G, Alexander H, Tiroke A, Bastian A, Herrmann G, Simon R: Interventionelle Verschlussmöglichkeiten bei Vorhofseptumdefekt und persistierendem Foramen ovale. www.foramen-ovale.de
- [98] Lynch JJ, Schuchard GH, Gross CM, Wann LS: Prevalence of right-to-left atrial shunting in a healthy population: detection by Valsalva maneuver contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1478–1480
- [99] Marazanof M, Roudaut R, Cohen A et al.: Atrial septal aneurysm. Morphological characteristics in a large population: pathological associations. A French multicenter study on 259 patients investigated by transoesophageal echocardiography. *Int J Cardiol* 1995; 52: 59–65
- [100] Marber MS, de Belder MA, Pumphrey CW, Leech G, Camm AJ: Transoesophageal echocardiography in the diagnosis of paradoxical embolism. *Int J Cardiol* 1992; 34: 283-288

-
- [101]Martín F, Sánchez PL, Doherty E et al.: Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation* 2002; 106: 1121–1126
- [102]Mas JL, Zuber M: Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysma, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Am Heart J* 1995; 130: 1083–1088
- [103]Mas JL, Arqizan C, Lamy et al.: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740–1746
- [104]Matias-Guiu J, Alvarez J, Insa R, Molto JM, Martin R, Codina A, Martinez-Vazquez JM: Ischemic stroke in young adults. II Analysis of risk factors in the ethiological subgroups. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 314–317
- [105]Meier B, Lock JE: Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 2003; 107: 5–9
- [106]Milhaud D, Bogousslavsky J, van Melle G et al.: Ischemic stroke and active migraine. *Neurology* 2001; 57: 1805–1811
- [107]Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM et al.: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444–1451
- [108]Mullen MJ, Dias BF, Walker F, Siu SC, Benson LN, McLaughlin PR: Intracardiac echocardiography guided device closure of atrial septal defects. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 285–292
- [109]Navabi DG, Junker R, Wolff E et al.: Prevalence of factor V Leiden mutation in young adults with cerebral ischaemia: a case-control study on 225 patients. *J Neurol* 1998; 245: 653–658
- [110]Nedeltchev K, Arnold M, Wahl A, Sturzenegger M et al.: Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:347–350
- [111]Nemec JJ, Marwick TH, Lorig RJ et al.: Comparison of transcranial Doppler ultrasound and transoesophageal contrast echocardiography in the detection of interatrial right-to-left shunts. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1498–1502
- [112]Nendaz M, Sarasin FP, Bougusslavsky J: How to prevent stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: anticoagulants, antiaggregants, foramen closure, or nothing? *Eur Neurol* 1997; 37: 199–204
- [113]NMT Medical, USA: CardioSeal[®], septal occlusion systems; STARFlex[™] Werbebrochure Febr. 2001

-
- [114]Ochsenfahrt C, Hemmer W, Oertel F, Hannekum A: Chirurgische Therapie des Vorhofseptumaneurysmas mit persistierendem Foramen ovale bei Patienten mit zerebralen Ischämien als alternative Therapie zur lebenslangen Antikoagulation. Befunde und operative Strategie bei 5 Patienten. *Z Kardiologie* 1999; 88: 941–947
 - [115]Ofori CS, Moore LC, Hepler G: Massive cerebral infarction caused by paradoxical embolism: detection by transoesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 1995; 8: 563–566
 - [116]Onorato E, Melzi G, Casilli F et al.: Patent foramen ovale with paradoxical embolism: mid-term results of transcatheter closure in 256 patients. *J Interv Cardiol* 2003; 16: 43–50
 - [117]Overell JR, Bone I, Lees KR: Interatrial septal abnormalities and stroke. A meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172–1179
 - [118]Pearson AC, Labovitz AJ, Tatinenli S, Gomez CR: Superiority of transoesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of unknown etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991, 17: 66–72
 - [119]Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, Costa A et al.: Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2003; 34: 28–3
 - [120]Poort S, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698–3703
 - [121]Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary embolism prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355: 1295–1302
 - [122]Ranoux D, Cohen A, Cabanes L, Amarenco P, Bousser MG, Mas JL: Patent foramen ovale: Is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke* 1993; 24: 31–34
 - [123]Reul J, Weis J, Jung A et al.: Central nervous system lesions and cervical disc herniation in amateur divers. *Lancet* 1995; 345: 1403–1405
 - [124]Ries MW, Kampmann C, Rupprecht HJ, Hintereder G, Hafner G, Meyer J: Nickel release after implantation of the Amplatzer occluder. *Am Heart J* 2003; 145: 737–741
 - [125]Ringelstein EB, Korschke S, Holling A, Thron A, Lambertz H, Minale C: Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. *Ann Neurol* 1989; 26: 759–765
 - [126]Scharze J, MD, Sander D, MD, Kulka C, MD et al.: Methodological parameters influence the detection of right-to-left shunts by contrasttranscranial doppler ultrasonography. *Stroke* 1999; 30: 1234–1239

-
- [127]Schneider B, Hofmann T, Justen MH, Meinertz T: Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events ? J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 26: 203-210
- [128]Schwerzmann M, Seiler C, Lipp E et al.: Relation between directly detected patent foramen ovale and ischemic brain lesions in sport divers. Ann Intern Med 2001; 134: 21–24
- [129]Serena J, Segura T, Perez Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Davalos A: The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. Stroke 1998; 29: 1322–1328
- [130]Sievert H, Babic UU, Hausdorf G et al.: Transcatheter closure of atrial septal defect and patent foramen ovale with ASDOS device (a multi-institutional European trial). Am J Cardiol 1998; 82: 1405–1413
- [131]Sievert H, Horvath K, Krumdordf U et al.: Catheter closure of patent foramen ovale for prevention of recurrent embolic stroke-acute results and Follow-up in 201 patients. Eur Heart J 2000; 21 (Supl.): 126 (Abstract)
- [132]Sievert H, Krumdordf U: Transcatheter closure of intracardiac shunts. Z Kardiol 2002; 91 Suppl 3: III/77-III/83
- [133]Siostrzonek P, Zangeneh M, Gossinger H, Lang W, Rosenmayr G, Heinz G, Stümpflen A, Zeiler K, Schwarz M, Mösslacher H: Comparison of transoesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of a patent foramen ovale. Am J Cardiol 1991, 68: 1247-1249
- [134]Skowasch D, Bauriedel G: Welche Therapie ist bei V. a. TIA und persistierendem Foramen ovale sinnvoll ? Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 870–872
- [135]Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T et al.: Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. Stroke 1998; 29: 944–948
- [136]Stone DA, Godard J, Corretti MC et al.: Patent foramen ovale: association between the degree of shunt by contrast transoesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. Am Heart J 1996; 131: 158–161
- [137]Stöllberger C, Slany J, Schuster I, Leitner H, Winkler WB, Karnik R: The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. Ann Intern Med 1993; 119:461-465
- [138]Sukernik MR, Mets B, Bennet-Guerrero E: Patent foramen ovale and its significance in the perioperative period. Anesth Analg 2001; 93: 1137–1146
- [139]Svensson P, Dahlbäck B: Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. N Engl J Med 1994;330: 517-522

- [140]Teague SM,Sharma MK: Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 1991;22: 740-745
- [141]Van Camp G, Schulze D, Cosyns B, Vandenbossche JL: Relation between patent foramen ovale and unexplained stroke. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 596-598
- [142]Webster MWI, Smith HJ, Sharpe DN, Chancellor AM, Swift DL, Bass NM, Glasgow GL:Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2: 11-12
- [143]Weihs W, Schuchlenz H, Harb S, Schwarz G, Fuchs G: Präoperative Diagnostik eines offenen Foramen ovale. *Rationaler Einsatz der transthorakalen und transösophagealen Kontrastechokardiographie.* *Anaesthesist* 1998;47:833-837
- [144]Wilmschurst PT, Nightingal S, Walsh KP et al.: Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000; 356: 1648–1651
- [145]Windecker S, Wahl A, Chatterjee T et al.: Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. Longterm risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* 2000; 101: 893–898
- [146]Windecker S, Meier B: Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: when and how should they be treated. *ACC Curr J Rev* 2002; 11: 97–101
- [147]Zahn EM, Wilson N, Cutright W, Latson LA: Development and testing of the Helex septal occluder, a new expandedpolytetrafluoroethylene atrial septal defect occlusion system. *Circulation* 2001; 104: 711–716
- [148]Zahn R, Nohl H, Zander M, Senges J: Comparison of three echocardiographic methods in the detection of a patent foramen ovale.*Circulation* 1989;80:340
- [149]Zanette EM, Mancini G, De Castro S, Solaro M, Cartoni D, Chiarotti F: Patent foramen ovale and transcranial Doppler. Comparison of different procedures. *Stroke* 1996; 27: 2251–2255
- [150]Zeiler K, Siostrzonek P, Lang W, Gossinger H, Oder W, Ciciyasvilli H, Kollegger H, Mosslacher H, Deecke L: Different risk factor profiles in young and elderly stroke patients with special reference to cardiac disorders. *J Clin Epidemiol* 1992, 45: 1383-1389

7. Bildquellenverzeichnis

- Abbildung 1: www.cardiovasc.de
 Pro & Kontra offenes Foramen ovale - immer schließen.htm
 Offenes Foramen ovale im anatomischen Präparat
- Abbildung 2: [51], Beispiel eines offenes Foramen ovale mit KM-Übertritt in der transösophagealen Echokardiographie
- Abbildung 3: die 4 Stufen der RLS-Einteilung in der KM-TCD, Untersuchungen aus der Poliklinik der Neurologischen Abteilung, Universitätsklinikum Aachen
- Abbildung 4: www.cardiology.utmb.edu/slides/Congen-Heart/sld043.htm
www.fda.gov/cdrh/mda/docs/p000039.html
 U.S. Food and Drug Administration
 Platzierung des AMPLATZER®-PFO-Doppelschirmes im Septumdefekt
- Abbildung 5: www.amplatzer.com/products/asd.html
 AMPLATZER®-PFO-Doppelschirm
www.spencervascular.com/pfoclosure.htm
 CardioSEAL® septal occluder
www.foramen-ovale.de
 PFOStar®
- Abbildung 6: [84], Longitudinale transösophageale Schnittbilder eines PFO vor (links) und nach (rechts) katheterinterventionellem Verschluss

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Christof Klötzsch für die freundliche Überlassung des Themas und die sehr gute, engagierte und ausdauernde Betreuung dieser Arbeit.

Bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Noth bedanke ich mich für die freundliche Bereitstellung aller für die Durchführung der Arbeit nötigen Mittel und Räumlichkeiten.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. Kirsten Hegener und Herrn Dr. Gero Lammers für ihre Unterstützung bei allen wissenschaftlichen Fragen und Untersuchungen bedanken.

Des weiteren gilt mein Dank dem Direktor der Medizinischen Klinik I, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Peter Hanrath, Herrn PD Dr. med. Andreas Franke und Herrn PD Dr. med. Rainer Hoffmann für die sehr gute Kooperation, die Bereitstellung von Patientendaten und die wertvollen wissenschaftlichen Anregungen.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Peter Berlit, Leiter der Abteilung Neurologie des Alfried-Krupp-Krankenhauses in Essen möchte ich mich für die Unterstützung bei der Befragung der Essener Patienten bedanken.

Vor allem danke ich aber den Patienten und Probanden für ihre Teilnahme an den Untersuchungen und für ihre Geduld während der transkraniellen dopplersonographischen Untersuchungen. Ohne ihre Bereitschaft an einer Studie teilzunehmen, wäre die Durchführung dieser Studie natürlich nicht möglich gewesen.

Bei meiner Familie möchte ich mich für die dauerhafte Unterstützung, die kritischen Korrekturen und die Verbesserungsvorschläge ganz herzlich bedanken.

Besonders möchte ich meinem Freund Jörg Stötzel für den vielseitigen Einsatz während der Erstellung dieser Arbeit danken.

9. Lebenslauf

Vor- und Zuname Sabine Lucas
Adresse von-Brandis-Straße 10
 52064 Aachen
 Tel.:0241-4018931

Geburtsdatum 11.01.1975
Geburtsort Salzkotten
Familienstand ledig
Konfession römisch-katholisch
Staatsangehörigkeit deutsch

Schulausbildung

1981-1985 Grundschule St. Stephanus in Paderborn
1985-1994 Reismann-Gymnasium Paderborn mit Abschluss Abitur

Ersatzdienst

1994-1995 Freiwilliges Soziales Jahr (FSJ) an der Westfälischen Schule für Blinde, Paderborn

Studium

1995-1998 Humanmedizin, Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg
1998-2002 Humanmedizin, Rheinisch-Westfälische-Technische-Hochschule Aachen
April 2002 3. Staatsexamen

Praktisches Jahr

April 2001 bis März 2002 Marienhospital Aachen
Kinderspital Zürich, Schweiz

Ärztin im Praktikum

Juli 2002 bis Dezember 2003 Medizinisches Zentrum Kreis Aachen;
Abteilung Anästhesie, Intensivmedizin und
Schmerztherapie

Assistenzärztin

seit 15.01.2004 Medizinisches Zentrum Kreis Aachen;
Abteilung Anästhesie, Intensivmedizin und
Schmerztherapie