

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Interventioneller Verschluss oder medikamentöse Therapie
bei Patienten mit persistierendem Foramen ovale und
kryptogenem Schlaganfall / transitorisch ischämischer
Attacke**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Eninger, Elisabeth, geb. Siebert

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professorin Dr. C. Meyer-Zürn
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Gharabaghi

Tag der Disputation: 20.09.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1. Der Schlaganfall	7
1.2. Ursachen des Schlaganfalls.....	9
1.3. Der kryptogene Schlaganfall.....	10
1.4. Das persistierende Foramen ovale (PFO)	12
1.5. PFO bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall	13
1.6. Diagnostik eines Schlaganfalls und PFO	14
1.7. Schweregrad-Einteilung des Schlaganfalls.....	15
1.8. RoPE-Score.....	17
1.9. Therapie des kryptogenen Schlaganfalls bei nachgewiesenem PFO.....	18
1.10. Fragestellung der Doktorarbeit.....	20
2. Material und Methoden	21
2.1. Konzeption der Studie	21
2.2. Auswahl der Patienten und Studienverlauf.....	21
2.3. Selektionskriterien, Therapie, Nachverfolgung und Studienendpunkte	23
2.4. Verblindung	26
2.5. Statistik	27
3. Ergebnisse	28
3.1. Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss.....	29
3.2. Medikamentöse Therapie bei Patienten mit PFO	30

3.3. Vergleich von Patienten mit Hochrisiko-PFO ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre mit PFO-Verschluss.....	30
3.4. Vergleich von Patienten mit Hochrisiko-PFO und ≤ 60 Jahre mit PFO-Verschluss vs. alleinige medikamentöse Therapie.....	36
3.5. Vergleich von Patienten mit Hochrisiko-PFO und > 60 Jahre mit PFO-Verschluss vs. alleinige medikamentöse Therapie.....	41
3.6. Vergleich von Patienten mit Hochrisiko-PFO und Niedrigrisiko-PFO	49
3.7. Vergleich von Crossover- vs. Nicht-Crossover-Patienten ≤ 70 Jahre und Hochrisiko-PFO.....	54
3.8. Vergleich von Crossover- vs. Nicht-Crossover-Patienten > 70 Jahre und Hochrisiko-PFO.....	59
4. Diskussion.....	64
5. Limitationen	68
6. Schlussfolgerung	70
7. Zusammenfassung.....	71
8. Abbildungsverzeichnis	73
9. Tabellenverzeichnis.....	74
10. Literaturverzeichnis.....	77
11. Publikation	84
12. Erklärung zum Eigenanteil.....	85
13. Danksagung.....	86

Abkürzungsverzeichnis

aHT	arterielle Hypertonie
ASA	Vorhofseptum-Aneurysma
ASS	Acetylsalicylsäure
ca.	circa
cCT	kraniale Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
d.h.	das heißt
DOAK	direkte orale Antikoagulationen
DWI	diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ESUS	embolic stroke of undetermined source
IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mRS	modified Rankin-Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PFO	persistierendes Foramen ovale
RoPE-Score	Risk of Paradoxal Embolism -Score
RR	relatives Risiko
rtPA	rekombinanter Plasminogenaktivator
SD	Standardabweichung

SMD	<i>Standardisierte Mittelwertdifferenz</i>
SOP.....	<i>Standard Operating Procedure</i>
TBVT.....	<i>tiefe Beinvenenthrombose</i>
TCCD	<i>transkranielle Farbduplexsonographie</i>
TCD	<i>transkranielle Dopplersonographie</i>
TEE.....	<i>transösophageale Echokardiographie</i>
TIA	<i>transitorisch ischämische Attacke</i>
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TTE.....	<i>transthorakale Echokardiographie</i>
VHF	<i>Vorhofflimmern</i>

1. Einleitung

1.1. Der Schlaganfall

Nach aktuell gültiger Definition ist ein Schlaganfall ein plötzlich auftretendes fokales neurologisches Defizit, welches durch eine akute Minderversorgung des zentralen Nervensystems verursacht wird [1]. Diese Minderversorgung ist vaskulärer Genese und schließt sowohl die zerebralen Ischämien, als auch zerebrale Blutungen ein [1]. Eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) hingegen ist eine transiente neurologische Symptomatik, die weniger als eine Stunde anhält, und bei der sich in der Magnetresonanztomographie mit diffusionsgewichteten Sequenzen (DWI) keine Läsion nachweisen lässt [2].

Zerebrale Ischämien stellen ca. 85 % der Schlaganfälle dar [3]. Ein häufig verwendetes Synonym ist Ischämischer Insult, umgangssprachlich auch als Hirninfarkt bekannt. Dabei kommt es zu einer plötzlich auftretenden Durchblutungsstörung in umschriebenen Gefäßarealen des Gehirns [4]. Diese führt zu einer Mangelversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen, insbesondere Glucose, und damit zu einem möglicherweise irreversiblen Untergang des betroffenen Gewebes. Ursache einer solchen Durchblutungsstörung kann eine Arteriosklerose mit der Folge einer Thrombose durch eine rupturierte Plaque oder poststenotische Minderperfusion sein. Weitere Ursachen sind thrombembolische Ereignisse, zum Beispiel infolge eines Vorhofflimmerns [4]. Allein der Verschluss einer zerebralen Arterie durch Embolien macht 40 % aller Schlaganfälle aus [4].

Circa (ca.) 15 % der Schlaganfälle entstehen durch zerebrale Blutungen, häufig auch hämorrhagischer Insult genannt [3]. Diese können durch eine intrazerebrale Blutung oder durch eine Subarachnoidalblutung entstehen [5]. Unter einer intrazerebralen Blutung versteht man eine Blutung in das Hirnparenchym. Die Subarachnoidalblutung ist eine Blutung in den liquorgefüllten Subarachnoidalraum [5]. Dabei kommt es aufgrund der raumfordernden Wirkung und dem verminderten Blutzufuhr ebenfalls zu einer Substrat- und Sauerstoffmangelversorgung im nachfolgenden Versorgungsgebiet [4]. Ursachen einer zerebralen Blutung sind zum Beispiel die zerebrale Mikroangiopathie bei arterieller Hypertonie, Gefäßfehlbildungen oder Gerinnungsstörungen [4].

Im Regelfall wird ein Schlaganfall durch einen akuten Ausfall neurologischer Funktionen auffällig. Dabei ist die Symptomatik abhängig von der betroffenen Arterie und dem betroffenen Gehirnareal [1]. Häufige Symptome sind Kopfschmerzen, Schwindel, motorische Paresen, Sprachdefizit und Sensibilitätsstörungen. Kopfschmerzen treten dabei häufiger bei hämorrhagischen Infarkten auf, Paresen häufiger bei ischämischen Infarkten [6].

Gemeinsame Risikofaktoren für den ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall sind hohes Alter, Ethnizität, arterielle Hypertonie (aHT), Alkohol- und Nikotinabusus [3, 7-14]. Spezifische Risikofaktoren für den ischämischen Insult sind asymptotische Karotisstenosen, die das Gefäßlumen um mehr als 80 % verlegen, männliches Geschlecht, Dyslipidämie, Diabetes und Adipositas [15-20]. Ein erhöhtes Risiko für hämorrhagische Insulte besteht unter anderem bei intrakraniellen Tumoren oder therapeutischer Antikoagulation [5, 21, 22].

Weltweit - und damit auch in Deutschland, stellt der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache dar. Der Schlaganfall ist eine Hauptursache von Behinderung und ein wesentlicher Kostenfaktor für Gesundheitssysteme [23-25].

In einigen höher entwickelten Ländern konnten, aufgrund von Fortschritten in Prävention und Therapie des Schlaganfalls, stetig fallende Inzidenz- und Mortalitätsraten beobachtet werden [26]. Die Inzidenzrate liegt etwa zwischen 300 bis 500 pro 100000 Einwohnern [27]. Allerdings steigt die absolute Anzahl der an Schlaganfall betroffenen Menschen und derer, die an den bleibenden Behinderungen leiden, weiter an [28, 29]. Ca. 26 % der Patienten über dem 65. Lebensjahr sind sechs Monate nach dem Schlaganfall in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt und benötigen Hilfe, ca. 46 % der Betroffenen leiden zudem an kognitiven Defiziten [30]. In den ersten 30 Tagen nach einem Schlaganfall versterben 25 % der Patienten [31]. Das Risiko einen erneuten Schlaganfall zu erleiden ist in den ersten sechs bis zwölf Monaten nach dem Schlaganfall am höchsten und liegt dann zwischen 4-12 % [31].

1.2. Ursachen des Schlaganfalls

Die Klassifikation des ischämischen Infarktes erfolgt nach den TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) – Kriterien, welche auf der Ursache basieren. Dabei werden fünf Subtypen unterschieden [32].

Tabelle 1: Klassifikation des ischämischen Infarktes nach den TOAST-Kriterien (modifiziert nach Harold P.A. Jr., et al.,Stroke, 1993)

1. Makroangiopathie
2. Kardial bedingte Embolie
3. Mikroangiopathie
4. Ischämischer Infarkt anderer Ätiologie
5. Ischämischer Infarkt unbekannter Ätiologie (kryptogen) a. Zwei oder mehr Ursachen bekannt b. Keine Ursache bekannt c. Keine ausreichende Diagnostik erfolgt

Die häufigste Ursache des ischämischen Schlaganfalls sind Makroangiopathien (TOAST 1). Dabei sind die großen hirnversorgenden Arterien meist arteriosklerotisch verändert und sind mindestens um 50 % stenosiert oder okkludiert [32]. Die zweithäufigste Ursache sind kardiogene Embolien (TOAST 2). Erkrankungen, die mit einem hohen Embolierisiko einhergehen sind zum Beispiel Vorhofflimmern, dilatative Kardiomyopathien und Mitralstenosen [32, 33]. Mikroangiopathische Veränderungen können ebenfalls eine Ursache für einen Schlaganfall darstellen (TOAST 3). Hiervon sind vor allem Diabetiker und Hypertoniker betroffen [5, 34]. Ischämische Infarkte anderer Ätiologie (TOAST 4) umfassen seltenere Erkrankungen, dazu gehören zum Beispiel nicht-arteriosklerotische Vaskulopathien oder Hyperkoagulopathien [32]. Gelegentlich kann die Ursache des Schlaganfalls nicht erfasst werden (TOAST 5). Diese Ischämien werden der Gruppe der kryptogenen Ischämien zugeordnet [35].

1.3. Der kryptogene Schlaganfall

Der „kryptogene Schlaganfall“ ist ein symptomatischer zerebraler Infarkt, dessen Ursache, trotz vollständiger Diagnostik, nicht identifiziert werden konnte [36]. 10 – 40 % aller ischämischen Schlaganfälle sind kryptogen [37]. Kryptogene Schlaganfälle können sowohl embolischer, als auch nicht-embolischer Genese sein. Embolic stroke of undetermined source (ESUS) gilt als Synonym für kryptogener Schlaganfall embolischer Ursache [38]. ESUS wird definiert als nicht-lakunärer Hirninfarkt, ohne relevante Arterienstenose oder sichere kardioembolische Quelle. Bei einigen Patienten werden Herzerkrankungen, beispielsweise eine Linksherzinsuffizienz oder eine Mitralringverkalkung, diagnostiziert, die mit einem geringen emboligenen Risiko assoziiert sind, sodass der konkrete Zusammenhang mit dem Schlaganfall schwer zu beweisen ist [38]. Mögliche thrombembolische Ursachen eines ESUS sind in Tabelle 2 aufgezeigt [38].

Tabelle 2: Ursachen eines embolic stroke of undetermined source (modifiziert nach Hart R. G. et al., Lancet Neurol 2014)

1. Erkrankungen mit geringem Risiko für kardioembolische Ereignisse	
Mitralklappe	Myxomatöse Valvulopathie mit Prolaps
	Mitralringverkalkung
Aortenklappe	Aortenklappenstenose
	Kalzifizierte Aortenklappe
Vorhoffarrhythmien (Vorhofflimmern ausgeschlossen)	Vorhofasystolie und Sick-Sinus-Syndrom
	Vorhoftachykardie
	Verminderte Strömungsgeschwindigkeit im Vorhofohr oder Spontankontrast im Herzecho
Strukturelle Anomalien	Vorhofseptumaneurysma
	Chiari Netzwerk
Linker Ventrikel	Moderate systolische oder diastolische Insuffizienz (global oder regional)
	Isolierte Non-Compaction-Kardiomyopathie
	Endomyokardiale Fibrose
2. Paroxysmales Vorhofflimmern	
3. Karzinom-assoziiert	
Verdeckte nicht-bakterielle thrombotische Endokarditis	
Tumoremboli aus okkulten Karzinomen	
4. Arteriogener Embolus	
Arteriosklerotische Plaques des Aortenbogens	
Nicht-stenotische Plaques der zerebralen Arterien mit Ulzeration	
5. Paradoxe Embolien	
Persistierendes Foramen ovale	
Vorhofseptumdefekt	
Pulmonale arteriovenöse Fistel	

Ein Embolus kann sich an der Mitralklappe oder Aortenklappe bilden, oder im linken Ventrikel entstehen, insbesondere wenn diese Strukturen verändert sind. Wenn sich ein Embolus auf diese Weise im Rahmen einer Herzerkrankung oder Rhythmusstörung, zum Beispiel Vorhofflimmern, bildet und eine andere Ursache für den Schlaganfall ausgeschlossen werden kann, wird dieser als kardiogen bezeichnet [39]. Des Weiteren können sich

Emboli auch in proximalen Zerebralarterien oder im Aortenbogen bilden. Diese werden als arteriogene Emboli bezeichnet [38]. Bei einer paradoxen Embolie gelangt ein Thrombus aus der Körperperipherie, zum Beispiel aus einer tiefen Beinvenenthrombose (TBVT), in den rechten Vorhof. Bei Vorhandensein einer Kommunikation zwischen dem rechten und linken Vorhof, beispielsweise bei einem persistierenden *Foramen ovale* (PFO), kann dieser Thrombus in den linken Vorhof und anschließend in den Körperkreislauf gelangen, wodurch zentrale Ischämien (ESUS) oder periphere Ischämien, wie ein Niereninfarkt, entstehen können [40-42].

1.4. Das persistierende Foramen ovale (PFO)

Das *Foramen ovale* stellt eine Verbindung zwischen dem rechten und linken Vorhof im pränatalen Kreislauf dar. So kann sauerstoffreiches Blut unter Umgehung des noch nicht ausgebildeten Lungenkreislaufs in den Körperkreislauf gelangen [43]. Das *Foramen ovale* befindet sich zentral im *Septum secundum* und wird auf der Seite des linken Vorhofs vom verbliebenen *Septum primum* verdeckt, sodass hier nur ein Rechts-Links-Shunt möglich ist. Ein funktioneller Verschluss erfolgt postnatal durch Druckanstieg im linken Vorhof und Druckabfall im rechten Vorhof, wobei das *Septum primum* auf das *Septum secundum* gepresst wird. Im Laufe des ersten Lebensjahres kommt es bei den meisten Säuglingen zur Ausbildung von Verwachsungen und zu einem vollständigen Verschluss des *Foramen ovale*. In ca. 25 % der Fälle ist diese Verwachsung unvollständig, sodass ein interatrialer Spalt auffindbar sein kann [44, 45]. Dies wird als persistierendes *Foramen ovale* (PFO) bezeichnet. Bei gleichbleibenden Druckverhältnissen im rechten und linken Vorhof findet man hier einen Links-Rechts-Shunt, sodass das PFO keine funktionelle Bedeutung hat. Kommt es allerdings zu einer Druckerhöhung im rechten Vorhof, z.B. durch das Valsalva-Manöver, entsteht ein Rechts-Links-Shunt mit der Gefahr einer paradoxen Embolie. Darunter versteht man den Übertritt eines Thrombus aus der Körperperipherie in den Körperkreislauf [45]. Es konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Alter die Größe des PFO zunimmt [45]. Dabei wird vermutet, dass die Dehnung des PFO für die altersbedingte Vergrößerung verantwortlich sein kann [45].

1.5. PFO bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall

Bereits in den 1980-er Jahren konnte anhand von Studien das PFO, insbesondere bei jungen Patienten unter dem 55. Lebensjahr, mit dem kryptogenen Schlaganfall in Zusammenhang gebracht werden [42, 46-48]. Hierbei wurden Fall-Kontroll-Studien durchgeführt, die zeigten, dass das PFO signifikant häufiger bei Patienten mit Schlaganfall zu finden war, als bei den Kontrollpatienten ohne Schlaganfall [46, 47]. Ein PFO wurde in diesen Studien bei ca. 40 – 50 % der Patienten mit Schlaganfall diagnostiziert und in nur 10 – 15 % der Patienten ohne Schlaganfall [46, 47]. Frühere Studien kamen zum Schluss, dass das PFO mit einem erhöhten Risiko für kryptogene zerebrale Ischämien embolischer Genese assoziiert ist [46, 47, 49]. Dies konnte jedoch durch neuere Studien widerlegt werden [50, 51]. Diese Information ist von großer Bedeutung, da bei ca. 25 % der Bevölkerung ein PFO vorkommt [45].

Die Ursache des kryptogenen Schlaganfalls mit PFO ist eine paradoxe Embolie. Einige Studien vermuten ein erhöhtes Risiko für paradoxe Embolien bei PFO und spontan auftretendem Rechts-Links-Shunt, provoziertem Rechts-Links-Shunt, zum Beispiel bei Valsalva-Manövern, oder bei einem PFO das zusammen mit einem Vorhofseptum-Aneurysma (ASA) oder einem hypermobilen Vorhofseptum vorliegt [52-54]. Die Kriterien eines Vorhofseptumaneurysmas sind erfüllt bei einer Basisbreite von mindestens 15 mm und einer Exkursion des Septums in den rechten oder linken Vorhof oder, wenn die Summe der Exkursion in den rechten und linken Vorhof 11 mm oder mehr beträgt [55]. Außerdem besteht für diese Patienten möglicherweise auch ein erhöhtes Risiko für ein Schlaganfallrezidiv [53, 54]. Interessanterweise widerlegte eine Metaanalyse diese Theorie. Diese wies darauf hin, dass Schlaganfallpatienten mit PFO, die medikamentös behandelt werden, im Vergleich zu konservativ behandelten Patienten ohne PFO, kein höheres Risiko haben an einem erneuten Schlaganfall zu erkranken [56]. Nicht zu vernachlässigen ist auch, dass bei ca. einem Drittel der Schlaganfallpatienten mit PFO, kein Zusammenhang zwischen PFO und dem Schlaganfall gefunden werden konnte [57]. Die Wahrscheinlichkeit, dass das PFO die Ursache für die zerebrale Ischämie ist, steigt bei Vorhandensein eines ASAs, geringem Alter des Patienten und fehlenden Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Diabetes oder Nikotinabusus [54]. Die

Unterscheidung ob das PFO die Ursache für die zerebrale Ischämie ist oder nicht, ist grundlegend für die anschließende Therapieentscheidung [44].

1.6. Diagnostik eines Schlaganfalls und PFO

Wird ein Patient mit einem klinischem Verdacht auf einen Schlaganfall in ein Klinikum eingewiesen muss nach erfolgter Anamnese und klinischer Untersuchung sofort eine Bildgebung durchgeführt werden [58]. Die kraniale Computertomographie (cCT) ist dabei die wichtigste apparative Untersuchung zur Visualisierung eines Zerebralinfarkts und dient dem Ausschluss einer zerebralen Blutung [38]. Bei Verdacht auf einen proximalen intrakraniellen Gefäßprozess sollte eine Gefäßdarstellung erfolgen. Das diagnostische Mittel der Wahl ist die CT-Angiographie (CTA) [59]. Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DWI) liefert bereits früh die Darstellung von ischämischen Läsionen, sodass die DWI ebenfalls zur akuten Diagnostik heran gezogen werden kann, sofern diese ohne Zeitverzug erfolgt [59]. Innerhalb der ersten 24 Stunden sollten eine transkraniale Dopplersonographie (TCD) und die transkraniale Farbduplexsonographie (TCCD) erfolgen [59]. Diese sind schnell verfügbar und durchführbar und zum Monitoring geeignete nicht invasive Methoden [4, 33, 59]. Zur Basisdiagnostik gehört ein 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) und mindestens ein 72-stündiges EKG-Monitoring, um Rhythmusstörungen, wie Vorhofflimmern (VHF), ausschließen zu können [36, 38, 60]. Bei Verdacht auf kardioembolische Genese des Schlaganfalls sollte eine Echokardiographie erfolgen. Die transthorakale Echokardiographie (TTE) wird meist zuerst bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) oder Herzinsuffizienz durchgeführt und eignet sich gut zur Darstellung der Ventrikel und damit zum Nachweis intraventrikulärer Thromben [35, 36]. Zum Nachweis eines Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene, beispielsweise bei Vorhandensein eines PFO, weist die transösophageale Echokardiographie (TEE) eine höhere Sensitivität als die TTE auf [35]. Die TEE mit Kontrastmittel ist bei der Diagnostik eines PFO aufgrund der hohen Auflösung der Goldstandard [61, 62]. Ein Auftreten des Kontrastmittels in Form sogenannter Microbubbles im linken Herz weist auf einen Rechts-Links-Shunt hin. Die Größe des Shunts wird durch die maximale Anzahl der Microbubbles über drei Herzzyklen ermittelt und kann in drei Shuntgrade geteilt werden

[47, 61, 62]. In der Literatur gibt es keine einheitliche Definition wie viele Bubbles im linken Herz zu sehen sein müssen damit ein PFO diagnostiziert werden kann. Meist liegt die Anzahl bei mindestens einem Bubble [47, 61, 63, 64]. Auch die Größe wird anhand der gesehenen Microbubbles definiert. Grad 1 entspricht maximal fünf bzw. neun Microbubbles. Grad 2 entspricht je nach Definition mehr als sechs oder zehn bis 20 bzw. 25 Microbubbles. Um Grad 3 feststellen zu können müssen mehr als 20, 25 oder 30 Microbubbles zu sehen sein [47, 54, 61, 63-65]. Die Microbubbles werden in Ruhe und während eines Valsalva-Manövers ausgezählt. Ein Nachteil der TEE ist die Invasivität, im Gegensatz zur TTE. Dies erschwert die TEE bei Patienten mit akutem Schlaganfall und akuter Allgemeinzustandsverschlechterung, Bewusstseinsveränderung, erhöhtem Koagulations- oder Blutungsrisiko oder fehlender Kooperation. Des Weiteren sind die Ergebnisse einer Echokardiographie immer vom bestehenden Equipment und von der Expertise des Untersuchers abhängig [66].

1.7. Schweregrad-Einteilung des Schlaganfalls

Zur objektiven Einteilung des Schlaganfalls nach Schweregrad werden klinisch häufig zwei Skalen angewendet. Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) und die modifizierte Rankin-Skala (mRS) dienen der Quantifizierung einer Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall [67-69]. Die NIHSS beinhaltet 15 neurologische Funktionen, zum Beispiel Bewusstsein/Vigilanz, Sprache oder Motorik, denen je nach Beeinträchtigung Punkte zugeteilt werden. Heute wird häufiger die modifizierte NIHSS (mNIHSS) verwendet, die elf zu untersuchende Funktionen beinhaltet, da diese im klinischen Alltag einfacher zu handhaben ist [70, 71]. Null Punkte bedeutet, dass die Funktion normal ausgeprägt ist. Je höher der Wert, desto höher ist der Grad der Beeinträchtigung. Die maximale Punktzahl ergibt 42 Punkte. Eine genaue Auflistung der zu untersuchenden neurologischen Funktionen für die mNIHSS befindet sich in Tabelle 3 [71].

Tabelle 3: Modifizierte National Institute of Health Stroke Score (mNIHSS) (modifiziert nach Meyer, B.C., et al., Stroke, 2002)

Funktion	Punkte
1a. Bewusstsein/Vigilanz	0 - 3
1b. Orientierung	0 - 2
1c. Reaktion auf Aufforderungen	0 - 2
2. Okulomotorik	0 - 2
3. Gesichtsfeld	0 - 3
4. Facialisparese	0 - 3
5. Motorik obere Extremität (jeweils rechts und links)	0 - 4
6. Motorik untere Extremität (jeweils rechts und links)	0 - 4
7. Ataxie der Extremitäten	0 - 2
8. Sensibilität	0 - 2
9. Sprache	0 - 3
10. Dysarthrie	0 - 2
11. Neglect	0 - 2
Gesamtpunktzahl	0 - 42

Die modifizierte Rankin-Skala (mRS) umfasst null bis fünf Punkte. Die Patienten werden in einem bestimmten Zeitraum nach dem Schlaganfall, meist bei Entlassung oder sechs Monate nach dem Ereignis, in eine Kategorie eingeteilt [68, 69]. Die Einteilung erfolgt nach Schweregrad der seit dem Schlaganfall anhaltenden Symptomatik und Beeinträchtigung im Alltag. Eine Punktzahl von null bis zwei bedeutet, dass der Schlaganfall nicht beeinträchtigend war. Bei einer Punktzahl ab drei wird der Schlaganfall als beeinträchtigend eingestuft [69].

Tabelle 4: Modifizierte Rankin-Skala (mRS) (modifiziert nach van Swieten J.C., et al., Stroke, 1988)

Punkte	Bedeutung
0	Keine Symptome
1	Keine wesentliche Beeinträchtigung, kann trotz Symptomen Alltagsaktivitäten nachgehen
2	Geringe Beeinträchtigung, Einschränkung im Alltag, kann sich aber ohne Hilfe versorgen
3	Moderate Beeinträchtigung, benötigt Hilfe im Alltag, keine Gehhilfe notwendig
4	Höhergradige Beeinträchtigung, benötigt Hilfe bei der Körperpflege, Gehhilfe notwendig
5	Schwere Behinderung, bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe

1.8. RoPE-Score

Das Risiko für eine paradoxe Embolie kann anhand des RoPE (Risk of Paradoxal Embolism) - Scores ermittelt werden [72, 73]. Dieser Score soll den Ärzten im klinischen Alltag die Entscheidung erleichtern, ob ein bei dem Patienten vorhandenes PFO die Ursache für den Schlaganfall ist oder ob es zufällig diagnostiziert wurde. Hierfür werden Parameter verwendet, die leicht zu eruieren sind, zum Beispiel kardiovaskuläre Risikofaktoren oder das Alter des Patienten. Der RoPE-Score umfasst eine Punkteanzahl von null Punkte (die Wahrscheinlichkeit, dass das PFO die Ursache für den Schlaganfall ist, liegt bei 0 %) bis zehn Punkte (die Wahrscheinlichkeit, dass das PFO die Ursache für den Schlaganfall ist, liegt bei 88 %) [73]. Die Wahrscheinlichkeit für eine paradoxe Embolie bei PFO steigt bei vollständigem Fehlen kardiovaskulärer Risikofaktoren und jungem Alter des an dem Schlaganfall erkrankten Patienten.

Tabelle 5: Ermittlung des Risikos für eine paradoxe Embolie anhand des RoPE – Scores (modifiziert nach Kent, D.M., et al., Neurology, 2013)

Charakteristik	Punkte
Keine arterielle Hypertonie	1
Kein Diabetes mellitus	1
Kein Zustand nach Schlaganfall oder TIA	1
Nichtraucher	1
Kortikaler Infarkt in der Bildgebung	1
Alter in Jahren	
18-29	5
30-39	4
40-49	3
50-59	2
60-69	1
≥ 70	0

1.9. Therapie des kryptogenen Schlaganfalls bei nachgewiesenem PFO

Der akute Schlaganfall soll als medizinischer Notfall in Schlaganfallstationen (Stroke Units) behandelt werden [58]. Innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn soll eine intravenöse Thrombolyse mit rekombinantem Plasminogenaktivator (rtPA) bei ischämischem Schlaganfall erfolgen [74, 75]. Hierbei gilt das Konzept „Time is Brain“. Denn je schneller die Blutzufuhr des Gehirns wieder hergestellt werden kann, desto weniger Hirnparenchym geht nekrotisch verloren und desto größer ist die Chance einer schnellen Genesung des Patienten [75]. Außerdem soll schon früh eine Sekundärprophylaxe mit Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg pro Tag begonnen werden und die Mobilisation des Patienten zur Vermeidung von Komplikationen wie Aspirationspneumonie und TBVT erfolgen [58].

Die genaue Vorgehensweise zur Sekundärprävention des kryptogenen Schlaganfalls bei kardiologisch diagnostiziertem PFO ist bis heute, trotz zahlreicher Studien, noch nicht klar definiert. Laut aktueller Leitlinie sollte ein PFO, wenn es als wahrscheinlichste

Ursache für den Schlaganfall in Frage kommt, interventionell verschlossen werden, um so das Rezidivrisiko zu minimieren. Dies gilt insbesondere für junge Patienten, zwischen dem 16. und 60. Lebensjahr, mit einem ausgeprägten Rechts-Links-Shunt [76]. Diese Therapiemöglichkeit wurde erstmals 1992 vorgestellt [77]. Der interventionelle Verschluss erfolgt mithilfe von per Katheter implantierten Verschluss-Systemen, sogenannte Okkluder. Dabei wurden in den bestehenden Studien meist drei verschiedene Verschluss-Systeme verwendet. Dazu gehören der am häufigsten eingesetzte Amplatzer™ PFO-Okkluder, STARFlex Okkluder und der HELEX Okkluder [63, 64, 78-80]. Der Amplatzer™-Okkluder zeigte in Langzeitergebnissen die beste Sicherheit gegenüber erneuten neurologischen Ereignissen und damit die niedrigste Rate an Schlaganfallrezidiven [81]. Bei Implantation des STARflex Okkluder, im Vergleich zu den anderen beiden Okkludern, wurde ein Mehrauftreten von Vorhofflimmern und kardialen Thromben beobachtet [81]. Nach erfolgreichem Verschluss wird eine duale Plättchenhemmung mit 100 mg Aspirin und 75 mg Clopidogrel für 1-3 Monate empfohlen. Anschließend sollte eine Monotherapie mit 100 mg Aspirin oder 75 mg Clopidogrel über 12-24 Monate fortgeführt werden [76]. Eine mögliche, aber seltene Komplikation nach einem PFO-Verschluss mittels Okkluder ist ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern mit einer Inzidenz von 4,1 % [82]. Sollten die Patienten einem PFO-Verschluss nicht zustimmen, kann zur Sekundärprävention entweder eine Therapie durch orale Antikoagulation, Warfarin, oder Thrombozytenaggregationshemmer, Aspirin oder Clopidogrel, stattfinden. Die Überlegenheit eines Medikaments gegenüber dem anderen konnte nicht bewiesen werden [65].

1.10. Fragestellung der Doktorarbeit

Einige groß angelegte Studien aus den Jahren 2012 und 2013 konnten keinen Vorteil des interventionellen PFO-Verschlusses zur konservativen medikamentösen Therapie aufzeigen, sodass lange unklar war ob ein PFO-Verschluss zur Sekundärprävention nach kryptogenem Schlaganfall oder TIA sinnvoll ist [63, 78, 79]. Aktuell geht die Tendenz in Richtung PFO-Verschluss bei jungen Patienten zwischen dem 18. und 60. Lebensjahr mit kryptogenem Schlaganfall oder TIA. In einer Langzeitstudie, in der Patienten über einen Median von 5,9 Jahren verfolgt wurden, konnte eine geringere Schlaganfall- oder TIA-Rezidivrate bei Patienten mit PFO-Verschluss und Thrombozytenaggregationshemmung festgestellt werden, als bei Patienten, die konservativ medikamentös behandelt wurden [80]. Dies konnte auch in drei kürzlich veröffentlichten Studien gezeigt werden [64, 65, 83]. Die Patienten profitierten insbesondere, wenn sie von einem Hochrisiko-PFO betroffen waren, also ein gemeinsames Auftreten eines PFO und eines ASA oder spontanem oder starkem Rechts-Links-Shunt bei Valsalva-Manöver.

Wir entwickelten in unserer Klinik ein standardisiertes Vorgehen (standard operating procedure, SOP) das einen Auswahlalgorithmus mit einem Altersgrenzwert von 70 Jahren für das interventionelle oder konservative PFO-Management und eine Nachbeobachtungszeit von mindestens einem Jahr umfasst.

Das Ziel dieser Studie ist es herauszuarbeiten, welche Therapie – ob interventionell mittels Okkluder oder konservativ medikamentös – bei Patienten unter und über dem 60. Lebensjahr mit PFO und kryptogenem Schlaganfall oder TIA zur Sekundärprävention empfohlen werden kann.

2. Material und Methoden

2.1. Konzeption der Studie

In dieser prospektiv angelegten monozentrischen Kohortenstudie wurden kontinuierlich Patienten zwischen März 2012 und September 2016 eingeschlossen. Diese Patienten stellten sich mit einem PFO und akutem ischämischen Schlaganfall oder TIA unklarer Ätiologie (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) 5b) auf der Schlaganfallstation (Stroke Unit) der Neurologie der Universitätsklinik Tübingen, Deutschland, vor. Eine Genehmigung für die Durchführung der Studie durch die Ethikkommission der Eberhard Karls Universität und des Universitätsklinikums Tübingen liegt vor und ist unter der Protokollnummer 522/2012BO2 abrufbar. Alle Patienten wurden über den Ablauf der Studie, die möglichen Risiken und Komplikationen ausführlich aufgeklärt und gaben eine Einverständniserklärung ab.

2.2. Auswahl der Patienten und Studienverlauf

Alle Patienten mit Verdacht auf akuten Schlaganfall oder TIA wurden nach Aufnahme auf die Stroke Unit umfassend neurologisch untersucht und erhielten eine komplette Diagnostik, um die Ursache des Schlaganfalls ermitteln zu können. Dafür wurden eine CT oder MRT des Schädels, eine CT/MR-Angiographie und eine Dopplersonographie der extra- und intrakraniellen hirnersorgenden Gefäße durchgeführt. Falls im CT kein ischämischer Infarkt sichtbar war, wurde ein diffusionsgewichtetes MRT nachgeholt. Wenn in der cerebralen Bildgebung kein Infarkt nachgewiesen werden konnte und die Symptome nicht länger als 24 Stunden andauerten, erfolgte die Klassifikation als TIA.

Im Verlauf erfolgten zum Ausschluss einer kardialen Genese eine TTE und/oder TEE, ein Langzeit-EKG-Monitoring bis zu 72 Stunden und eine Blutentnahme. Eine TEE wurde nur bei Patienten mit kryptogener Ischämie und hoher Wahrscheinlichkeit für einen PFO-Verschluss durchgeführt. Bei der Blutentnahme interessierten uns insbesondere der Blutgerinnungsstatus und die D-Dimere. Bei erhöhten D-Dimeren wurde zusätzlich eine Kompressionssonographie der tiefen Beinvenen durchgeführt.

Auf die Ursache basierend wurden die Patienten nach den TOAST-Kriterien eingeteilt [32].

Anschließend wurden alle für die Studie relevanten klinischen Parameter mithilfe der klinischen Datenbank erfasst. Dazu gehörten Alter, Geschlecht, der National Institutes of Health Stroke Scale score (NIHSS), modified Rankin Scale score (mRS), erhöhte D-Dimere ($>0,5 \mu\text{g}/\text{mL}^2$), Vorliegen einer TBVT oder koronaren Herzkrankheit und vaskuläre Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes, arterielle Hypertonie (aHT), (paroxysmales) Vorhofflimmern, Hyperlipidämie und Nikotinabusus. Des Weiteren wurde dokumentiert, ob der Patient in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt, einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA hatte.

Bei der Echokardiographie legte man das Augenmerk auf das Vorhandensein eines Vorhofseptumaneurysmas (ASA), semiquantitative Shunt-Größe eines PFO während Durchführung des Valsalva-Manövers, Vorliegen intrakardialer Thromben und berechnete die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, modifiziert nach Simpson, biplan [84]. Ein ASA wurde diagnostiziert sobald eine Exkursion des Septum primum um mehr als 10mm ins rechte oder linke Atrium erfasst wurde oder eine Gesamtexkursion von 15 mm gemessen werden konnte. Die Shunt-Größe des PFOs wurde als klein definiert bei drei bis neun Bubbles (Grad 1), als moderat bei zehn bis 30 Bubbles (Grad 2) und als groß, sobald mehr als 30 Bubbles (Grad 3) zu sehen waren.

Mithilfe des Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) – Scores wurde, wie bereits oben beschrieben, die Wahrscheinlichkeit einer paradoxen Embolie bei PFO und Schlaganfall ermittelt [72, 73].

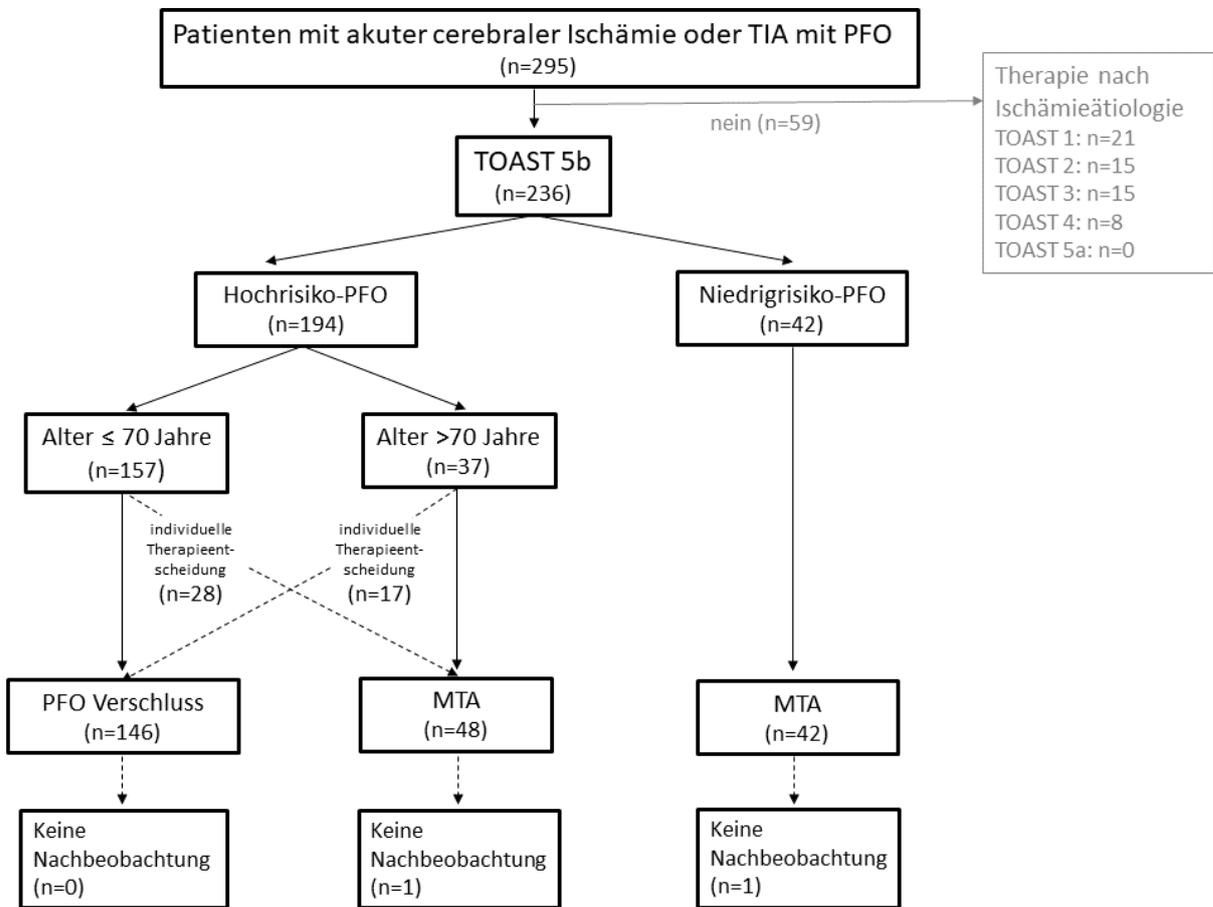
2.3. Selektionskriterien, Therapie, Nachverfolgung und Studienendpunkte

Für ein besseres Therapiemanagement wurde ein standardisiertes Vorgehen (Standard Operating Procedure, SOP) entwickelt, anhand dessen die Therapieentscheidung, ob eine interventionelle oder medikamentöse Behandlung erfolgen sollte, getroffen wurde (s. Abbildung 1).

PFO-Patienten, die sich mit Schlaganfall oder TIA unklarer Genese, im Sinne eines TOAST 5b, vorstellten wurden für einen interventionellen PFO-Verschluss in Betracht gezogen.

Der PFO-Verschluss wurde bei Patienten, die 70 Jahre oder jünger waren, und bei denen ein Hochrisiko-PFO diagnostiziert wurde, das heißt (d.h.) PFO mit ASA, spontanem oder großem Rechts-Links-Shunt bei Valsalva-Manöver, indiziert. Ein Abweichen von unserem standardisierten Vorgehen war jedoch nach individueller Therapieentscheidung möglich.

Abbildung 1: Standardisierte Prozessoptimierung bei Patienten mit IS/TIA (TOAST 5b) und PFO [85]



Auswahlalgorithmus für das interventionelle und konservative PFO-Management gemäß der standardisierten Prozessoptimierung unserer Institution einschließlich des Studienablaufs mit entsprechenden Zahlen. Ein Hochrisiko persistierendes Foramen ovale (PFO) ist definiert als PFO mit entweder einem assoziierten Vorhofseptum-Aneurysma (ASA), spontan oder einem hochgradigen Rechts-Links-Shunt während des Valsalva-Manövers. Ein Niedrigrisiko-PFO ist definiert als PFO ohne ASA und mit nur geringer oder mäßiger Shuntgröße während des Valsalva-Manövers; TIA=transiente ischämische Attacke, TOAST= Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, MTA=Medikamentöse Monotherapie

Der PFO-Verschluss wurde von interventionell erfahrenen Kardiologen durchgeführt. Dabei wurde stets ein Amplatzer™ PFO-Occluder bei insgesamt 146 Patienten mit Hochrisiko-PFO im Median von 54 (Interquartilarange (IQR) 41-104) Tagen nach dem Schlaganfall oder TIA eingesetzt. Davon waren 129 Patienten 70 Jahre oder jünger und 17 Patienten älter als 70 Jahre. Bei diesen Patienten erfolgte eine individuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos. Bis zum PFO-

Verschluss wurden die Patienten zur thrombembolischen Prophylaxe mit direkten oralen Antikoagulationen (DOAK) oder Heparin, falls DOAK kontraindiziert waren, versorgt. Nach erfolgtem PFO-Verschluss wurde eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel gestartet. Bei vorher diagnostizierter TVBT oder Lungenarterienembolie erfolgte eine Therapie mit Clopidogrel und einem Antikoagulans. Während des stationären Aufenthalts wurden die Patienten kontinuierlich telemetrisch überwacht zum Screening auf periprozedurales VHF. Eine dauerhafte Herzrhythmusüberwachung war nicht Teil der Studie und wurde den behandelnden Ärzten überlassen.

Eine Wiedervorstellung der Patienten erfolgte sechs Wochen und sechs Monate nach Verschluss in unserer kardiologischen Ambulanz, zur Kontroll-TEE mit Kontrastmittel. Diese diente der Beurteilung eines residuellen Shunts und/oder Okkluder-assoziierten Thrombus, von Infektionen, sowie von Dislokationen oder eines Defekts des Okkluders. Konnte ein residueller Shunt und Thrombus ausgeschlossen werden, wurde das Clopidogrel nach drei oder sechs Monaten abgesetzt und eine lebenslange Monotherapie mit ASS fortgeführt.

Der PFO-Verschluss wurde bei Patienten über dem 70. Lebensjahr und bei Patienten unter dem 70. Lebensjahr mit PFO ohne ASA, oder nur kleinem bis moderatem Rechts-Links-Shunt unter Valsalva-Manöver nicht empfohlen, mit Ausnahme der 17 Patienten über dem 70. Lebensjahr mit Hochrisiko-PFO unter Berücksichtigung der Blutungsneigung.

In Abhängigkeit von der Shunt-Größe und dem RoPE-Score einerseits und von den Nebenerkrankungen, dem Blutungsrisiko und den Präferenzen des Patienten andererseits, erfolgte entweder eine medikamentöse Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder eine orale Antikoagulation, vorwiegend mit (off-label) DOAK.

Patienten, die einen PFO-Verschluss erhalten haben, wurden bei Nachuntersuchungen in der kardiologischen Ambulanz auf Langzeitkomplikationen wie okkluderassoziierte Thromben, Infektionen, Dislokationen oder Device-Erosion untersucht. Zusätzlich erfolgte bei allen Patienten nach mindestens 12 Monaten nach Indexereignis ein

telefonisches Follow-Up zur Beurteilung der primären und sekundären Endpunkte. Zu den primären Endpunkten werden rezidivierende cerebrale Ischämien oder intrakranielle Blutungen gezählt. Die sekundären Endpunkte beschreiben den Grad der Behinderung (mRS), allgemeine Todesursachen, rezidivierende TIA, systemische Embolie, Myokardinfarkt, neu aufgetretenes VHF, schwere oder klinisch relevante Blutungen (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Übersicht Studienendpunkte

Primäre Endpunkte	Sekundäre Endpunkte
rezidivierende cerebrale Ischämien	Grad der Behinderung (mRS)
intrakranielle Blutungen	allgemeine Todesursachen
	rezidivierende TIA
	systemische Embolie
	Myokardinfarkt
	neu aufgetretenes VHF
	schwere/klinisch relevante Blutungen

2.4. Verblindung

Mindestens 12 Monate nach Indexereignis erfolgte eine telefonische Nachverfolgung zur Befragung aller klinischen Endpunkte. Der telefonische Interviewer wurde für alle Ausgangsmerkmale einschließlich der Behandlung, d.h. PFO-Verschluss oder medikamentöse Therapie, verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurden die Patienten oder - falls der Patient gestorben oder nicht in der Lage war zu kommunizieren - die Angehörigen angewiesen, dem Interviewer die Behandlungsmodalität nicht mitzuteilen.

2.5. Statistik

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) oder Median mit IQR ausgedrückt. Kategorische Daten wurden als Proportionen dargestellt. Der Vergleich der Ausgangsvariablen erfolgte durch standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD).

Die kategorischen Daten für die primären und sekundären Endpunkte wurden mittels exaktem Test nach Fisher analysiert. Das relative Risiko (RR) und das 95% Konfidenzintervall (KI) wurden für die explorative Datenanalyse berechnet. Wenn Kovariaten fehlten, wurden die Mittelwerte für kontinuierliche Variablen und das Fehlen der Bedingung für dichotome Variablen berechnet.

Zur Berechnung der Jahresraten der Ischämie-Rezidivrate wurde die Gesamtrezidivrate durch die mittlere Dauer der Nachbeobachtungszeit geteilt. Falls in der Originalpublikation Medianwerte genannt wurden, wurden die Mittelwerte aus diesen abgeleitet, wie zuvor beschrieben [86]. Basierend auf randomisierte kontrollierte Studien planten wir eine Subgruppenanalyse von Patienten, die 60 Jahre und jünger oder älter als 60 Jahre waren [63-65, 78-80, 83]. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einem p-Wert < 0.05 angesehen. Die Bonferroni-Korrektur wurde angewandt. Statische Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics für Mac, Version 26 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) und R Version 4.0.2 (R Foundation, Wien, Österreich) durchgeführt. Die Berichterstattung erfolgte gemäß STROBE-Richtlinien für Beobachtungsstudien [87].

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit wurden 2021 in *Neurological Research and Practice* veröffentlicht [85].

Prospektiv wurden insgesamt 295 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA und mit PFO für die Studie untersucht. Bei 236 (80 %) von diesen Patienten konnte keine eindeutige Ursache festgestellt werden, sodass diese als TOAST 5b klassifiziert wurden und in die Studie eingeschlossen wurden.

Das Alter aller als TOAST 5b klassifizierten Patienten betrug im Median 58 Jahre (IQR 47-66 Jahre, Altersspanne 18-88) und die Mehrzahl war männlich (61.4 %). Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie aHT zeigten sich bei 49.6 %, Nikotinabusus 23.7 %, Hyperlipidämie 26.3 %, Adipositas 11.0 %, Diabetes 11.0 %, KHK oder vorheriger MI 6.4 % und ein Z.n. zerebrale Ischämie bzw. TIA bei 12.7 %. Bei 6.4 % konnte in der zerebralen Bildgebung eine ischämische Läsion in multiplen Gebieten nachgewiesen werden. In der Echokardiographie zeigte sich bei 11.9 % ein kleiner interatrialer rechts-links Shunt, bei 27.5 % ein moderater Shunt und bei 60.6 %, und damit am häufigsten, ein großer Shunt. Ein ASA konnte bei 41.9 % diagnostiziert werden. Die LVEF war mit 59.2 ± 3.6 % bei allen Patienten normwertig.

Die Mehrheit aller Patienten stellte sich mit einer zerebralen Ischämie (79.2 %) als Indexereignis vor. 20.8 % erlitten eine TIA. Bei 19.9 % zeigten sich in der Blutentnahme pathologisch erhöhte D-Dimere ($> 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}^2$) und bei 5.1 % konnte eine TBVT nachgewiesen werden. Im Median betrug der RoPE-Score fünf Punkte (IQR 4-7) und der NIHSS bei Aufnahme lag bei einem Punkt (IQR 0-4).

Insgesamt lag die Rezidivrate bei allen Patienten unabhängig von der Therapie bei 3.0 % ($n = 7$). Insgesamt traten keine intrakraniellen Blutungen, keine systemische Embolie und keine größeren oder klinisch relevanten Blutungen auf. Ein Myokardinfarkt trat bei 1.3 % der Patienten auf. Ein Vorhofflimmern konnte bei nur einem Patienten (0.4 %) festgestellt werden.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 1016 ± 479 Tage. Insgesamt starben in dieser Zeit zehn Patienten (4.2 %). Bei drei Patienten war die Ursache ein anderes

kardiovaskuläres Ereignis als ein Schlaganfall und bei sieben Patienten eine nicht-kardiovaskuläre Erkrankung.

3.1. Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss

Ein Hochrisiko-PFO wurde bei 194 von 236 der in die Studie eingeschlossenen Patienten (82.2 %) diagnostiziert. Von diesen 194 Patienten waren 157 Patienten 70 Jahre oder jünger. Nach unserer SOP erhielten 129 Patienten ≤ 70 Jahre einen PFO-Verschluss und 20 Patienten > 70 Jahre die alleinige medikamentöse Therapie und somit die vorgesehene Therapie. Nach individueller Therapieentscheidung erhielten 28 Patienten ≤ 70 Jahre mit Hochrisiko-PFO die medikamentös konservative Therapie. Von den 37 Patienten mit Hochrisiko-PFO, die das 70. Lebensjahr überschritten haben, erhielten 17 Patienten nach individueller Entscheidung, insbesondere aufgrund des hohen Blutungsrisikos bei medikamentöser Therapie, einen PFO-Verschluss (s. Abbildung 1). Insgesamt wurde somit bei 146 Patienten ein interventioneller PFO-Verschluss durchgeführt. Keiner der 42 Patienten mit einem Niedrigrisiko-PFO bekam einen PFO-Verschluss.

Für den PFO-Verschluss wurde bei allen 146 Patienten der Amplatzer™ PFO Okkluder verwendet. Der in 132 Fällen (90.4 %), und damit am häufigsten eingesetzte Amplatzer™ PFO Okkluder hatte einen Durchmesser von 25 mm. Tabelle 7 stellt eine Übersicht der implantierten Amplatzer™ PFO Okkluder dar. Bei einem Patienten (0.7 %) war die Implantation des Okkluders aufgrund eines „long-channel“ PFO nicht erfolgreich. Ein periinterventionell neu aufgetretenes paroxysmales VHF, welches nach 24 Stunden spontan sistierte, trat bei einem Patienten auf. Es traten keine periinterventionellen klinisch relevanten oder größeren Blutungen auf. Alle Patienten, bei denen der PFO-Verschluss erfolgreich war, erhielten sechs Wochen nach der Intervention eine Kontroll-TEE. Ein residueller Shunt konnte bei 14 Patienten (9.6 %, 12 kleine und 2 morderate Shunts) detektiert werden. Okkluder-assoziierte Thromben, Infektionen, Dislokationen oder defekte Okkluder wurden nicht beobachtet. Auch Okkluder-assoziierte Langzeitkomplikationen, wurden keine festgestellt.

Tabelle 7: Übersicht der implantierten Amplatzer™ PFO Okkluder

Amplatzer™ PFO Okkluder	n (%)
Amplatzer 12	1 (0.7)
Amplatzer 16	2 (1.4)
Amplatzer 25	132 (90.4)
Amplatzer 35	7 (4.8)

3.2. Medikamentöse Therapie bei Patienten mit PFO

In dieser Studie erhielten insgesamt 90 Patienten eine alleinige medikamentöse Therapie. Hiervon hatten 42 Patienten ein Niedrigrisiko-PFO. 34 (81 %) dieser Patienten erhielten eine Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und acht (19 %) Patienten eine Therapie mit Antikoagulantien (sieben DOAK und einer Phenprocoumon) aufgrund eines hohen RoPE-Scores. Die übrigen 48 Patienten hatten ein Hochrisiko-PFO. 20 dieser Patienten überschritten das 70. Lebensjahr und wurden somit gemäß unseres Standardverfahrens medikamentös therapiert. 28 Patienten waren ≤ 70 Jahre. Hier erfolgte die medikamentöse Therapie nach individueller Therapieentscheidung. Insgesamt 29 (60 %), dieser 48 Patienten, bekamen eine Therapie mit Antikoagulantien (23 mit DOAK, 6 mit Vitamin-K Antagonisten) und 19 (40 %) Patienten erhielten eine Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern.

3.3. Vergleich von Patienten mit Hochrisiko-PFO ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre mit PFO-Verschluss

In der Gruppe der Patienten mit Hochrisiko-PFO verglichen wir die klinischen Parameter von 103 Patienten mit PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre mit den Ausgangscharakteristika von 43 Patienten mit PFO-Verschluss > 60 Jahre (s. Tabelle 8). Nikotinabusus (32.0 % vs. 9.3 %, SMD = 0.59), KHK und Myokardinfarkte (4.9 % vs. 0 %, SMD = 0.32) wurden insbesondere bei den jüngeren Patienten festgestellt, wohingegen eine aHT (39.8 % vs. 74.4 %, SMD = 0.75) und ein vorhergegangener Schlaganfall/TIA (7.8 % vs. 23.3 %, SMD = 0.44) in der Gruppe > 60 Jahre häufiger auftraten. Beim Vergleich aller weiteren klinischen Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 8: Vergleich Ausgangsmerkmale - Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss ≤ 60 vs. > 60 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	PFO-Verschluss (n = 146)	PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 103)	PFO-Verschluss > 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 43)	SMD
Alter, Jahre^{1,2}	58 (47–66) 18-88	53 (45–62) 18-82	49 (40–54) 18-60	66 (63–73) 61-82	2.78
Geschlecht, weiblich³	91 (38.6)	59 (40.4)	45 (43.7)	14 (33)	0.23
Prä-IS mRS 0³	221(93.6)	138 (94.5)	100 (97.1)	38 (88)	0.34
Vorerkrankungen					
Hypertension³	117 (49.6)	73 (50.0)	41 (39.8)	32 (74)	0.75
Nikotinabusus³	56 (23.7)	37 (25.3)	33 (32.0)	4 (9)	0.59
Hyperlipidämie³	62 (26.3)	37 (25.3)	24 (23.3)	13 (30)	0.16
Adipositas³	26 (11.0)	17 (11.6)	12 (11.7)	5 (12)	< 0.01
Diabetes³	26 (11.0)	9 (6.2)	5 (4.9)	4 (9)	0.17
KHK und/oder Z.n. MI³	15 (6.4)	5 (3.4)	5 (4.9)	0 (0)	0.32
Z.n. Ischämie oder TIA³	30 (12.7)	18 (12.3)	8 (7.8)	10 (23)	0.44

KHK = Koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt MTA = alleinige medikamentöse Therapie, TIA = transitorisch ischämische Attacke, IS = ischämischer Schlaganfall, mRS = modified Rankin Scale score, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ²Bereich, ³Anzahl (%)

Zur Diagnostik eines ischämischen Schlaganfalls und PFO verwendeten wir zum einen die zerebrale Bildgebung und die Echokardiographie. In der Gruppe der Patienten mit risikoreichem PFO ≤ 60 und > 60 Jahre mit PFO-Verschluss zeigte sich in der zerebralen Bildgebung kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der betroffenen zerebralen Gebiete (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich Ausgangsmerkmale - Zerebrale Bildgebung bei Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss ≤ 60 vs. > 60 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	PFO-Verschluss (n = 146)	PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 103)	PFO-Verschluss > 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 43)	SMD
Akute ischämische Läsionen in multiplen Gebieten³	15 (6.4)	7 (4.8)	5 (4.9)	2 (5)	0.01

SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ³Anzahl (%)

Interessanterweise zeigte das ASA bei den Patienten > 60 Jahre eine höhere Prävalenz (45.6 % vs. 65 %, SMD = 0.40). Bei der Mehrheit aller Patienten, sowohl ≤ 60, als auch > 60 Jahre konnte in der Echokardiographie ein großer Shunt festgestellt werden.

Tabelle 10: Vergleich Ausgangsmerkmale - Echokardiographie bei Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss ≤ 60 vs. > 60 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	PFO-Verschluss (n = 146)	PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 103)	PFO-Verschluss > 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 43)	SMD
Kleiner Shunt³	28 (11.9)	10 (6.8)	8 (7.8)	2 (5)	0.14
Moderater Shunt³	65 (27.5)	32 (21.9)	23 (22.3)	9 (21)	
Großer Shunt³	143 (60.6)	104 (71.2)	73 (69.9)	32 (74)	
ASA³	99 (41.9)	75 (51.4)	47 (45.6)	28 (65)	0.40
LVEF⁴	59.2 ± 3.6	59.3 ± 3.7	59.5 ± 3.1	58.7 ± 4.9	0.19

ASA = atriales Septumaneurysma, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ³Anzahl (%), ⁴Mittelwert ± Standardabweichung

84.5 % der Patienten ≤ 60 Jahre und 74 % der Patienten > 60 Jahre stellten sich mit einer zerebralen Ischämie als qualifizierendes Ereignis in unserer Stroke Unit vor. Eine TIA wurde bei 15.5% in der Gruppe ≤ 60. Lebensjahr und bei 26 % in der Gruppe der über

60-jährigen diagnostiziert (SMD=0.25). Die geringere Rate an aHT und vorhergegangenen zerebralen Ischämien/TIA in der Gruppe ≤ 60 Jahre wird durch den höheren (altersabhängigen) RoPE-Score in dieser Gruppe widerspiegelt (Median 7 (IQR 5–8) vs. 4 (IQR 3–5), SMD = 2.01).

Tabelle 11: Vergleich Ausgangsmerkmale: Indexereignis bei Patienten mit Hochrisiko und PFO-Verschluss ≤ 60 vs. > 60 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	PFO-Verschluss (n = 146)	PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 103)	PFO-Verschluss > 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 43)	SMD
zerebrale Ischämie³	187 (79.2)	119 (81.5)	87 (84.5)	32 (74)	0.25
TIA³	49 (20.8)	27 (18.5)	16 (15.5)	11 (26)	
NIHSS bei Aufnahme¹	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-4)	2 (0-4)	0.07
D-Dimere $> 0.5 \mu\text{g/mL}^3$	47 (19.9)	26 (17.8)	18 (17.5)	8 (19)	0.03
Tiefe Venenthrombose²	12 (5.1)	7 (4.8)	4 (3.9)	3 (7)	0.14
RoPE score¹	5 (4–7)	6 (4–7)	7 (5–8)	4 (3–5)	2.01

TIA = transitorisch ischämische Attacke, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale score, RoPE = Risk of Paradoxical Embolism, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ³Anzahl (%)

Die jährliche Rezidivrate für einen ischämischen Schlaganfall bei Hochrisiko-PFO Patienten ≤ 60 Jahre, von denen (alle) einen PFO-Verschluss erhielten, betrug in unserer Studie 2.9 % (Tabelle 12, Spalte 4).

Vergleicht man die jährliche Rezidivrate für den ischämischen Schlaganfall bei Patienten > 60 Jahre und ≤ 60 Jahre erkennt man einen deutlichen, jedoch statistisch nicht signifikanten Unterschied (7 % vs. 2.9 %, $p = 0.36$). Intrakranielle Blutungen, systemische Embolien, große Blutungen bzw. systemisch relevante Blutungen wurden nicht beobachtet. Ein periinterventionelles neu aufgetretenes VHF konnte nur bei einem Patienten in der Gruppe > 60 Jahre detektiert werden (2 % vs. 0 %, $p = 0.29$). Keine Symptome oder wesentliche Beeinträchtigung im Alltag nach dem Schlaganfall, gemessen am mRS, konnte bei der Mehrheit der Patienten ≤ 60 Jahre beobachtet werden (mRS in der Nachsorge 0 oder 1: 93.2 % vs. 77 %, p -Wert=0.01).

Tabelle 12: Vergleich der Endpunkte bei Patienten mit PFO-Verschluss ≤ 60 und > 60 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	PFO- Verschluss (n = 146)	PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 103)	PFO-Verschluss > 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 43)	p- Wert
zerebrale Ischämie¹	7 (3.0)	6 (4.1)	3 (2.9)	3 (7)	0.36
Intrakranielle Hämorrhagie¹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	n/a
TIA¹	6 (2.5)	6 (4.1)	3 (2.9)	3 (7)	0.36 [§]
Systemische Embolie¹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	n/a
Myokardinfarkt¹	3 (1.3)	2 (1.4)	1 (1.0)	1 (2)	0.50 [§]
Tod anderer Ätiologie¹	10 (4.2)	2 (1.4)	1 (1.0)	1 (2)	0.50 [§]
Neu aufgetretenes VHF¹	1 (0.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (2)	0.29 [§]
Große Blutungen¹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	n/a
Große oder klinisch relevante kleine Blutungen¹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	n/a
PFO- unabhängige Endpunkte¹	14 (5.9)	5 (3.4)	2 (1.9)	3 (7)	0.15 [§]
mRS in der Nachsorge 0 oder 1¹	198 (83.9)	129 (88.4)	96 (93.2)	33 (77)	0.01 [§]
					SMD
Nachsorgedauer (Tage)²	1016 ± 479	1013 ± 471	1061 ± 471	899 ± 455	0.35

TIA = transitorisch ischämische Attacke, n/a = nicht auswertbar, mRS = modified Rankin Scale score, VHF = Vorhofflimmern, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Anzahl (%), ²Mittelwert ± Standardabweichung

[§]Sekundäre Endpunkte: nach Bonferroni-Anpassung, p < 0.005 wird als statistisch signifikant angesehen

3.4. Vergleich von Patienten mit Hochrisiko-PFO und ≤ 60 Jahre mit PFO-Verschluss vs. alleinige medikamentöse Therapie

Die 103 Patienten ≤ 60 Jahre mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss waren insgesamt jünger, als die 20 Patienten, die eine alleinige medikamentöse Therapie erhielten (Median: 49 Jahre (IQR 40-54) vs. 53 Jahre (IQR 41-58), SMD = 0.30). Alle 20 Hochrisiko-PFO ≤ 60 Jahre mit medikamentöser Therapie, erhielten die alternative Therapie.

Die Patienten mit PFO-Verschluss hatten mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie z.B. arterielle Hypertonie (39.8 % vs. 20 %, SMD = 0.44), Hyperlipidämie (23.3 % vs. 15 %, SMD = 0.21), Nikotinabusus (32.0 % vs. 25 %, SMD = 0.16), Adipositas (11.7 % vs. 5 %, SMD = 0.24), und KHK und/oder vorheriger Myokardinfarkt (4.9 % vs. 0 %, SMD = 0.32). Die Patienten, die konservativ behandelt wurden erkrankten häufiger an Diabetes (4.9 % vs. 10 %, SMD = 0.20) und hatten in der Vorgeschichte häufiger eine zerebrale Ischämie oder TIA (7.8 % vs. 10 %, SMD = 0.08). Somit waren die 20 Hochrisiko-PFO Patienten ≤ 60 Jahre mit alleiniger medikamentöser Therapie insgesamt „gesünder“ als die 103 Hochrisiko-PFO-Patienten ≤ 60 Jahre, die einen PFO-Verschluss erhielten.

Tabelle 13: Vergleich Ausgangsmerkmale - Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie ≤ 60 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 103)	MTA ≤ 60 Jahre + Hochrisiko-PFO (n = 20)	SMD
Alter, Jahre^{1,2}	58 (47–66) 18-88	49 (40–54) 18-60	53 (41-58) 33-60	0.30
Geschlecht, weiblich³	91 (38.6)	45 (43.7)	9 (45)	0.03
Prä-IS mRS 0³	221(93.6)	100 (97.1)	20 (100)	0.25
Vorerkrankungen				
Hypertension³	117 (49.6)	41 (39.8)	4 (20)	0.44
Nikotinabusus³	56 (23.7)	33 (32.0)	5 (25)	0.16
Hyperlipidämie³	62 (26.3)	24 (23.3)	3 (15)	0.21
Adipositas³	26 (11.0)	12 (11.7)	1 (5)	0.24
Diabetes³	26 (11.0)	5 (4.9)	2 (10)	0.20
KHK und/oder Z.n. MI³	15 (6.4)	5 (4.9)	0 (0)	0.32
Z.n. Ischämie oder TIA³	30 (12.7)	8 (7.8)	2 (10)	0.08

KHK = Koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt MTA = alleinige medikamentöse Therapie, TIA = transitorisch ischämische Attacke, IS = ischämischer Schlaganfall, mRS = modified Rankin Scale score, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ²Bereich, ³Anzahl (%)

Beim Vergleich der zerebralen Bildgebung und der Anzahl der betroffenen zerebralen Gebiete zeigte sich in dieser Gruppe kein Unterschied (4.9 % vs. 5 %, SMD = 0.01).

Tabelle 14: Vergleich Ausgangsmerkmale - Zerebrale Bildgebung bei Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie ≤ 60 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 103)	MTA ≤ 60 Jahre + Hochrisiko-PFO (n = 20)	SMD
Akute ischämische Läsionen in multiplen Gebieten³	15 (6.4)	5 (4.9)	1 (5)	0.01

SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ³Anzahl (%)

Die Patienten mit PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre hatten im Vergleich mit den Patienten, die eine alleinige medikamentöse Therapie erhielten, häufiger ein ASA (45.6 % vs. 15 %, SMD = 0.71). Bei allen Patienten mit konservativer Therapie wurde in der Echokardiographie ein großer Shunt festgestellt (69.9 % vs. 100 %, SMD = 0.93).

Tabelle 15: Vergleich Ausgangsmerkmale - Echokardiographie bei Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie ≤ 60 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 103)	MTA ≤ 60 Jahre + Hochrisiko-PFO (n = 20)	SMD
Kleiner Shunt³	28 (11.9)	8 (7.8)	0 (0)	0.93
Moderater Shunt³	65 (27.5)	23 (22.3)	0 (0)	
Großer Shunt³	143 (60.6)	73 (69.9)	20 (100)	
ASA³	99 (41.9)	47 (45.6)	3 (15)	0.71
LVEF⁴	59.2 ± 3.6	59.5 ± 3.1	60.0 ± 0.0	0.24

ASA = atriales Septumaneurysma, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ³Anzahl (%), ⁴Mittelwert ± Standardabweichung

Beim Vergleich der Gruppen konnte bei den Patienten, die einen PFO-Verschluss erhalten haben, ein vermehrtes Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls als

qualifizierendes Ereignis beobachtet werden (84.5 % vs. 75 %, SMD = 0.24). Eine TIA wurde häufiger bei den Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie als Indexereignis dokumentiert (15.5 % vs. 25 %, SMD = 0.24).

Die 20 Hochrisiko-PFO-Patienten ≤ 60 Jahre mit alleiniger medikamentöser Therapie, hatten ähnliche RoPE-Scores im Vergleich zu den 103 Hochrisiko-PFO-Patienten ≤ 60 Jahre, die sich einem PFO-Verschluss unterzogen (Median: 7 (IQR 5-8) vs. 7 (IQR 6-7), SMD = 0.05). TBVT konnten häufiger bei den konservativ behandelten Patienten beobachtet werden (10 % vs. 3.9 %, SMD = 0.24).

Tabelle 16: Vergleich Ausgangsmerkmale: Indexereignis bei Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie ≤ 60 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 103)	MTA ≤ 60 Jahre + Hochrisiko-PFO (n = 20)	SMD
zerebrale Ischämie ³	187 (79.2)	87 (84.5)	15 (75)	0.24
TIA ³	49 (20.8)	16 (15.5)	5 (25)	
NIHSS bei Aufnahme ¹	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-2)	0.36
D-Dimere > 0.5 $\mu\text{g/mL}$ ³	47 (19.9)	18 (17.5)	2 (10)	0.22
Tiefe Venenthrombose ²	12 (5.1)	4 (3.9)	2 (10)	0.24
RoPE score ¹	5 (4-7)	7 (5-8)	7 (6-7)	0.05

TIA = transitorisch ischämische Attacke, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale score, RoPE = Risk of Paradoxical Embolism, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ³Anzahl (%)

Bei den Hochrisiko-Patienten ≤ 60 Jahre mit alleiniger medikamentöser Therapie wurden keine Endpunkte festgestellt, wohingegen bei jeweils drei Patienten mit PFO-Verschluss im Verlauf eine rezidivierende zerebrale Ischämie (2.9 % vs. 0 %, RR 1.41, 95 % CI 0.08-26.36) oder TIA (2.9 % vs. 0 %, RR 0.61, 95 % CI 0.03-14.37) diagnostiziert wurde. Alle Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhalten haben, hatten nach dem Schlaganfall, gemessen am mRS, keine relevanten Beeinträchtigungen im Alltag (93.2 % vs. 100 %, RR 3.03, 95 % CI 0.18-51.02).

Tabelle 17: Vergleich der Endpunkte bei Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie ≤ 60 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 103)	MTA ≤ 60 Jahre + Hochrisiko- PFO (n = 20)	RR (95 %- Konfidenzintervall)
zerebrale Ischämie¹	7 (3.0)	3 (2.9)	0 (0)	1.41 (0.08-26.36) [§]
Intrakranielle Hämorrhagie¹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	1.41 (0.08-26.36) [§]
TIA¹	6 (2.5)	3 (2.9)	0 (0)	0.61 (0.03-14.37) [§]
Systemische Embolie¹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	0.61 (0.03-14.37) [§]
Myokardinfarkt¹	3 (1.3)	1 (1.0)	0 (0)	n/a
Tod anderer Ätiologie¹	10 (4.2)	1 (1.0)	0 (0)	n/a
Neu aufgetretenes VHF¹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0)	n/a
Große Blutungen¹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	n/a
Große oder klinisch relevante kleine Blutungen¹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	n/a
PFO-unabhängige Endpunkte¹	14 (5.9)	2 (1.9)	0 (0)	1.01 (0.05-20.28) [§]
mRS in der Nachsorge 0 oder 1¹	198 (83.9)	96 (93.2)	20 (100)	3.03 (0.18-51.02) [§]
				SMD
Nachsorgedauer (Tage)²	1016 ± 479	1061 ± 471	1114 ± 433	0.12

TIA = transitorisch ischämische Attacke, n/a = nicht auswertbar, mRS = modified Rankin Scale score, VHF = Vorhofflimmern

RR = Relatives Risiko, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Anzahl (%), ²Mittelwert ± Standardabweichung

[§]zu jeder Gruppe wurde 0.5 hinzugefügt, wenn es in einer Gruppe keine Ereignisse gab

3.5. Vergleich von Patienten mit Hochrisiko-PFO und > 60 Jahre mit PFO-Verschluss vs. alleinige medikamentöse Therapie

Beim Vergleich von Hochrisiko-PFO Patienten > 60 Jahren, die einen PFO-Verschluss erhielten (n = 43), mit Hochrisiko-PFO Patienten > 60 Jahren die medikamentös therapiert wurden (n = 28) zeigt sich ein Altersunterschied von im Median 66 Jahre (IQR 63–73, Altersspanne 61–82 Jahre) vs. 75 Jahre (IQR 69–79, Altersspanne 61–88 Jahre). Dies ist ein eindeutiges Ergebnis unseres Auswahlalgorithmus. Wird der Altersunterschied mit dem höheren Aufkommen von Diabetes (9 % vs. 21 %, SMD = 0.34) und Nikotinkonsum (9 % vs. 18 %, SMD = 0.25) kombiniert erklärt sich der niedrigere RoPE-Score bei den Patienten, die medikamentös therapiert wurden (Median 3 (3-4) vs. 4 (3-5), SMD = 0.30) (s. Tabelle 21). Auch die KHK oder Z.n. Myokardinfarkt häufen sich in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten (7 % vs. 0 %, SMD = 0.39). Der vorhergehende ischämische Schlaganfall oder die TIA wurden häufiger bei den Patienten > 60 Jahre und PFO-Verschluss beobachtet (23 % vs. 14 %, SMD = 0.23) (s. Tabelle 18).

Tabelle 18: Vergleich Ausgangsmerkmale – Patienten > 60 Jahre mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie

	Alle TOAST 5b (N = 236)	PFO- Verschluss (n = 146)	MTA (n = 90)	PFO- Verschluss > 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 43)	MTA > 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 28)	SMD
Alter, Jahre^{1,3}	58 (47–66) 18-88	53 (45–62) 18-82	64 (52–75) 33-88	66 (63–73) 61-82	75 (69-79) 61-88	0.94
Geschlecht, weiblich²	91 (38.6)	59 (40.4)	32 (36)	14 (33)	9 (32)	0.01
Prä-IS mRS 0³	221(93.6)	138 (94.5)	83 (92)	38 (88)	25 (89)	0.03
Vorerkrankungen						
Hypertension³	117 (49.6)	73 (50.0)	44 (49)	32 (74)	19 (68)	0.15
Nikotinabusus³	56 (23.7)	37 (25.3)	19 (21)	4 (9)	5 (18)	0.25
Hyperlipidämie³	62 (26.3)	37 (25.3)	25 (28)	13 (30)	6 (21)	0.20
Adipositas³	26 (11.0)	17 (11.6)	9 (10)	5 (12)	2 (7)	0.15
Diabetes³	26 (11.0)	9 (6.2)	17 (19)	4 (9)	6 (21)	0.34
KHK und/oder Z.n. MI³	15 (6.4)	5 (3.4)	10 (11)	0 (0)	2 (7)	0.39
Z.n. Ischämie oder TIA³	30 (12.7)	18 (12.3)	12 (13)	10 (23)	4 (14)	0.23

KHK = Koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt MTA = alleinige medikamentöse Therapie, TIA = transitorisch ischämische Attacke, IS = ischämischer Schlaganfall, mRS = modified Rankin Scale score, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ²Bereich, ³Anzahl (%)

Bei den Patienten > 60 Jahre, die medikamentös therapiert wurden zeigte sich in der zerebralen Bildgebung häufiger die Beteiligung von multiplen Gebieten als bei den Patienten > 60 Jahre, die einen PFO-Verschluss erhalten haben (5 % vs. 14 %, SMD = 0.33).

Tabelle 19: Vergleich Ausgangsmerkmale - Zerebrale Bildgebung bei Patienten > 60 Jahre mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie

	Alle TOAST 5b (N = 236)	PFO-Verschluss (n = 146)	MTA (n = 90)	PFO-Verschluss > 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 43)	MTA > 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 28)	SMD
Akute ischämische Läsionen in multiplen Gebieten³	15 (6.4)	7 (4.8)	8 (9)	2 (5)	4 (14)	0.33

MTA = alleinige medikamentöse Therapie, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

³Anzahl (%)

Ein Hochrisiko-PFO wird definiert durch einen großen Rechts-Links-Shunt und das Vorhandensein eines ASAs. Somit erklärt sich der insgesamt höhere Anteil in dieser Gruppe im Vergleich zu allen Patienten mit TOAST 5b. 74 % der Patient mit PFO-Verschluss und 68 % der Patienten, die medikamentös therapiert wurden, hatten einen großen Shunt in der Echokardiographie. Ein ASA konnte häufiger bei Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie als bei Patienten mit PFO-Verschluss beobachtet werden (65 % vs. 75 %, SMD = 0.22).

Tabelle 20: Vergleich Ausgangsmerkmale - Echokardiographie bei Patienten > 60 Jahre mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie

	Alle TOAST 5b (N = 236)	PFO- Verschluss (n = 146)	MTA (n = 90)	PFO- Verschluss > 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 43)	MTA > 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 28)	SMD
Kleiner Shunt³	28 (11.9)	10 (6.8)	18 (20)	2 (5)	1 (4)	0.18
Moderater Shunt³	65 (27.5)	32 (21.9)	33 (37)	9 (21)	8 (29)	
Großer Shunt³	143 (60.6)	104 (71.2)	39 (43)	32 (74)	19 (68)	
ASA³	99 (41.9)	75 (51.4)	24 (27)	28 (65)	21 (75)	0.22
LVEF⁴	59.2 ± 3.6	59.3 ± 3.7	59.1 ± 3.3	58.7 ± 4.9	57.7±5.0	0.21

ASA = atriales Septumaneurysma, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MTA = alleinige medikamentöse Therapie, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ³Anzahl (%), ⁴Mittelwert ± Standardabweichung

Bei den Patienten > 60 Jahre mit Hochrisiko-PFO und interventionellem PFO-Verschluss bzw. konservativer medikamentöser Therapie war die Häufigkeit und Art der Indexereignisse sehr ähnlich. Patienten > 60 Jahre mit PFO-Verschluss stellten sich zu 74 % mit einer zerebralen Ischämie und zu 26 % mit einer TIA in unserer Stroke Unit vor. Wobei die Patienten, die eine alleinige medikamentöse Therapie erhalten haben, zu 82 % an einer zerebralen Ischämie und zu 18 % an einer TIA erkrankten. Erhöhte D-Dimere zeigten sich eher bei Patienten die eine alleinige medikamentöse Therapie erhielten (32 % vs.19 %, SMD = 0.32) (s. Tabelle 21).

Tabelle 21: Vergleich Ausgangsmerkmale - Indexereignis bei Patienten > 60 Jahre mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie

	Alle TOAST 5b (N = 236)	PFO-Verschluss (n = 146)	MTA (n = 90)	PFO-Verschluss > 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 43)	MTA > 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 28)	SMD
zerebrale Ischämie³	187 (79.2)	119 (81.5)	68 (76)	32 (74)	23 (82)	0.19
TIA³	49 (20.8)	27 (18.5)	22 (24)	11 (26)	5 (18)	
NIHSS bei Aufnahme¹	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-4)	2 (0-4)	1 (0-3)	0.02
D-Dimere > 0.5 µg/mL³	47 (19.9)	26 (17.8)	21 (23)	8 (19)	9 (32)	0.32
Tiefe Venenthrombose³	12 (5.1)	7 (4.8)	5 (6)	3 (7)	1 (4)	0.15
RoPE score¹	5 (4-7)	6 (4-7)	5 (3-6)	4 (3-5)	3 (3-4)	0.30

TIA = transitorisch ischämische Attacke, MTA = alleinige medikamentöse Therapie, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale score, RoPE = Risk of Paradoxical Embolism, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ³Anzahl (%)

Die Rezidivrate des ischämischen Schlaganfalls lag bei Patienten > 60 Jahre, Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss bei 7.0 % (95 % CI 0.0-16.4) im Vergleich zu 4 % (95 % CI 0.0-12.0) bei Hochrisiko-PFO Patienten > 60 Jahre, die medikamentös therapiert wurden (RR 1.95, 95 % CI 0.21-17.85) (s. Tabelle 22). Interessanterweise wurden alle rezidivierenden Schlaganfälle erneut als TOAST 5b klassifiziert. In Abbildung 2 werden die kumulativen Rezidivraten des ischämischen Schlaganfalls oder der intrakraniellen Blutungen bei Patienten über 60 Jahren und Hochrisiko-PFO mittels einer Kaplan-Meier Kurve dargestellt. In der Gruppe, der Patienten, die einen PFO-Verschluss erhielten, erkrankten in einem Zeitraum von 48 Monaten Nachbeobachtungszeit insgesamt 3 Patienten (7 %) an einer erneuten zerebralen Ischämie, wohingegen bei den Patienten, die medikamentös therapiert wurden, ein Patient (4 %) im selben Zeitraum erkrankte. Die Rezidive traten in den ersten zwei Jahren nach Indexereignis ein.

Die Rate der Endpunkte, die nicht mit dem PFO zusammenhängen, d. h. alle Ereignisse außer ischämischem Schlaganfall, TIA, systemischer Embolie und damit verbundenem

Tod, betrug 7 % (95 % CI 0.0-15.6) bei Hochrisiko-PFO-Patienten > 60 Jahre, die sich einem PFO-Verschluss unterzogen, und 18 % (95 % CI 4.6-32.3) bei Hochrisiko-PFO-Patienten > 60 Jahre die eine alleinige medikamentöse Therapie erhielten (RR 0.49, 95 % CI 0.12-2.02).

Eine rezidivierende TIA konnte in dieser Vergleichsgruppe nur bei drei (7 %) Patienten mit PFO-Verschluss und keinem Patienten mit konservativer Therapie beobachtet werden (RR 95 % CI 4.61 (0.24-86.05)).

In der Nachbeobachtung konnten keine intrakraniellen Blutungen, systemische Embolien, große Blutungen oder klinisch relevante Blutungen festgestellt werden.

Tabelle 22: Vergleich der Endpunkte bei Patienten > 60 Jahre mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie

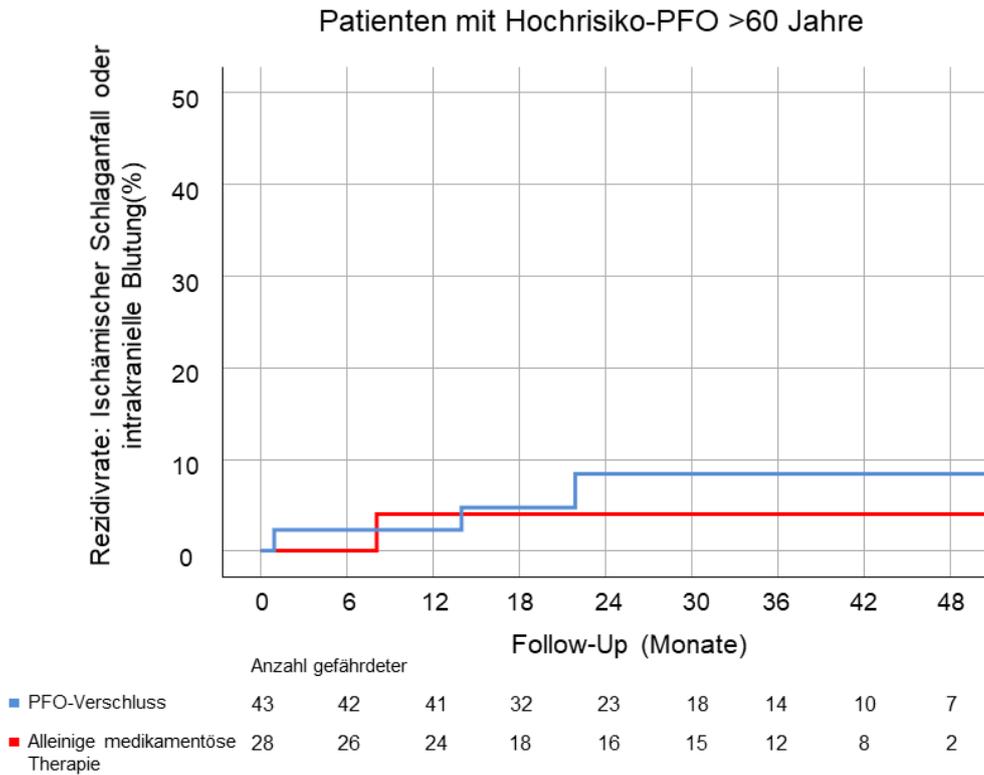
	Alle TOAST 5b (N = 236)	PFO-Verschluss (n = 146)	MTA (n = 90)	PFO-Verschluss > 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 43)	MTA > 60 Jahre + Hochrisiko PFO (n = 28)	RR (95 % Konfidenzintervall)
zerebrale Ischämie²	7 (3.0)	6 (4.1)	1 (1)	3 (7)	1 (4)	1.95 (0.21-17.85) [§]
Intrakranielle Hämorrhagie²	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
TIA²	6 (2.5)	6 (4.1)	0 (0)	3 (7)	0 (0)	4.61 (0.25-86.05) [§]
Systemische Embolie²	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Myokardinfarkt²	3 (1.3)	2 (1.4)	1 (1)	1 (2)	1 (4)	0.65 (0.04-9.99) [§]
Tod anderer Ätiologie²	10 (4.2)	2 (1.4)	8 (9)	1 (2)	4 (14)	0.16 (0.02-1.38) [§]
Neu aufgetretenes VHF²	1 (0.4)	1 (0.7)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1.98 (0.08-46.89) [§]
Große Blutungen²	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Große oder klinisch relevante kleine Blutungen²	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
PFO-unabhängige Endpunkte	14 (5.9)	5 (3.4)	9 (10)	3 (7)	5 (18)	0.49 (0.12-2.02) [§]
mRS in der Nachsorge 0 oder 1¹	198 (83.9)	129 (88.4)	69 (77)	33 (77)	19 (68)	0.72 (0.34-1.55) [§]
						SMD
Nachsorgedauer (Tage)³	1016±479	1013±471	1021±494	899±455	878±474	0.05

TIA = transitorisch ischämische Attacke, MTA = alleinige medikamentöse Therapie, mRS = modified Rankin Scale score, VHF = Vorhofflimmern, RR = Relatives Risiko, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ²Anzahl (%), ³Mittelwert ± Standardabweichung

[§]zu jeder Gruppe wurde 0.5 hinzugefügt, wenn es in einer Gruppe keine Ereignisse gab

Abbildung 2: Rezidivrate des Ischämischen Schlaganfalls und der intrakraniellen Blutung bei Patienten > 60 Jahre mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss vs. alleinige medikamentöse Therapie [85]



Kumulative Ereignisraten des primären Endpunkts, d.h. rezidivierender ischämischer Schlaganfall oder intrakranielle Blutungen, bei Hochrisiko-Patienten mit persistierendem Foramen ovale (PFO) über 60 Jahren, die durch einen PFO-Verschluss therapiert wurden oder eine alleinige medikamentöse Therapie erhielten.

3.6. Vergleich von Patienten mit Hochrisiko-PFO und Niedrigrisiko-PFO

Beim Vergleich der Ausgangscharakteristika der 194 Hochrisiko-PFO Patienten mit den 42 Niedrigrisiko-PFO Patienten, zeigte sich bei den Patienten mit Niedrigrisiko-PFO eine höhere Rate von KHK und vorherigen Myokardinfarkten (19 % vs. 3.6 %, SMD = 0.05). Auch Diabetes mellitus (21.4 % vs. 8.8 %, SMD = 0.36) und Hyperlipidämie (38.1 % vs. 23.7 %, SMD = 0.32) konnten in der Gruppe mit Niedrigrisiko-PFO häufiger beobachtet werden (s. Tabelle 23). Die Patienten in der Gruppe mit Niedrigrisiko-PFO waren zudem älter (Median 64 (IQR 52-73) vs. 55 (46-65), SMD = 0.48). Folglich hatten diese Patienten einen niedrigeren RoPE-Score (Median 5 (IQR 4-7) vs. 5 (IQR 3-6), SMD = 0.52).

Tabelle 23: Vergleich Ausgangsmerkmale - Patienten mit Hochrisiko-PFO und Niedrigrisiko-PFO

	Alle TOAST 5b (N = 236)	Hochrisiko mit und ohne PFO-Verschluss n =194	Niedrigrisiko ohne PFO-Verschluss n = 42	SMD
Alter, Jahre¹	58 (47–66) 18-88	55 (46-65) 18-88	64 (52-73) 33-86	0.48
Geschlecht, weiblich³	91 (38.6)	77 (39.7)	14 (33.3)	0.13
Prä-IS mRS 0³	221(93.6)	183 (94.3)	38 (90.5)	0.15
Vorerkrankungen				
Hypertension³	117 (49.6)	96 (49.5)	21 (50)	0.01
Nikotinabusus³	56 (23.7)	47 (24.2)	9 (21.4)	0.07
Hyperlipidämie³	62 (26.3)	46 (23.7)	16 (38.1)	0.32
Adipositas³	26 (11.0)	20 (10.3)	6 (14.3)	0.12
Diabetes³	26 (11.0)	17 (8.8)	9 (21.4)	0.36
KHK und/oder Z.n. MI³	15 (6.4)	7 (3.6)	8 (19)	0.50
Z.n. Ischämie oder TIA³	30 (12.7)	24 (12.4)	6 (14.3)	0.06

KHK = Koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt, TIA = transitorisch ischämische Attacke, IS = ischämischer Schlaganfall, mRS = modified Rankin Scale score, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ²Bereich, ³Anzahl (%)

Auch beim Vergleich der betroffenen Gebiete in der zerebralen Bildgebung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gruppe der Patienten mit Hochrisiko- und Niedrigrisiko-PFO. Bei zwölf (6.2 %) Patienten mit Hochrisiko-PFO konnten Läsionen in multiplen Gebieten festgestellt werden. Wohingegen bei Patienten mit Niedrigrisiko PFO bei drei (7.1 %) Patienten multiple Gebiete betroffen waren (s. Tabelle 24).

Tabelle 24: Vergleich Ausgangsmerkmale - Zerebrale Bildgebung bei Patienten mit Hochrisiko- und Niedrigrisiko-PFO

	Alle TOAST 5b (N = 236)	Hochrisiko mit und ohne PFO-Verschluss n = 194	Niedrigrisiko ohne PFO-Verschluss n = 42	SMD
Akute ischämische Läsionen in multiplen Gebieten³	15 (6.4)	12 (6.2)	3 (7.1)	0.04

SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

³Anzahl (%)

Durch Tabelle 25 wird aufgezeigt wie ein PFO mit geringem bzw. hohem Risiko definiert wird. PFO mit geringem Risiko weisen einen kleinen bis moderaten Shunt und kein ASA auf (0 % vs. 51.0 %, SMD = 1.44).

Tabelle 25: Vergleich Ausgangsmerkmale - Echokardiographie bei Patienten mit Hochrisiko- und Niedrigrisiko-PFO

	Alle TOAST 5b (N = 236)	Hochrisiko mit und ohne PFO- Verschluss n = 194	Niedrigrisiko ohne PFO-Verschluss n = 42	SMD
Kleiner shunt³	28 (11.9)	28 (14.4)	17 (40.5)	2.42
Moderater shunt³	65 (27.5)	65 (33.5)	25 (59.5)	
Großer shunt³	143 (60.6)	143 (73.7)	0 (0)	
ASA³	99 (41.9)	99 (51.0)	0 (0)	1.44
LVEF⁴	59.2 ± 3.6	59 ± 3.8	60 ± 2.3	0.17

ASA = atriales Septumaneurysma, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ³Anzahl (%), ⁴Mittelwert ± Standardabweichung

Eine zerebrale Ischämie als Indexereignis konnte häufiger bei Patienten mit Hochrisiko-PFO beobachtet werden (96.4 % vs. 71.4 %, SMD = 0.22), wobei eine TIA im Vergleich

gering häufiger bei Niedrigrisiko-PFO Patienten auftrat (25.3 % vs. 28.6 %) (s. Tabelle 26). Eine TBVT wurde eher bei Patienten mit Niedrigrisiko-PFO nachgewiesen (4.8 % vs. 0.5 %, SMD = 0.02). Niedrigrisiko-PFO Patienten hatten bei der Aufnahme zudem einen höheren NIHSS-Score (Median 1 (0-3) vs. 2 (0-5), SMD = 0.23).

Tabelle 26: Vergleich Ausgangsmerkmale – Indexereignis bei Patienten mit Hochrisiko- und Niedrigrisiko-PFO

	Alle TOAST 5b (N = 236)	Hochrisiko mit und ohne PFO-Verschluss n = 194	Niedrigrisiko ohne PFO-Verschluss n = 42	SMD
cerebrale Ischämie³	187 (79.2)	187 (96.4)	30 (71.4)	0.22
TIA³	49 (20.8)	49 (25.3)	12 (28.6)	
NIHSS bei Aufnahme¹	1 (0-4)	1 (0-3)	2 (0-5)	0.23
D-Dimere > 0.5 µg/mL³	47 (19.9)	47 (24.2)	10 (24.2)	0.12
Tiefe Venenthrombose³	12 (5.1)	1 (0.5)	2 (4.8)	0.02
RoPE score¹	5 (4-7)	5 (4-7)	5 (3-6)	0.52

TIA = transitorisch ischämische Attacke, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale score, RoPE = Risk of Paradoxical Embolism, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ³Anzahl (%)

Alle 42 Niedrigrisiko-PFO Patienten erhielten eine alleinige medikamentöse Therapie und keiner erkrankte an einem erneuten ischämischen Schlaganfall (3.6% vs. 0%, RR 0.03, 95 % CI 0.02-5.19). Von den acht Patienten die mit einer oralen Antikoagulation therapiert wurden, hatten fünf eine TBVT oder LAE oder es bestand der Verdacht auf eine Hyperkoagulabilität und drei Patienten wiesen einen hohen RoPE-Score auf. Die übrigen Patienten erhielten eine Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern. Die Rate der Endpunkte, die nicht mit dem PFO zusammenhängen war 9.5 % (95 % CI 2.2-19.6) bei Niedrigrisiko-PFO Patienten und 5.2 % (95 % CI 2.5-8.7) bei Hochrisiko-Patienten (RR 2.05, 95 % CI 0.66-6.35). Niedrigrisiko-PFO Patienten erreichten während der Nachsorge seltener einen mRS von 0 oder 1 (86.6% vs. 75%, RR 2.13, 95 % CI 1.17-3.87).

Sieben Patienten mit Hochrisiko-PFO hatten in der Zeit der Nachsorge eine erneute zerebrale Ischämie (3.6 % vs. 0 %, RR 0.30, 95 % CI 0.02-5.19) und sechs Patienten eine

erneute TIA (3.1 % vs. 0 %, RR 0.35, 95 % CI 0.02-6.08). Ein Myokardinfarkt zeigte sich bei drei Patienten (1.5 % vs. 0 %, RR 0.65, 95%CI 0.03-12.31)) mit Hochrisiko-PFO.

Während der gesamten Nachbeobachtungszeit konnten keine intrakraniellen Blutungen, systemischen Embolien, großen Blutungen oder klinisch relevante Blutungen festgestellt werden.

Insgesamt starben zehn Patienten während der Nachbeobachtungszeit von 1016 ± 479 Tagen. Davon starben sechs Patienten aus der Gruppe mit Hochrisiko-PFO und vier Patienten mit Niedrigrisiko-PFO (3.1 % vs. 9.5 %, RR3.08, 95 % CI 0.91-10-43). Drei dieser Patienten starben aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung.

Zwei Patienten, die eine alleinige medikamentöse Therapie erhielten (einer mit Hochrisiko- und einer mit Niedrigrisiko-PFO) konnten nicht weiterverfolgt werden, da nach der Entlassung keine Informationen verfügbar waren (s. Abbildung 1).

Tabelle 27: Vergleich der Endpunkte bei Patienten mit risikoreichem PFO und PFO mit geringem Risiko

	Alle TOAST 5b (N = 236)	Hochrisiko mit und ohne PFO-Verschluss n = 194	Niedrigrisiko ohne PFO-Verschluss n = 42	RR (95 % - Konfidenzintervall)
zerebrale Ischämie²	7 (3.0)	7 (3.6)	0 (0.0)	0.30 (0.02-5.19) [§]
Intrakranielle Hämorrhagie²	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	n/a
TIA²	6 (2.5)	6 (3.1)	0 (0.0)	0.35 (0.02-6.08) [§]
Systemische Embolie²	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Myokardinfarkt²	3 (1.3)	3 (1.5)	0 (0.0)	0.65 (0.03-12.31) [§]
Tod anderer Ätiologie²	10 (4.2)	6 (3.1)	4 (9.5)	3.08 (0.91-10.43)
Neu aufgetretenes VHF²	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	1.51 (0.06-36.48) [§]
Große Blutungen²	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	n/a
Große oder klinisch relevante kleine Blutungen²	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	n/a
PFO-unabhängige Endpunkte²	14 (5.9)	10 (5.2)	4 (9.5)	2.05 (0.66-6.35)
mRS in der Nachsorge 0 oder 1²	198 (83.9)	168 (86.6)	30 (75)	2.13 (1.17-3.87)
				SMD
Nachsorgedauer (Tage)³	1016 ± 479	1004 ± 469	1072 ± 523	0.14

TIA = transitorisch ischämische Attacke, mRS = modified Rankin Scale score, VHF = Vorhofflimmern, RR = Relatives Risiko, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz, n/a = nicht auswertbar

¹Median (Interquartilbereich), ²Anzahl (%), ³Mittelwert ± Standardabweichung

[§]zu jeder Gruppe wurde 0.5 hinzugefügt, wenn es in einer Gruppe keine Ereignisse gab

3.7. Vergleich von Crossover- vs. Nicht-Crossover-Patienten \leq 70 Jahre und Hochrisiko-PFO

Im Vergleich zu den 129 Hochrisiko-PFO-Patienten \leq 70 Jahre, die mit einem PFO-Verschluss nach SOP behandelt wurden (Nicht-Crossover), waren die 28 Crossover-Patienten, die stattdessen eine konservativ medikamentöse Therapie erhielten, älter (Median 55 Jahre (IQR 44-62) vs. 51 Jahre (IQR 43-59), SMD = 0.34). Der mRS-Wert vor dem Schlaganfall lag bei allen Crossover-Patienten bei 0, wohingegen der Wert nur bei 95.3 % der Nicht-Crossover-Patienten erreicht werden konnte (SMD = 0.31). Im Vergleich konnte bei den Nicht-Crossover-Patienten häufiger eine aHT (29 % vs. 46.5 %, SMD = 0.38), ein Nikotinabusus (25 % vs. 27.1 %, SMD = 0.05), eine Hyperlipidämie (11 % vs. 26.4 %, SMD = 0.41) und Adipositas (11.6 % vs. 7 %, SMD = 0.15) festgestellt werden. Auch eine KHK und/oder ein Z.n. Myokardinfarkt (0 % vs. 3.9 %, SMD = 0.28), sowie eine zerebrale Ischämie oder TIA (7 % vs. 11.6 %, SMD = 0.15) konnte bei den Nicht-Crossover-Patienten gehäuft erfasst werden. Nur ein Diabetes zeigte sich bei den Crossover-Patienten häufiger (11 % vs. 6.2 %, SMD = 0.16).

Damit ist auffallend, dass die Crossover-Patienten einen niedrigeren mRS-Wert vor dem Schlaganfall und insgesamt weniger vaskuläre Risikofaktoren hatten. In Zusammenschau aller klinischen Parameter resultiert hieraus ein ähnlicher RoPE-Score (Median 6 (IQR 5-7) vs. 6 (IQR 5-7), SMD = 0.09).

Tabelle 28: Vergleich Ausgangsmerkmale – Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und ≤ 70 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO ≤ 70 Jahre und MTA n = 28	Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO ≤ 70 Jahre und PFO-Verschluss n = 129	SMD
Alter, Jahre¹	58 (47–66) 18-88	55 (44-62) 33-70	51 (43-59) 18-70	0.34
Geschlecht, weiblich³	91 (38.6)	12 (43)	51 (39.5)	0.07
Prä-IS mRS 0³	221(93.6)	28 (100)	123 (95.3)	0.31
Vorerkrankungen				
Hypertension³	117 (49.6)	8 (29)	60 (46.5)	0.38
Nikotinabusus³	56 (23.7)	7 (25)	35 (27.1)	0.05
Hyperlipidämie³	62 (26.3)	3 (11)	34 (26.4)	0.41
Adipositas³	26 (11.0)	2 (7)	15 (11.6)	0.15
Diabetes³	26 (11.0)	3 (11)	8 (6.2)	0.16
KHK und/oder Z.n. MI³	15 (6.4)	0 (0)	5 (3.9)	0.28
Z.n. Ischämie oder TIA³	30 (12.7)	2 (7)	15 (11.6)	0.15

KHK = Koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt, TIA = transitorisch ischämische Attacke, IS = ischämischer Schlaganfall, mRS = modified Rankin Scale score, MTA = alleinige medikamentöse Therapie, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ²Bereich, ³Anzahl (%)

In der zerebralen Bildgebung waren sowohl bei Crossover- als auch bei Nicht-Crossover-Patienten ähnlich häufig multiple Gebiete von der Ischämie betroffen (4 % vs. 3.9 %, SMD = 0.02).

Tabelle 29: Vergleich Ausgangsmerkmale – Zerebrale Bildgebung bei Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und ≤ 70 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO ≤ 70 Jahre und MTA n = 28	Nicht-Crossover- Patienten mit Hochrisiko-PFO ≤ 70 Jahre und PFO-Verschluss n = 129	SMD
Akute ischämische Läsionen in multiplen Gebieten³	15 (6.4)	1 (4)	5 (3.9)	0.02

MTA = alleinige medikamentöse Therapie, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

³Anzahl (%)

Große Shunts konnten vermehrt bei den Crossover-Patienten (93 % vs. 71.3 %, SMD = 0.62) und ASA seltener beobachtet werden (32 % vs. 49.6 %, SMD = 0.36).

Tabelle 30: Vergleich Ausgangsmerkmale - Echokardiographie bei Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und ≤ 70 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	Crossover- Patienten mit Hochrisiko-PFO ≤ 70 Jahre und MTA n = 28	Nicht-Crossover- Patienten mit Hochrisiko-PFO ≤ 70 Jahre und PFO-Verschluss n = 129	SMD
Kleiner shunt³	28 (11.9)	0 (0)	10 (7.8)	0.62
Moderater shunt³	65 (27.5)	2 (7)	27 (20.9)	
Großer shunt³	143 (60.6)	26 (93)	92 (71.3)	
ASA³	99 (41.9)	9 (32)	64 (49.6)	0.36
LVEF⁴	59.2 ± 3.6	59.8 ± 0.9	59.3 ± 3.4	0.21

ASA = atriales Septumaneurysma, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MTA = alleinige medikamentöse Therapie, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ³Anzahl (%), ⁴Mittelwert ± Standardabweichung

Crossover-Patienten hatten häufiger eine TIA (29 % vs. 18.6 %), als einen IS (71 %, vs. 81.4 %, SMD = 0.24) als qualifizierendes Ereignis und einen niedrigeren NIHSS bei der Aufnahme (Median 1 (IQR 0-2) vs. 1 (IQR 0-3), SMD = 0.41).

17 (61 %) Crossover-Patienten entschieden sich gegen einen PFO-Verschluss, während die behandelnden Ärzte bei elf (39 %) keinen PFO-Verschluss empfahlen. Fünf der

letztgenannten Patienten benötigten eine Antikoagulation aufgrund einer tiefen Venenthrombose oder eines Verdachts auf Hyperkoagulabilität, und bei den übrigen sechs Patienten wurde eine andere, noch unbestimmte Emboliequelle als PFO vermutet (z. B. eine große, aber nicht-stenotische Atherosklerose in den großen Arterien), die der Index-IS/TIA zugrunde lag. Die Hälfte der Crossover-Patienten wurde mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt, die andere Hälfte erhielt eine Antikoagulation.

Tabelle 31: Vergleich Ausgangsmerkmale – Indexereignis bei Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und ≤ 70 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO ≤70 Jahre und MTA n = 28	Nicht-Crossover- Patienten mit Hochrisiko-PFO ≤70 Jahre und PFO-Verschluss n = 129	SMD
zerebrale Ischämie³	187 (79.2)	20 (71)	105 (81.4)	0.24
TIA³	49 (20.8)	8 (29)	24 (18.6)	
NIHSS bei Aufnahme¹	1 (0-4)	1 (0-2)	1 (0-3)	0.41
D-Dimere > 0.5 µg/mL³	47 (19.9)	5 (18)	22 (17.1)	0.02
Tiefe Venenthrombose³	12 (5.1)	2 (7)	5 (3.9)	0.14
RoPE score¹	5 (4–7)	6 (5-7)	6 (5-7)	0.09

TIA = transitorisch ischämische Attacke, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale score, RoPE = Risk of Paradoxical Embolism, MTA = alleinige medikamentöse Therapie, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ³Anzahl (%)

Bemerkenswerterweise wurden bei den 28 Crossover-Patienten keine klinischen Ereignisse im Follow-Up beobachtet (s. Tabelle 32), wohingegen in der Nicht-Crossover-Gruppe mit PFO-Verschluss bei drei Patienten ein erneuter Schlaganfall (0 % vs. 2.3 %, RR 0.64, 95 % CI 0.03-12.06) und bei fünf Patienten eine TIA auftrat (0 % vs. 3.9 %, RR 0.41, 95 % CI 0.02-7.17). Aus dieser Gruppe erlitt ein Patient einen Myokardinfarkt (0 % vs. 0.8 %, RR 1.49, 95 % CI 0.06-35.76) und ein Patient verstarb an einer anderen Ursache als Schlaganfall (0 % vs. 0.8 %, RR 1.49, 95 % CI 0.06-35.76).

Tabelle 32: Vergleich der Endpunkte bei Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und ≤ 70 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO ≤ 70 Jahre und MTA n = 28	Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO ≤ 70 Jahre und PFO-Verschluss n = 129	RR (95 % - Konfidenzintervall)
zerebrale Ischämie²	7 (3.0)	0 (0)	3 (2.3)	0.64 (0.03-12.06) [§]
Intrakranielle Hämorrhagie²	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)	n/a
TIA²	6 (2.5)	0 (0)	5 (3.9)	0.41 (0.02-7.17) [§]
Systemische Embolie²	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)	n/a
Myokardinfarkt²	3 (1.3)	0 (0)	1 (0.8)	1.49 (0.06-35.76) [§]
Tod anderer Ätiologie²	10 (4.2)	0 (0)	1 (0.8)	1.49 (0.06-35.76) [§]
Neu aufgetretenes VHF²	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	n/a
Große Blutungen²	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)	n/a
Große oder klinisch relevante kleine Blutungen²	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)	n/a
PFO-unabhängige Endpunkte²	14 (5.9)	0 (0)	2 (1.6)	0.90 (0.04-18.18) [§]
mRS in der Nachsorge 0 oder 1²	198 (83.9)	28 (100)	117 (90.7)	0.18 (0.01-2.94) [§]
				SMD
Nachsorgedauer (Tage)³	1016 ± 479	1104 ± 429	1034 ± 463	0.16

TIA = transitorisch ischämische Attacke, mRS = modified Rankin Scale score, VHF = Vorhofflimmern, RR = Relatives Risiko, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz, n/a = nicht auswertbar

¹Median (Interquartilbereich), ²Anzahl (%), ³Mittelwert ± Standardabweichung

[§] zu jeder Gruppe wurde 0.5 hinzugefügt, wenn es in einer Gruppe keine Ereignisse gab

3.8. Vergleich von Crossover- vs. Nicht-Crossover-Patienten > 70Jahre und Hochrisiko-PFO

Im Vergleich zu den 20 Hochrisiko-PFO-Patienten > 70 Jahre, die eine alleinige medikamentöse Therapie nach SOP erhielten (Nicht-Crossover), waren die 17 Crossover-Patienten, die sich stattdessen einem PFO-Verschluss unterzogen, jünger (Median 74 (IQR 71-76) vs. 78 (IQR 74-81), SMD = 0.97).

Mit Ausnahme von Adipositas (12 % vs. 5 %, SMD = 0.25) waren die vaskulären Risikofaktoren in der Gruppe der Crossover-Patienten entweder ähnlich oder weniger häufig. Die Nicht-Crossover-Patienten hatten häufiger eine Hyperlipidämie (30 % vs. 18 %, SMD = 0.29), einen Diabetes (25 % vs. 6 %, SMD = 0.55) und in der Vorgeschichte eine KHK oder einen Myokardinfarkt (10 % vs. 0 %, SMD = 0.47). Eine arterielle Hypertonie (76 % vs. 75 %, SMD = 0.03), ein Nikotinabusus (12 % vs. 15 %, SMD = 0.10) oder ein vorheriger ischämischer Schlaganfall oder TIA (18 % vs. 20 %, SMD = 0.06) waren in beiden Gruppen ähnlich häufig (s. Tabelle 33).

Tabelle 33: Vergleich Ausgangsmerkmale – Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und > 70 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	Crossover- Patienten mit Hochrisiko-PFO > 70 Jahre und PFO- Verschluss n = 17	Nicht-Crossover- Patienten mit Hochrisiko-PFO > 70 Jahre und MTA n = 20	SMD
Alter, Jahre¹	58 (47– 66) 18-88	74 (71-76) 71-82	78 (74-81) 72-88	0.97
Geschlecht, weiblich³	91 (38.6)	8 (47)	6 (30)	0.36
Prä-IS mRS 0³	221(93.6)	15 (88.2)	17 (85)	0.10
Vorerkrankungen				
Hypertension³	117 (49.6)	13 (76)	15 (75)	0.03
Nikotinabusus³	56 (23.7)	2 (12)	3 (15)	0.10
Hyperlipidämie³	62 (26.3)	3 (18)	6 (30)	0.29
Adipositas³	26 (11.0)	2 (12)	1 (5)	0.25
Diabetes³	26 (11.0)	1 (6)	5 (25)	0.55
KHK und/oder Z.n. MI³	15 (6.4)	0 (0)	2 (10)	0.47
Z.n. Ischämie oder TIA³	30 (12.7)	3 (18)	4 (20)	0.06

KHK = Koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt, TIA = transitorisch ischämische Attacke, IS = ischämischer Schlaganfall, mRS = modified Rankin Scale score, MTA = alleinige medikamentöse Therapie, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ²Bereich, ³Anzahl (%)

In der Mehrzahl zeigten sich bei Nicht-Crossover-Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie in der zerebralen Bildgebung ischämische Läsionen in multiplen Gebieten (20 % vs. 12 %, SMD = 0.23).

Tabelle 34: Vergleich Ausgangsmerkmale – Zerebrale Bildgebung bei Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und > 70 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO >70 Jahre und PFO- Verschluss n = 17	Nicht-Crossover- Patienten mit Hochrisiko-PFO >70 Jahre und MTA n = 20	SMD
Akute ischämische Läsionen in multiplen Gebieten³	15 (6.4)	2 (12)	4 (20)	0.23

MTA = alleinige medikamentöse Therapie, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

³Anzahl (%)

In der Echokardiographie konnte überwiegend bei Crossover-Patienten größere Shunts beobachtet werden (71 % vs. 65 %, SMD = 0.33) und in beiden Gruppen zeigte sich in 65 % ein ASA (SMD = 0.23).

Tabelle 35: Vergleich Ausgangsmerkmale - Echokardiographie bei Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und > 70 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	Crossover- Patienten mit Hochrisiko-PFO > 70 Jahre und PFO-Verschluss n = 17	Nicht-Crossover- Patienten mit Hochrisiko-PFO > 70 Jahre und MTA n = 20	SMD
Kleiner shunt³	28 (11.9)	0 (0)	1 (5)	0.33
Moderater shunt³	65 (27.5)	5 (29)	6 (30)	
Großer shunt³	143 (60.6)	12 (71)	13 (65)	
ASA³	99 (41.9)	11 (65)	15 (65)	0.23
LVEF⁴	59.2 ± 3.6	58.8 ± 5.7	57.0 ± 5.7	0.32

ASA = atriales Septumaneurysma, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MTA = alleinige medikamentöse Therapie, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ³Anzahl (%), ⁴Mittelwert ± Standardabweichung

Beim Vergleich der Gruppen konnte bei den Nicht-Crossover-Patienten ein vermehrtes Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls als qualifizierendes Ereignis beobachtet werden (90 % vs. 32 %, SMD = 0.22). Eine TIA wurde häufiger bei den Crossover-Patienten als Indexereignis dokumentiert (18 % vs. 10 %) und ihr NIHSS bei Aufnahme

war höher als der, der Nicht-Crossover-Patienten (Median 2 (IQR 0-4) vs. 1 (IQR 0-5), SMD = 0.03).

Sieben (41 %) Crossover-Patienten bestanden auf einem PFO-Verschluss. In zehn (59 %) Fällen empfahlen die behandelnden Ärzte den PFO-Verschluss gegenüber einer Antikoagulation; fünf Crossover-Patienten galten als biologisch jünger, drei hatten ein hohes Blutungsrisiko und zwei eine Begleiterkrankung, die eine langfristige Thrombozytenaggregationshemmung erforderte.

Tabelle 36: Vergleich Ausgangsmerkmale – Indexereignis bei Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und > 70 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO > 70 Jahre und PFO- Verschluss n = 17	Nicht-Crossover- Patienten mit Hochrisiko-PFO > 70 Jahre und MTA n = 20	SMD
cerebrale Ischämie ³	187 (79.2)	14 (32)	18 (90)	0.22
TIA ³	49 (20.8)	3 (18)	2 (10)	
NIHSS bei Aufnahme ¹	1 (0-4)	2 (0-4)	1 (0-5)	0.03
D-Dimere > 0.5 µg/mL ³	47 (19.9)	4 (24)	6 (30)	0.15
Tiefe Venenthrombose ³	12 (5.1)	2 (12)	1 (5)	0.25
RoPE score ¹	5 (4–7)	3 (3-4), 3-5	3 (3-4), 1-5	0.42

TIA = transitorisch ischämische Attacke, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale score, RoPE = Risk of Paradoxical Embolism, MTA = alleinige medikamentöse Therapie, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

¹Median (Interquartilbereich), ³Anzahl (%)

In der Gruppe der Crossover-Patienten > 70 Jahre mit PFO-Verschluss konnte häufiger ein Schlaganfallrezidiv (18 % vs. 5 %, RR 3.53, 95 % CI 0.40-30.88) und eine TIA (6 % vs. 0 %, RR 3.50, 95 % CI 0.15-80-71) beobachtet werden. Vier Patienten (20 %) aus der Nicht-Crossover-Gruppe und ein Patient (6 %) aus der Crossover-Gruppe starben an einer anderen Ursache als Schlaganfall (RR 0.29, 95 % CI 0.04-2.39). Intrakranielle Blutungen, große Blutungen oder klinisch relevante Blutungen, sowie systemische Embolien wurden keine festgestellt.

Tabelle 37: Vergleich der Endpunkte bei Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und > 70 Jahre

	Alle TOAST 5b (N = 236)	Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO > 70 Jahre und PFO-Verschluss n = 17	Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO > 70 Jahre und MTA n = 20	RR (95 % - Konfidenzintervall)
zerebrale Ischämie ²	7 (3.0)	3 (18)	1 (5)	3.53 (0.40-30.88)
Intrakranielle Hämorrhagie ²	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)	n/a
TIA ²	6 (2.5)	1 (6)	0 (0)	3.50 (0.15-80-71) [§]
Systemische Embolie ²	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)	n/a
Myokardinfarkt ²	3 (1.3)	1 (6)	1 (5)	1.176 (0.08-17.42)
Tod anderer Ätiologie ²	10 (4.2)	1 (6)	4 (20)	0.29 (0.04-2.39)
Neu aufgetretenes VHF ²	1 (0.4)	1 (6)	0 (0)	3.50 (0.15-80-71) [§]
Große Blutungen ²	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)	n/a
Große oder klinisch relevante kleine Blutungen ²	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)	n/a
PFO-unabhängige Endpunkte ²	14 (5.9)	3 (18)	5 (25)	0.88 (0.23-3.40)
mRS in der Nachsorge 0 oder 1 ²	198 (83.9)	12 (71)	11 (65)	0.65 (0.27-1.58)
				SMD
Nachsorgedauer (Tage) ³	1016 ± 479	851 ± 513	797 ± 471	0.11

TIA = transitorisch ischämische Attacke, mRS = modified Rankin Scale score, VHF = Vorhofflimmern, RR = Relatives Risiko, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz, n/a = nicht auswertbar

¹Median (Interquartilbereich), ²Anzahl (%), ³Mittelwert ± Standardabweichung, [§]zu jeder Gruppe wurde 0.5 hinzugefügt, wenn es in einer Gruppe keine Ereignisse gab

4. Diskussion

In dieser prospektiv angelegten interventionellen Fallstudie, in die konsekutiv Patienten mit PFO eingeschlossen wurden, welche sich mit einem akuten kryptogenen IS/TIA (TOAST 5b) auf unserer Schlaganfallstation vorstellten, haben wir eine SOP erstellt. Nach dieser SOP wurden die Behandlungsentscheidungen hinsichtlich des interventionellen oder konservativen PFO-Managements getroffen. Bis zum jetzigen Zeitpunkt, wurden insgesamt sechs randomisierte kontrollierte Studien veröffentlicht, welche den Therapieerfolg des interventionellen PFO-Verschlusses zur sekundären Schlaganfallprävention bei Patienten mit kryptogenem IS/TIA untersuchten. Fünf dieser Studien hatten eine obere Altersgrenze von 60 Jahren [63-65, 78-80, 83]. Daten von Patienten über diese Altersgrenze hinaus sind rar. Bei genauerer Betrachtung der Patientenauswahl, der Ausgangscharakteristika und der (Sub-) Gruppeneffekte in den verschiedenen Studien, wird der Nutzen des PFO-Verschlusses, insbesondere in den neueren Studien, für Patienten ≤ 60 Jahre eindeutig nachgewiesen [60, 61, 80]. Dies kann auf den Einschluss von Patienten mit Hochrisiko-PFO zurückgeführt werden. Eine längere Nachbeobachtungszeit erhöht nachweislich den in den Studien festgestellten positiven Effekt des PFO-Verschlusses.

Unsere prospektiv gesammelten Daten aus dem klinischen Alltag von konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit PFO und kryptogenem IS/TIA bestätigen diese Ergebnisse. Dies entspricht unseren Erwartungen, da die Einschlusskriterien für Patienten, die einen PFO-Verschluss erhalten haben, den der neueren Studien ähnelt [60, 61, 80]. Jedoch stellten wir in unserer Studie auch die Indikation zum PFO-Verschluss bei Patienten mit Hochrisiko-PFO über dem 60. Lebensjahr. Dadurch konnten wir die Rezidivrate für IS bei Patienten, die bisher nicht in Studien untersucht wurden, beurteilen – mit Ausnahme der sehr wenigen Patienten, die in die DEFENSE-PFO Studie eingeschlossen wurden [83].

Ärzte sollten darauf achten, die Studienergebnisse nicht einfach für eine ältere Population zu übernehmen: Multimorbidität bei älteren Patienten kann darauf hinweisen, dass für den qualifizierenden oder rezidivierenden IS/TIA konkurrierende, andere als PFO-Ätiologien, zugrunde liegen, die durch eine angemessene alleinige medikamentöse

Therapie besser behandelt werden könnten. Andererseits ist die Wahrscheinlichkeit, dass bei älteren Patienten eine TBVT, LAE oder ein erhöhter rechtskardialer Druck auftritt höher, was ein PFO anfälliger für paradoxe transkardiale Embolien macht.

Ein PFO-Verschluss würde voraussichtlich nur rezidivierende Ereignisse verhindern, die mit einem PFO zusammenhängen. Die jährliche Rezidivrate für einen ischämischen Schlaganfall bei Hochrisiko-PFO Patienten ≤ 60 Jahre, von denen (alle) einen PFO-Verschluss erhielten, betrug in unserer Studie 2.9 %, verglichen mit jährlichen Rezidivraten von 1.5 % in CLOSURE I [79], 0.1 % in PC [78], 0.7 % in RESPECT [63], 0 % in CLOSE [65], 0.9 % in Gore REDUCE [64], 1.2 % in RESPECT ext [80] und 0 % in DEFENSE-PFO [83]. Interessanterweise konnte bei keinem unserer Patienten mit einem rezidivierenden IS eine andere Ursache als das PFO identifiziert werden. Allerdings erlaubt die zu geringe Präzision unserer Schätzwerte keine eindeutige Aussage zur optimalen Behandlung von Hochrisiko-PFO Patienten > 60 Jahre. Aktuell wird als Ursache einer PFO-assoziierten Embolie, entweder eine paradoxe Embolie, die ihren Ursprung im venösen System hat oder ein Embolus, der sich im bzw. am atrialen Septum oder ASA bildet, gesehen. Hier scheint eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern möglicherweise nicht die richtige Wahl zur Verhinderung einer wiederkehrenden Embolie zu sein. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von NAVIGATE ESUS, PICSS und der CLOSE-Studie deutet darauf hin, dass die Antikoagulation im Vergleich zur Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern das Risiko eines Schlaganfallrezidivs bei kryptogenen Schlaganfallpatienten mit PFO um etwa die Hälfte reduzieren könnte [88]. In unserer Studie wurden Hochrisiko-PFO Patienten mit oralen Antikoagulantien, vorzugsweise DOAK, in Abhängigkeit vom Alter behandelt. Die Therapie mit Antikoagulantien erfolgte entweder zum Überbrücken der Zeit bis zum PFO-Verschluss bei Patienten ≤ 70 Jahren oder als lebenslange konservative medikamentöse Therapie bei über 70-jährigen. Bei keinem Patienten mit Niedrigrisiko-PFO erfolgte ein PFO-Verschluss. Nur wenige dieser Patienten (19 %) erhielten eine medikamentöse Therapie mit DOAK, aufgrund eines hohen RoPE-Scores oder einer venösen Thrombose oder Hyperkoagulabilität. Obwohl die Anzahl von Patienten in unserer Studie, die eine orale Antikoagulation oder eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern erhielten,

begrenzt war, zeigt uns die 0 %ige-Rezidivrate für IS/TIA, dass diese Therapie zur Sekundärprävention für die Mehrheit von Patienten mit risikoarmem PFO ausreichend wirksam sein könnte. Zudem wurden in der Nachbeobachtung in keiner der beiden Behandlungsgruppen Blutungsereignisse gemeldet. Die höhere Mortalitätsrate der konservativ medikamentös behandelten Patienten, im Vergleich zu den Patienten, die einen PFO-Verschluss erhielten, stand in keinem Zusammenhang mit dem Schlaganfall und lässt sich auf das höhere Alter und die höhere Gesamtmorbidität zurückführen.

In unserer Studie lag die Erfolgsrate der Okkluder-Implantation bei 99 % und bei 9.6 % zeigte sich ein Residualshunt. Ähnliche Erfolgsraten konnten in früheren Studien beobachtet werden und zeigt die gute Durchführbarkeit der Intervention, auch bei Patienten > 60 Jahre, bei Verwendung moderner Geräte [64, 65, 83]. Zwei unserer Patienten mit einem Residualshunt erkrankten in der Nachbeobachtungszeit an einem IS oder einer TIA.

Bei nur einem Patienten (0.6 %) konnte ein (transientes) periinterventionelles neu aufgetretenes VHF detektiert werden. Während der Nachsorge konnte bei keinem Patienten ein VHF diagnostiziert werden. Bei PC und DEFENSE-PFO konnten vergleichbare Raten von periinterventionellem VHF beobachtet werden, d.h. bei zwei von 204 Patienten und einer von 60 Patienten [78, 83]. Die anderen Studien machten keinen Unterschied zwischen periinterventionellem VHF und neu aufgetretenem VHF während der Nachbeobachtungszeit [63-65, 79, 80]. In früheren Studien zeigte sich bei bis zu 20 % ein neu aufgetretenes VHF nach PFO-Verschluss, das zu der Vermutung führte, dass die Intervention ein VHF induziert [78, 89-91]. Postinterventionelles VHF wurde zudem mit der Art des Okkluders, welches implantiert wurde, assoziiert. Bei Implantation eines STARFlex™ Occluder (NMT Medical, Boston, Massachusetts, USA) wurde häufiger ein periinterventionelles VHF ausgelöst, als bei Implantation eines Amplatzer™ PFO Occluder [78, 79]. Die alleinige Verwendung von Amplatzer™ PFO-Okkludern bei unseren Patienten hat möglicherweise zur geringen Prävalenz des neu auftretenden Vorhofflimmerns beigetragen. Außerdem beruhte die Berichterstattung über das VHF während der Nachbeobachtung auf einem Telefoninterview und nicht auf sich wiederholenden EKG-Aufnahmen. Auf der einen Seite ist das VHF nach PFO-Verschluss in der Regel vorübergehend und die klinische Relevanz bleibt unklar [64, 79]. Auf der

anderen Seite konnte ein paroxysmales VHF bei einer relevanten Anzahl von Patienten mit kryptogenem Schlaganfall festgestellt werden und könnte die eigentliche Ursache für den Index- oder den wiederkehrenden Schlaganfall darstellen [92, 93]. Aufgrund der therapeutischen Bedeutung könnte eine verlängerte Herzrhythmusüberwachung zum Ausschluss eines okkulten Vorhofflimmerns auch bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO beitragen.

5. Limitationen

Die Entscheidung ob ein interventioneller PFO-Verschluss oder eine konservative medikamentöse Therapie erfolgt, war nicht randomisiert. Dennoch sind reale Daten über die Therapieergebnisse von Patienten mit kryptogenem IS/TIA, die sich einem PFO-Verschluss unterziehen oder eine medikamentöse Therapie erhalten haben von großem klinischem Wert, da sie die Ergebnisse der früheren Studien verifizieren können. Des Weiteren ist die Patientenzahl und die damit verbundene Anzahl der Indexereignisse aufgrund der monozentrisch angelegten Studie gering und die Nachbeobachtungszeit relativ kurz. Dies erschwert den Vergleich der Rezidivraten des IS oder der intrakraniellen Blutungen bei Patienten ≤ 60 Jahren mit den weiteren Studien. In den früheren Studien beträgt die Dauer der Nachbeobachtung zwischen zwei Jahren in CLOSURE I und annähernd sechs Jahren in REPECT EXT [79, 80]. Um den Vergleich zu erleichtern, haben wir die jährliche Rezidivrate des ischämischen Schlaganfalls für alle Studien berechnet. Zudem erfolgte das telefonische Interview ohne standardisierten validierten Fragebogen für rezidivierende ischämische Schlaganfälle oder TIA, um festzustellen ob neue Ereignisse aufgetreten waren. Allerdings wurden die Krankenakten aller Patienten, die Ereignisse meldeten, von den behandelnden Krankenhäusern eingeholt.

In unserer Studie wurden für den PFO-Verschluss ausschließlich Amplatzer™ PFO Occluder verwendet, wohingegen sowohl in CLOSURE (STARFlex (NMT Medical)), CLOSE (11 verschiedene Okkluder) und Gore REDUCE (Helex Septal Occluder oder Cardioform Septal Occluder) andere Okkluder implantiert wurden [64, 65, 79].

Es besteht die Möglichkeit, dass die Anzahl der neu auftretenden VHF nach PFO-Verschluss in unserer Studie unterschätzt wurde, da keine systematische, längere Überwachung des Herzens > 72 Stunden, z.B. mittels EKG, durchgeführt wurde. Ein längeres Rhythmusmonitoring war jedoch weder in den sechs RCT noch in NAVIGATE oder RESPECT ESUS erforderlich [88]. Zudem erfassten wir in unserer Studie nicht systematisch die Plaquebelastung der Aorta. Dies ist eine relevante Information, die insbesondere bei älteren Patienten zum Schlaganfallrisiko beigetragen haben könnte. Aktuell gibt es noch keine optimale antithrombotische Therapie zur Behandlung der

Arteriosklerose des Aortenbogens [94]. Wesentlich ist, dass alle unsere Patienten eine antithrombotische Therapie erhalten haben.

Schließlich wurden viele Hochrisiko-PFO-Patienten nicht nach der SOP, sondern nach individueller Therapieentscheidung medikamentös behandelt (Abb. 1). Diese individuelle Behandlungsentscheidung einer solch relevanten Gruppe führt unweigerlich zu Selektionsverzerrungen und ist unabhängig von den Ausgangscharakteristika.

6. Schlussfolgerung

In unsere prospektiv angelegte Fallstudie wurden konsekutiv Patienten mit PFO und akutem kryptogenem IS/IA (TOAST 5b) eingeschlossen. Zusammen mit den sechs bereits vorhandenen randomisiert kontrollierten Studien [63-65, 78-80, 83], unterstützt diese den PFO-Verschluss bei ≤ 60 -jährigen Patienten mit Hochrisiko-PFO. Patienten über dem 60. Lebensjahr mit risikoreichem PFO, die einem interventionellen PFO-Verschluss zugeführt wurden, hatten ähnliche Schlaganfall-Rezidivraten (7 %), wie diejenigen, die ausschließlich medikamentös behandelt wurden (4 %; RR 1.95, 95 %CI 0.21–17.85). Die niedrige Rezidivrate an Schlaganfällen bei den rein medikamentös behandelten Niedrigrisiko-PFO-Patienten weist darauf hin, dass diese Therapieoption bei dieser Patientenpopulation ausreichend ist.

7. Zusammenfassung

Hintergrund: Bis vor wenigen Jahren gab es keine eindeutigen Empfehlungen zur Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall (IS)/transitorischer ischämischer Attacke (TIA), die auf ein persistierendes Foramen ovale (PFO) zurückzuführen waren. Mehrere groß angelegte randomisiert kontrollierte Studien (RCT) lieferten hierbei vor allem Richtlinien für Patienten unter dem 60. Lebensjahr. Ziel dieser Studie ist es, das interventionelle und medikamentöse PFO-Management bei kryptogenem Schlaganfall oder TIA zu vergleichen. Ein besonderes Augenmerk wurde hier auf Patienten über 60 Jahre gelegt.

Methoden: Es handelt sich um eine prospektiv angelegte Kohortenstudie, in die kontinuierlich PFO-Patienten mit kryptogenem Schlaganfall oder TIA eingeschlossen wurden. Diese Patienten stellten sich auf der Schlaganfallstation (Stroke Unit) der Neurologie der Universitätsklinik Tübingen, Deutschland, vor. Gemäß der SOP wurde der PFO-Verschluss bei Patienten, die 70 Jahre oder jünger waren, mit Hochrisiko-PFO (d.h. ein PFO mit entweder einem assoziierten Vorhofseptum-Aneurysma (ASA), spontanem oder einem hochgradigen Rechts-Links-Shunt bei Valsalva), indiziert.

Die primären (rezidivierende ischämische Schlaganfälle oder intrakranielle Blutung) und sekundären Endpunkte (z.B. Grad der Behinderung) wurden während einer mindestens einjährigen Nachbeobachtungszeit beurteilt. Zudem erfolgte eine Subgruppenanalyse von Patienten ≤ 60 und > 60 Jahre.

Ergebnisse: 236 Patienten im medianen Alter von 58 (Bereich 18-88) Jahre, wurden kontinuierlich eingeschlossen. 38,6 % der Patienten waren weiblich und der mediane National Institutes of Health Stroke Scale Score (NIHSS) lag bei 1 (IQR 0-4). Die Nachverfolgungszeit betrug im Durchschnitt 2.6 ± 1.3 Jahre. Keine intrakraniellen Blutungen wurden beobachtet. Die Rezidivrate für ischämische Schlaganfälle nach PFO-Verschluss lag bei 2.9 % (95% CI 0-6.8 %) bei Hochrisiko-PFO Patienten ≤ 60 Jahre ($n = 103$), aber bei 7.0 % (4-16.4) bei Hochrisiko-Patienten > 60 Jahre ($n = 43$) versus 4 % (0-11.5) bei reiner medikamentöser Therapie ($n = 28$). 42 Patienten mit Niedrigrisiko-PFO und medikamentöser Therapie hatten kein Rezidiv eines Schlaganfalls oder einer TIA.

Schlussfolgerung: In unserer prospektiven Studie waren die Schlaganfallrezidivraten bei Hochrisiko-PFO Patienten ≤ 60 . Lebensjahr mit interventionellem Verschluss vergleichbar mit den Rezidivraten, die in den letzten randomisiert kontrollierten Studien beobachtet wurden. Hochrisiko-PFO Patienten > 60 . Lebensjahr mit interventionellem Verschluss zeigten eine ähnliche Rezidivrate für ischämische Schlaganfälle wie die Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie. Eine medikamentöse Therapie scheint die geeignete Behandlung für Patienten mit Niedrigrisiko-PFO zu sein.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Standardisierte Prozessoptimierung bei Patienten mit IS/TIA (TOAST 5b) und PFO.....	24
Abbildung 2: Rezidivrate des Ischämischen Schlaganfalls und der intrakraniellen Blutung bei Patienten > 60 Jahre mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss vs. alleinige medikamentöse Therapie.....	48

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des ischämischen Infarktes nach den TOAST-Kriterien (modifiziert nach Harold P.A. Jr., et al., Stroke, 1993).....	9
Tabelle 2: Ursachen eines embolic stroke of undetermined source (modifiziert nach Hart R. G. et al., Lancet Neurol 2014).....	11
Tabelle 3: Modifizierte National Institute of Health Stroke Score (mNIHSS) (modifiziert nach Meyer, B.C., et al., Stroke, 2002)	16
Tabelle 4: Modifizierte Rankin-Skala (mRS) (modifiziert nach van Swieten J.C., et al., Stroke, 1988)	17
Tabelle 5: Ermittlung des Risikos für eine paradoxe Embolie anhand des RoPE – Scores (modifiziert nach Kent, D.M., et al., Neurology, 2013)	18
Tabelle 6: Übersicht Studienendpunkte.....	26
Tabelle 7: Übersicht der implantierten Amplatzer™ PFO Okkluder.....	30
Tabelle 8: Vergleich Ausgangsmerkmale - Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss ≤ 60 vs. > 60 Jahre	31
Tabelle 9: Vergleich Ausgangsmerkmale - Zerebrale Bildgebung bei Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss ≤ 60 vs. > 60 Jahre	32
Tabelle 10: Vergleich Ausgangsmerkmale - Echokardiographie bei Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss ≤ 60 vs. > 60 Jahre	32
Tabelle 11: Vergleich Ausgangsmerkmale: Indexereignis bei Patienten mit Hochrisiko und PFO-Verschluss ≤ 60 vs. > 60 Jahre	33
Tabelle 12: Vergleich der Endpunkte bei Patienten mit PFO-Verschluss ≤ 60 und > 60 Jahre.....	35
Tabelle 13: Vergleich Ausgangsmerkmale - Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie ≤ 60 Jahre	37

Tabelle 14: Vergleich Ausgangsmerkmale - Zerebrale Bildgebung bei Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie ≤ 60 Jahre	38
Tabelle 15: Vergleich Ausgangsmerkmale - Echokardiographie bei Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie ≤ 60 Jahre	38
Tabelle 16: Vergleich Ausgangsmerkmale: Indexereignis bei Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie ≤ 60 Jahre	39
Tabelle 17: Vergleich der Endpunkte bei Patienten mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss ≤ 60 Jahre vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie ≤ 60 Jahre	40
Tabelle 18: Vergleich Ausgangsmerkmale – Patienten > 60 Jahre mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie	42
Tabelle 19: Vergleich Ausgangsmerkmale - Zerebrale Bildgebung bei Patienten > 60 Jahre mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie.....	43
Tabelle 20: Vergleich Ausgangsmerkmale - Echokardiographie bei Patienten > 60 Jahre mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie	44
Tabelle 21: Vergleich Ausgangsmerkmale - Indexereignis bei Patienten > 60 Jahre mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie.....	45
Tabelle 22: Vergleich der Endpunkte bei Patienten > 60 Jahre mit Hochrisiko-PFO und PFO-Verschluss vs. Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie	47
Tabelle 23: Vergleich Ausgangsmerkmale - Patienten mit Hochrisiko-PFO und Niedrigrisiko-PFO	49

Tabelle 24: Vergleich Ausgangsmerkmale - Zerebrale Bildgebung bei Patienten mit Hochrisiko- und Niedrigrisiko-PFO	50
Tabelle 25: Vergleich Ausgangsmerkmale - Echokardiographie bei Patienten mit Hochrisiko- und Niedrigrisiko-PFO	50
Tabelle 26: Vergleich Ausgangsmerkmale – Indexereignis bei Patienten mit Hochrisiko- und Niedrigrisiko-PFO	51
Tabelle 27: Vergleich der Endpunkte bei Patienten mit risikoreichem PFO und PFO mit geringem Risiko.....	53
Tabelle 28: Vergleich Ausgangsmerkmale – Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und ≤ 70 Jahre.....	55
Tabelle 29: Vergleich Ausgangsmerkmale – Zerebrale Bildgebung bei Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und ≤ 70 Jahre	56
Tabelle 30: Vergleich Ausgangsmerkmale - Echokardiographie bei Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und ≤ 70 Jahre	56
Tabelle 31: Vergleich Ausgangsmerkmale – Indexereignis bei Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und ≤ 70 Jahre	57
Tabelle 32: Vergleich der Endpunkte bei Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und ≤ 70 Jahre	58
Tabelle 33: Vergleich Ausgangsmerkmale – Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und > 70 Jahre.....	60
Tabelle 34: Vergleich Ausgangsmerkmale – Zerebrale Bildgebung bei Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und > 70 Jahre	61
Tabelle 35: Vergleich Ausgangsmerkmale - Echokardiographie bei Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und > 70 Jahre	61
Tabelle 36: Vergleich Ausgangsmerkmale – Indexereignis bei Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und > 70 Jahre	62
Tabelle 37: Vergleich der Endpunkte bei Crossover- und Nicht-Crossover-Patienten mit Hochrisiko-PFO und > 70 Jahre	63

10. Literaturverzeichnis

1. Sacco Ralph, L., et al., *An Updated Definition of Stroke for the 21st Century*. Stroke, 2013. **44**(7): p. 2064-2089.
2. Easton, J.D., et al., *Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists*. Stroke, 2009. **40**(6): p. 2276-93.
3. Rosamond, W., et al., *Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation, 2008. **117**(4): p. e25-146.
4. Hacke, W., *Neurologie*. 14. Auflage ed. 2016.
5. Grysiewicz, R.A., K. Thomas, and D.K. Pandey, *Epidemiology of Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Prevalence, Mortality, and Risk Factors*. Neurologic Clinics, 2008. **26**(4): p. 871-895.
6. Rathore, S.S., et al., *Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study*. Stroke, 2002. **33**(11): p. 2718-21.
7. Wolf, P.A., et al., *Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study*. Stroke, 1992. **23**(11): p. 1551-5.
8. White, H., et al., *Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study*. Circulation, 2005. **111**(10): p. 1327-31.
9. Ariesen, M.J., et al., *Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review*. Stroke, 2003. **34**(8): p. 2060-5.
10. Labovitz, D.L., et al., *The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics*. Neurology, 2005. **65**(4): p. 518-22.
11. Chobanian, A.V., et al., *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. Jama, 2003. **289**(19): p. 2560-72.
12. Qureshi, A.I., et al., *Spontaneous Intracerebral Hemorrhage*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(19): p. 1450-1460.
13. Mazzaglia, G., et al., *Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review*. Addiction, 2001. **96**(12): p. 1743-1756.

14. Shinton, R. and G. Beevers, *Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke*. British Medical Journal, 1989. **298**(6676): p. 789-794.
15. Burchfiel, C.M., et al., *Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program*. Stroke, 1994. **25**(5): p. 951-7.
16. Mackey, A.E., et al., *Outcome of asymptomatic patients with carotid disease. Asymptomatic Cervical Bruit Study Group*. Neurology, 1997. **48**(4): p. 896-903.
17. Goldstein, L.B., et al., *Primary Prevention of Ischemic Stroke*. Stroke, 2006. **37**(6): p. 1583-1633.
18. Kurth, T., et al., *Body mass index and the risk of stroke in men*. Arch Intern Med, 2002. **162**(22): p. 2557-62.
19. Rexrode, K.M., et al., *A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women*. Jama, 1997. **277**(19): p. 1539-45.
20. Zhang, X., et al., *Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region*. Int J Epidemiol, 2003. **32**(4): p. 563-72.
21. Franke, C.L., et al., *Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment*. Stroke, 1990. **21**(5): p. 726-30.
22. Kondziolka, D., et al., *Significance of hemorrhage into brain tumors: clinicopathological study*. J Neurosurg, 1987. **67**(6): p. 852-7.
23. Murray, C.J.L., et al., *Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. The Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2197-2223.
24. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. The Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2095-2128.
25. Kolominsky-Rabas Peter, L., et al., *Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry*. Stroke, 2006. **37**(5): p. 1179-1183.
26. Feigin, V.L., et al., *Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review*. The Lancet Neurology, 2009. **8**(4): p. 355-369.
27. Sudlow, C.L. and C.P. Warlow, *Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration*. Stroke, 1997. **28**(3): p. 491-9.
28. Feigin, V.L., B. Norrving, and G.A. Mensah, *Global Burden of Stroke*. Circ Res, 2017. **120**(3): p. 439-448.
29. Feigin, V.L., et al., *Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study*. Neuroepidemiology, 2015. **45**(3): p. 161-76.

30. Meschia, J.F., et al., *Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2014. **45**(12): p. 3754-832.
31. Hankey, G.J., *Long-Term Outcome after Ischaemic Stroke/Transient Ischaemic Attack*. Cerebrovascular Diseases, 2003. **16(suppl 1)**(Suppl. 1): p. 14-19.
32. Harold P. Adams Jr., M.B.H.B., PhD, MD; L. Jaap Kappelle, MD; Jose Biller, MD; Betsy B. Love, MD; David Lee Gordon, MD; E. Eugene Marsh III, MD; and the TOAST Investigators, *Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke; Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial*. Stroke, 1993. **24**.
33. Heinrich Mattle, M.M., *Neurologie*. Vol. 13. 2013: Georg Thieme Verlag KG. 754.
34. Chen, R., B. Ovbiagele, and W. Feng, *Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes*. The American Journal of the Medical Sciences, 2016. **351**(4): p. 380-386.
35. Fonseca, A.C. and J.M. Ferro, *Cryptogenic stroke*. Eur J Neurol, 2015. **22**(4): p. 618-23.
36. Saver, J.L., *CLINICAL PRACTICE. Cryptogenic Stroke*. N Engl J Med, 2016. **374**(21): p. 2065-74.
37. Sacco, R.L., et al., *Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank*. Ann Neurol, 1989. **25**(4): p. 382-90.
38. Hart, R.G., et al., *Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct*. The Lancet Neurology, 2014. **13**(4): p. 429-438.
39. Hart, R.G., *Cardiogenic embolism to the brain*. Lancet, 1992. **339**(8793): p. 589-94.
40. Jeong, H., et al., *Renal infarction caused by paradoxical embolism through a patent foramen ovale*. Kidney Research and Clinical Practice, 2012. **31**(3): p. 196-199.
41. de Belder, M.A., et al., *Risk of patent foramen ovale for thromboembolic events in all age groups*. Am J Cardiol, 1992. **69**(16): p. 1316-20.
42. Jones, H.R., Jr., et al., *Cerebral emboli of paradoxical origin*. Ann Neurol, 1983. **13**(3): p. 314-9.
43. Gerhard Aumüller, G.A., Andreas Doll, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Siegfried Mense, Dieter Reißig, Jürgen Salvetter, Wolfgang Schmidt, Frank Schmitz, Erik Schulte, Katharina Spanel-Borowski, Werner Wolff, Laurenz J. Wurzinger, Hans-Gerhard Zilch, *Duale Reihe Anatomie*. Vol. 2. Auflage. 2010: Georg Thieme Verlag KG.
44. Homma, S. and R.L. Sacco, *Patent foramen ovale and stroke*. Circulation, 2005. **112**(7): p. 1063-72.

45. Hagen, P.T., D.G. Scholz, and W.D. Edwards, *Incidence and Size of Patent Foramen Ovale During the First 10 Decades of Life: An Autopsy Study of 965 Normal Hearts*. Mayo Clinic Proceedings. **59**(1): p. 17-20.
46. Lechat, P., et al., *Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke*. N Engl J Med, 1988. **318**(18): p. 1148-52.
47. Webster, M.W., et al., *Patent foramen ovale in young stroke patients*. Lancet, 1988. **2**(8601): p. 11-2.
48. Overell, J.R., I. Bone, and K.R. Lees, *Interatrial septal abnormalities and stroke. A meta-analysis of case-control studies, 2000*. **55**(8): p. 1172-1179.
49. Di Tullio, M., et al., *Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke*. Ann Intern Med, 1992. **117**(6): p. 461-5.
50. Di Tullio, M.R., et al., *Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(7): p. 797-802.
51. Meissner, I., et al., *Patent Foramen Ovale: Innocent or Guilty?* Journal of the American College of Cardiology, 2006. **47**(2): p. 440-445.
52. L. Cabanes, M.J.L.M., MD; A. Cohen, MD; P. Amarenco, MD; P.A. Cabanes, MD; P. Oubary, MD; F. Chedru, MD; F. Guerin, MD; M.G. Bousser, MD; J. de Recondo, MD, *Atrial Septal Aneurysm and Patent Foramen Ovale as Risk Factors for Cryptogenic Stroke in Patients Less Than 55 Years of Age. A Study Using Transesophageal Echocardiography*. Stroke, 1993. **24**: p. 10.
53. Stefano De Castro, M.D.C., MD; Marco Fiorelli, MD, PhD; Maurizia Rasura, MD; Alexia Anzini, MD; Elietta M. Zanette, MD; Mario Beccia, MD; Claudio Colonnese, MD; Francesco Fedele, MD; Cesare Fieschi, MD; Natesa G. Pandian, MD, *Morphological and Functional Characteristics of Patent Foramen Ovale and Their Embolic Implications*. Stroke, 2000: p. 8.
54. Mas, J.-L., et al., *Recurrent Cerebrovascular Events Associated with Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, or Both*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(24): p. 1740-1746.
55. Pearson, A.C., et al., *Atrial septal aneurysm and stroke: A transesophageal echocardiographic study*. Journal of the American College of Cardiology, 1991. **18**(5): p. 1223-1229.
56. Katsanos, A.H., et al., *Recurrent stroke and patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis*. Stroke, 2014. **45**(11): p. 3352-9.
57. Alsheikh-Ali, A.A., D.E. Thaler, and D.M. Kent, *Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic?* Stroke, 2009. **40**(7): p. 2349-55.
58. Prof. Dr. Roland Veltkamp, H.e.a. *Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls*. 2012 [cited 2019 10.01.]; Available from: <https://www.dgn.org/leitlinien/2310-ll-22-2012-akuttherapie-des-ischaemischen-schlaganfalls>.

59. Hennerici M. G., K.R.e.a. *S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen*. 2017 [cited 2019 13.01.]; Available from: <https://www.dgn.org/leitlinien/3409-030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017>.
60. Schnabel, R.B., et al., *Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration*. *Circulation*, 2019. **140**(22): p. 1834-1850.
61. Schneider, B., et al., *Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings*. *Am J Cardiol*, 1996. **77**(14): p. 1202-9.
62. Soliman, O.I.I., et al., *The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts*. *European Journal of Echocardiography*, 2007. **8**(3): p. s2-s12.
63. Carroll, J.D., et al., *Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(12): p. 1092-100.
64. Sondergaard, L., et al., *Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(11): p. 1033-1042.
65. Mas, J.L., et al., *Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(11): p. 1011-1021.
66. Bang, O.Y., et al., *Patent Foramen Ovale and Stroke-Current Status*. *J Stroke*, 2015. **17**(3): p. 229-37.
67. Brott, T., et al., *Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale*. *Stroke*, 1989. **20**(7): p. 864-870.
68. Rankin, J., *Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis*. *Scott Med J*, 1957. **2**(5): p. 200-15.
69. van Swieten, J.C., et al., *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients*. *Stroke*, 1988. **19**(5): p. 604-7.
70. Kasner Scott, E., et al., *Modified National Institutes of Health Stroke Scale Can Be Estimated From Medical Records*. *Stroke*, 2003. **34**(2): p. 568-570.
71. Meyer, B.C., et al., *Modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: prospective reliability and validity*. *Stroke*, 2002. **33**(5): p. 1261-6.
72. Kent, D.M., D.E. Thaler, and R.S. Investigators, *The Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) Study: Developing risk models for application to ongoing randomized trials of percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke*. *Trials*, 2011. **12**(1): p. 185.
73. Kent, D.M., et al., *An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke*. *Neurology*, 2013. **81**(7): p. 619-625.
74. Adams Harold, P., et al., *Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke*. *Circulation*, 2007. **115**(20): p. e478-e534.

75. Bluhmki, E., et al., *Stroke treatment with alteplase given 3·0–4·5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial*. *The Lancet Neurology*, 2009. **8**(12): p. 1095-1102.
76. Diener H.-C., G.A., Baldus S. et al. *Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale, S2e-Leitlinie, 2018*. 2018 [cited 2019 09.01.]; Available from: <https://www.dgn.org/leitlinien/3637-ll-030-142-kryptogener-schlaganfall-und-offenes-foramen-ovale-2018>.
77. Bridges, N.D., et al., *Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism*. *Circulation*, 1992. **86**(6): p. 1902-8.
78. Meier, B., et al., *Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(12): p. 1083-91.
79. Furlan, A.J., et al., *Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(11): p. 991-9.
80. Saver, J.L., et al., *Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **377**(11): p. 1022-1032.
81. Hornung, M., et al., *Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous closure of a patent foramen ovale*. *European Heart Journal*, 2013. **34**(43): p. 3362-3369.
82. Abo-salem, E., et al., *Patent foramen ovale closure versus medical therapy in cases with cryptogenic stroke, meta-analysis of randomized controlled trials*. *Journal of Neurology*, 2018. **265**(3): p. 578-585.
83. Lee, P.H., et al., *Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2018. **71**(20): p. 2335-2342.
84. Iwataki, M., et al., *Measurement of left atrial volume from transthoracic three-dimensional echocardiographic datasets using the biplane Simpson's technique*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012. **25**(12): p. 1319-26.
85. Poli, S., et al., *Closure or medical therapy of patent foramen ovale in cryptogenic stroke: prospective case series*. *Neurological Research and Practice*, 2021. **3**(1): p. 16.
86. Hozo, S.P., B. Djulbegovic, and I. Hozo, *Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample*. *BMC Medical Research Methodology*, 2005. **5**(1): p. 13.
87. Vandenbroucke, J.P., et al., *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration*. *PLoS Med*, 2007. **4**(10): p. e297.
88. Kasner, S.E., et al., *Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial*. *Lancet Neurol*, 2018. **17**(12): p. 1053-1060.

89. Sievert, H., et al., *Patent foramen ovale closure in patients with transient ischemia attack/stroke*. J Interv Cardiol, 2001. **14**(2): p. 261-6.
90. Burow, A., et al., *Atrial fibrillation following device closure of patent foramen ovale*. Cardiology, 2008. **111**(1): p. 47-50.
91. Alaeddini, J., et al., *Frequency of atrial tachyarrhythmias following transcatheter closure of patent foramen ovale*. J Invasive Cardiol, 2006. **18**(8): p. 365-8.
92. Sanna, T., et al., *Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2014. **370**(26): p. 2478-86.
93. Poli, S., et al., *Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke--a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation*. Eur J Neurol, 2016. **23**(2): p. 375-81.
94. Amarenco, P., et al., *Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques*. Stroke, 2014. **45**(5): p. 1248-57.

11. Publikation

Ein Teil dieser Studie wurde bereits veröffentlicht:

Poli S, Siebert E, Mbroh J, Poli K, Krumbholz M, Mengel A, Greulich S, Härtig F, Müller K, Bocksch W, Gawaz M, Ziemann U, Zuern CS.

Closure or medical therapy of patent foramen ovale in cryptogenic stroke: prospective case series. *Neurological Research and Practice*, 2021, <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00114-3>.

12. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Frau Prof. Dr. Christine Meyer-Zürn durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. Sven Poli. Im Rahmen der Doktorarbeit habe ich klinische Patientendaten zusammengetragen und diese in einem Excel-Dokument festgehalten. Die Patientendaten waren über die klinikinterne Datenbank verfügbar. Die telefonische Nachverfolgung zur Befragung aller klinischen Endpunkte erfolgte durch mich. Bei der statistischen Auswertung waren außer mir noch Frau Prof. Dr. Meyer-Zürn und PD Dr. Poli beteiligt. Die Datenrecherche und Literaturrecherche erfolgten selbstständig. Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Frau Prof. Dr. Meyer-Zürn verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Teile der Doktorarbeit wurden bereits veröffentlicht.

Tübingen, den 24.02.2022

13. Danksagung

„Was lange währt, wird endlich gut.“ – Publius Ovidius Naso (43 v. Chr. – 17 n. Chr.)

Kein anderes Zitat trifft wohl besser auf meine Doktorarbeit zu. An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich auf dieser langen Reise begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Christine S. Meyer-Zürn, die diese Dissertation ermöglicht und mich zu jederzeit unterstützt hat. Danke, dass du mir mit Rat zur Seite standest, an meine Doktorarbeit geglaubt und mir bei der Realisierung der gesamten Arbeit geholfen hast.

Außerdem möchte ich mich insbesondere bei PD Dr. Sven Poli und Jane Gollub bedanken für die Hilfe beim Zusammenstellen aller Daten und Umsetzung im Paper.

Meinen Eltern, Juri und Marina, und meinem Bruder, Waldemar, danke ich für die Unterstützung und die Ermutigungen, Zusprüche und den Trost während des Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation.

Für die ständige Motivation, Geduld und Anregungen danke ich von Herzen meinem Mann, Timo. Danke, dass du mir immer den Rücken freihältst.