

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Innere Medizin III
Kardiologie und Angiologie

Retrospektive Analyse von periproceduralem und klinischem
Verlauf von Patienten mit interventionellem Verschluss des
Persistierenden Foramen Ovale (PFO)

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

Vorgelegt von
Reinert, Marc

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Droppa

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Schröder

Tag der Disputation: 13.03.2026

1 Inhalt

1	Inhalt.....	1
2	Abkürzungsverzeichnis.....	4
3	Einleitung	5
3.1	Epidemiologie.....	5
3.2	Embryologie des PFO.....	6
3.3	Paradoxe Embolien	9
3.4	Der kryptogene Schlaganfall.....	10
3.5	Diagnostik eines PFO.....	11
3.6	Vorhofseptumaneurysma	12
3.7	Therapie nach stattgehabter paradoxer Embolie	13
3.7.1	Operativer Verschluss des PFO	14
3.7.2	Die rein medikamentöse Therapie.....	15
3.7.3	Perkutan interventioneller PFO-Verschluss	15
3.8	Patientenselektion	17
3.9	Fragestellung und Ziel der Dissertation	19
4	Material und Methoden.....	20
4.1	Aufbau der Studie und Patientenkollektiv	20
4.2	Datenerhebung	21
4.3	Präinterventionelle Diagnostik.....	24
4.4	Durchführung der Schirmchenimplantation.....	25
4.5	Verwendete Schirmchentypen	26
4.6	Postinterventionelles Prozedere.....	27
4.7	Statistische Analyse.....	28
5	Ergebnisse.....	29
5.1	Patientenkollektiv	29
5.2	Grund der Indikation	30
5.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und relevante kardiale Vorerkrankungen	31
5.4	Weitere Vorerkrankungen	32

5.5	Medikation vor dem Eingriff.....	33
5.6	Medikation nach stattgehabtem Eingriff.....	34
5.7	Verwendete Occludermarken.....	36
5.8	Occludergröße	37
5.9	TEE-Messwerte.....	38
5.10	Komplikationen im Rahmen des Eingriffs und Verlaufs	41
5.11	Verschlussraten des PFO nach stattgehabter Schirmchenimplantation 43	
5.12	Vergleich der Primärindikation des Schirmchenverschlusses zwischen Patienten mit erfolgreichem Verschluss und Patienten mit Restshunt.....	44
5.13	Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit erfolgreichem Verschluss im Vergleich zu Patienten mit Restshunt	45
5.14	Vergleich der Medikation bei Aufnahme zwischen Patienten mit erfolgreichem Verschluss und Restshunt.....	47
5.15	Vergleich der Laborparameter bei Patienten mit erfolgreichem PFO- Verschluss und Patienten mit Restshunt.....	48
5.16	Auswirkungen der echokardiographischen Parameter auf einen Restshunt	49
5.17	Occludergrößen und deren Einfluss auf einen suffizienten PFO- Verschluss	56
5.18	Einflussstärke der Occludergröße und ausgewählter morphologischer Parameter auf das Entstehen eines Restshunts	59
5.19	Weitere Kontrollen der Patienten mit insuffizientem Verschluss	60
6	Diskussion	61
6.1	Überblick.....	61
6.2	Daten zu Patienteneigenschaften und kardialen Risikofaktoren	62
6.3	Shuntgrad und Häufigkeit eines ASA	64
6.4	Restshunt.....	64
6.5	Peri- und postprozedurale Komplikationen	65
6.6	Fazit zur Verschlussrate und Komplikationsrate des fluoroskopisch geführten PFO-Verschlusses.....	67
6.7	Ursachen für den Restshunt	68
7	Fazit.....	72

8	Zusammenfassung	73
8.1	Hintergrund:	73
8.2	Methoden:	73
8.3	Ergebnisse:	73
8.4	Fazit:	74
9	Abbildungsverzeichnis	75
10	Tabellenverzeichnis.....	76
11	Literaturverzeichnis	77
12	Erklärungen zum Eigenanteil.....	82

2 Abkürzungsverzeichnis

PFO	Persistierendes Foramen Ovale
ASA	Atriales Septum-Aneurysma
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie

3 Einleitung

3.1 Epidemiologie

Der Schlaganfall gehört zu den häufigsten Todesursachen weltweit und geht mit einer hohen Morbidität einher. Es entsteht großes physisches und psychisches Leid für Betroffene. Der ischämische Schlaganfall weist eine Lebenszeitprävalenz von 2,9% bei Menschen im Alter zwischen 40 und 79 Jahren auf und steigt im Alter kontinuierlich an (Busch *et al.*, 2013). Den von der World Health Organization veröffentlichten Daten zufolge war er im Jahr 2021 nach der ischämischen Herzkrankheit und COVID-19 die dritthäufigste Todesursache und auf Platz drei der „disability-adjusted life years“ (DALYs), einem errechneten Wert, der zur Einschätzung der Krankheitsbelastung dient (World Health Organization, 2024).

Eine der vielen Ursachen für einen Schlaganfall kann ein Persistierendes Foramen Ovale (PFO) sein. Es ist ein häufiges Relikt der Embryonalzeit. Die Prävalenz variiert je nach Quelle, wird in den meisten Quellen jedoch mit rund 25% angegeben (Collado *et al.*, 2018; Giblett *et al.*, 2020, Greim und Roewer, 2018). Diese anatomische Normvariation birgt zumeist keinen Krankheitswert. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein eines PFO jedoch mit einem kryptogenen Schlaganfall assoziiert sein, welcher mit hoher Morbidität einhergeht oder lebensbedrohlich sein kann und daher dringenden Handlungsbedarf erfordert.

3.2 Embryologie des PFO

Das Foramen ovale spielt eine tragende Rolle für den intrauterinen Blutkreislauf. Da die Lunge noch nicht am Gasaustausch teilnimmt, wird der Fetus stattdessen durch nährstoff- und sauerstoffreiches Blut aus der Placenta versorgt. Dabei wird der Lungenkreislauf weitgehend umgangen. Das Foramen ovale bildet die direkte Verbindung zwischen linkem und rechtem Vorhof und ermöglicht so diesen Umgehungskreislauf.

Bereits in der 3. Woche der Embryogenese beginnt die Entwicklung des Herzens als zentraler Bestandteil des Herzkreislaufsystems, welches bereits zum Ende derselbigen Woche Kontraktionen erzeugt und somit als das erste funktionsfähige Organsystem des Körpers gilt (Schünke *et al.*, 2015). Nach Anlage des Herzschlauchs geht aus diesem durch weitere Schritte die Herzscheife hervor. Die zunächst bestehende gemeinsame Kammer und der gemeinsame Vorhof werden anschließend durch die Endokardkissen voneinander getrennt und durch die Bildung der Septen in zwei Vorhöfe und zwei Kammern unterteilt.

Der Prozess der Septierung des Herzens startet gegen Ende der 4. Woche der Embryonalentwicklung und wird erst mit Einsetzen des Lungenkreislaufes nach der Geburt vollständig abgeschlossen (Schünke *et al.*, 2015).

Bei der Septierung des Atriums wird zunächst der Vorhof durch das Septum primum, aus dem später noch das Foramen secundum hervorgeht, in einen rechten und linken Vorhof geteilt (*Abbildung 1*). Das Septum secundum wächst anschließend halbmondförmig, von dorsokranial ausgehend, im rechten Vorhof Richtung Endokardkissen und hinterlässt durch sein unvollständiges Wachstum das Foramen ovale (Schünke *et al.*, 2015) (*Abbildung 2*).

Der pränatal bestehende Rechts-Links-Shunt kann somit trotz zunehmender Bildung der einzelnen Herzkammern durch das Foramen ovale und das Foramen secundum aufrechterhalten werden (*Abbildung 3*).

Mit dem ersten Atemzug verändern sich die Druckverhältnisse des Kreislaufs. Durch die Entfaltung der Lunge sinkt der Gefäßwiderstand der pulmonalen Gefäße rapide, sodass auch der Druck im rechten Vorhof abfällt und der Druck im linken Vorhof den des rechten übertrifft (Schünke *et al.*, 2015). Durch die veränderten Druckverhältnisse wird das Foramen ovale wie durch eine Art Ventilmechanismus verschlossen und somit der Rechts-Links-Shunt annulliert (*Abbildung 4*).

In der Regel verwachsen Septum primum und secundum schnell nach der Geburt. Bei ca. 25% der Bevölkerung kommt es jedoch nicht zum kompletten Verschluss, sodass ein PFO bestehen bleibt (Collado *et al.*, 2018; Giblett *et al.*, 2020, Greim und Roewer, 2018).

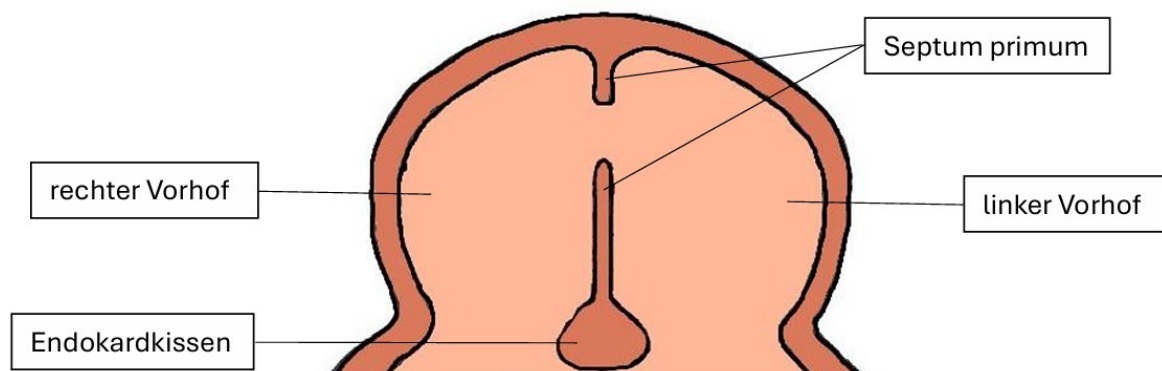


Abbildung 1: Embryogenese, Entwicklung des Septum primum

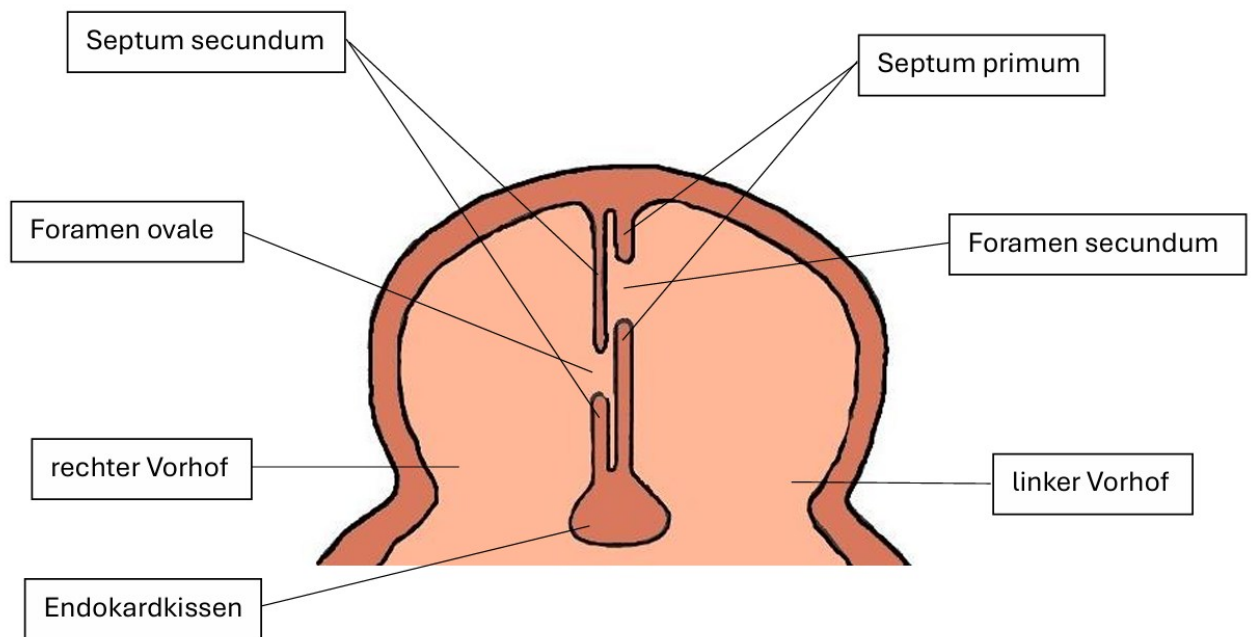


Abbildung 2: Embryogenese, Entwicklung des Septum secundum

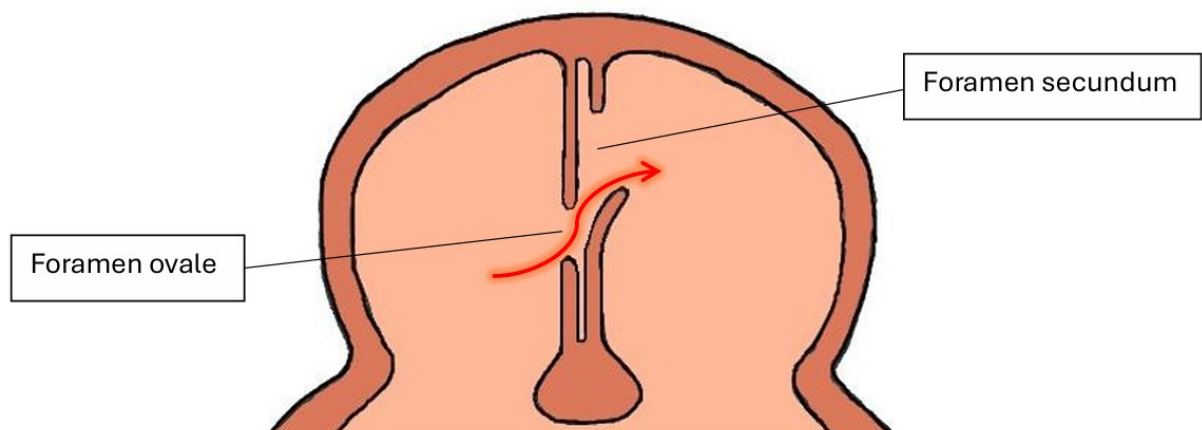


Abbildung 3: Aufrechterhaltung des pränatalen Rechts-Links-Shunt durch das Foramen ovale und das Foramen secundum

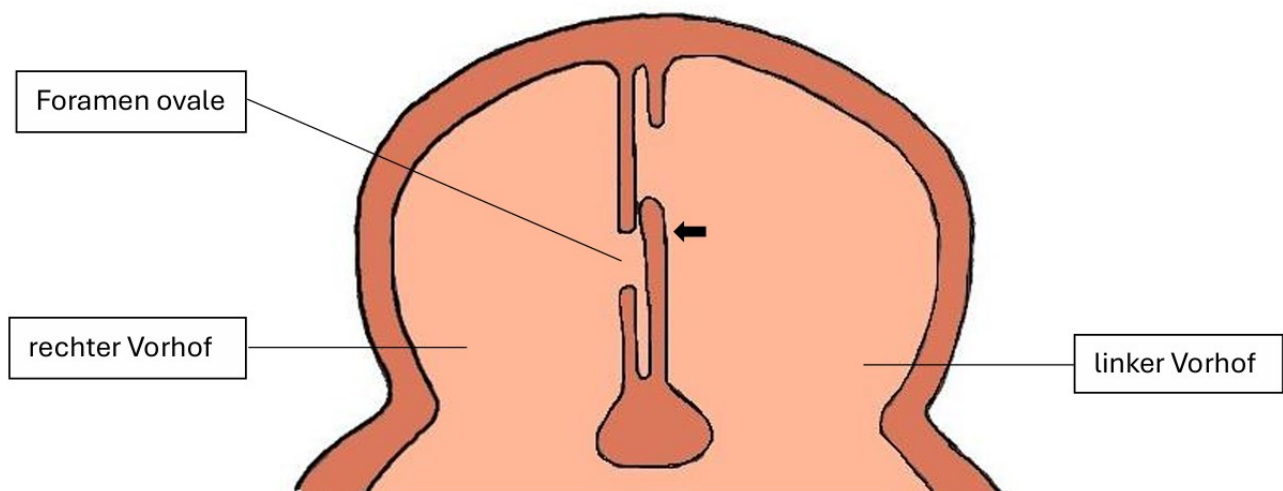


Abbildung 4: postnatale Annullierung des Rechts-Links-Shunts

3.3 Paradoxe Embolien

Für gewöhnlich haben Personen mit einem PFO keinerlei Beschwerden oder Symptome und das PFO wird, wenn überhaupt, häufig nur als Zufallsbefund entdeckt. In seltenen Fällen kann es hingegen unter anderem zu Komplikationen wie einer paradoxen Embolie führen, bei welcher ein Embolus aus dem venösen Gefäßsystem durch das offene Foramen ovale vom rechten in das linke Atrium verschleppt wird (Giblett *et al.*, 2020). Begünstigt wird dies durch eine Druckveränderung im Herzkreislauf wie beispielsweise bei einem Valsalva-Manöver (Giblett *et al.*, 2020). Fortgeleitet in den linken Ventrikel und von dort in den arteriellen Kreislauf ausgeworfen, kann der Embolus dann letztendlich zu einem Schlaganfall oder einer anderen arteriellen Embolie führen. Diese Form der Embolie wird dann als paradoxe Embolie bezeichnet.

3.4 Der kryptogene Schlaganfall

Der ischämische Schlaganfall lässt sich anhand der Ätiologie in verschiedene Subtypen unterteilen. Eine gängige Einteilung bietet die TOAST-Klassifikation, welche zwischen Makroangiopathien, Mikroangiopathien, kardialen Embolien, Schlaganfälle anderer Ätiologie sowie Schlaganfälle unklarer Ätiologie unterscheidet (Adams Jr et al., 1993).

Ein neu aufgetretener zerebrovaskulärer Insult im Rahmen einer paradoxen Embolie wird dementsprechend der Untergruppe der Schlaganfälle mit unklarer Genese zugeordnet. Diese Form wird dann auch als kryptogener Schlaganfall bezeichnet (Giblett *et al.*, 2020). Bei etwa einem Drittel aller Schlaganfälle bleibt die Ursache ungeklärt (Kamel und Healey, 2017).

Um den kryptogenen Schlaganfall genauer zu definieren, haben sich die Kriterien des Embolic Stroke of undetermined Source (ESUS) etabliert, wofür folgende Kriterien zutreffen müssen (Hart R G et al., 2014)

- Nachweis eines ischämischen Schlaganfalls mittels CT oder MRT, bei dem es sich nicht um einen lakunären Infarkt handelt
- Ausschluss einer intra- oder extrakraniellen Atherosklerose mit >50% Lumeneinengung, die das betroffene Areal versorgen
- Ausschluss einer anderen kardialen Emboliequelle
- Ausschluss anderer Ursachen für einen Schlaganfall (z.B. Vaskulitiden, Dissektionen, Drogenmissbrauch).

(Hart R G et al., 2014)

Einer Meta-Studie aus dem Jahr 2009 zufolge, liegt die Prävalenz eines PFO bei Patienten mit einem kryptogenen Schlaganfall bei 40% (Alsheikh-Ali et al., 2009). Allerdings sind der Studie zufolge etwa ein Drittel der diagnostizierten PFO lediglich Zufallsbefunde und nicht mit dem kryptogenen Schlaganfall in Verbindung stehend (Alsheikh-Ali et al., 2009). Wenn allerdings zusätzlich zum PFO ein ASA vorliegt, ist die Wahrscheinlichkeit, dass das PFO ursächlich für den kryptogenen Schlaganfall ist, deutlich höher (Alsheikh-Ali et al., 2009).

3.5 Diagnostik eines PFO

Die Untersuchung des Herzens auf ein PFO erfolgt mithilfe des Ultraschalls als Transthorakale Echokardiographie (TTE) oder Transösophageale Echokardiographie (TEE). Allerdings lassen sich die Strukturen des Herzens, sowie auch potentiell vorhandene Thromben, aufgrund der kürzeren Distanz zum untersuchten Gewebe mit der TEE besser darstellen. Hier wird der Schallkopf über die Speiseröhre vorgeschoben und auf Herzhöhe platziert. Er befindet sich somit in unmittelbarer Nähe zum Herzen und die Schallwellen müssen nicht, wie bei der TTE, zuerst die Brustwand passieren. Daher gilt die TEE als das geeignetere Untersuchungsverfahren (Pearson *et al.*, 1991). Üblicherweise werden die beiden Untersuchungstechniken aber in Kombination durchgeführt (Collado *et al.*, 2018).

Für beide Formen der Ultraschalluntersuchung muss zur Darstellung und Quantifizierung des PFO und des Shunt-Grades Kontrastmittel appliziert werden. Hierzu eignen sich hypertone Medien, die vor Injektion durch Schütteln aufgemischt wird, sodass Luftbläschen entstehen, welche kontrastgebend sind (Greim und Roewer, 2018). Gemäß hausinterner Standards wird dieses Prinzip auch am Tübinger Universitätsklinikum angewandt.

Da sich ein PFO in den meisten Fällen wie ein Einwegeventil verhält, welches nur einen Rechts-Links-Shunt ermöglicht, wenn der Druck im rechten Vorhof den des linken überschreitet, ist zur Darstellung des Übertritts von Kontrastmittel meist ein Valsalva-Manöver erforderlich (Greim und Roewer, 2018).

Hierbei wird durch Ausatmen beziehungsweise Pressen gegen die geschlossenen Atemwege ein erhöhter intrathorakaler Druck erzeugt, wodurch der venöse Rückstrom zum rechten Vorhof vermindert wird und gleichzeitig der Rückstrom von den Pulmonalvenen zum linken Vorhof erhöht wird. Die Druckverhältnisse, die physiologischerweise in den Vorhöfen herrschen, sind also kurzzeitig verstärkt. Unmittelbar nach Beendigung des Valsalva-Manövers nimmt der intrathorakale Druck ab, es kommt zur vermehrten

Volumenbelastung des rechten Vorhofs und zur Umkehr der atrialen Druckverhältnisse (Greim und Roewer, 2018). Hierdurch öffnet sich dann gegebenenfalls das PFO und ein Kontrastmittelübertritt ist erkennbar.

Die Diagnose eines PFO kann gestellt werden, wenn beobachtet wird, wie spontan beziehungsweise unmittelbar nach erfolgtem Valsalva-Manöver, Kontrastmittel vom rechten in den linken Vorhof übertritt, oder sich dieser unmittelbar danach mit Kontrastmittel anreichert (Wilkenshoff und Kruck, 2017; Greim und Roewer, 2018). Wenn sich Kontrastmittel hingegen erst nach mehr als drei Sekunden oder drei Herzzyklen im linken Vorhof anreichert, spricht dies dafür, dass das Kontrastmittel nicht durch ein PFO, sondern über die Lungenpassage übergetreten ist (Wilkenshoff und Kruck, 2017).

3.6 Vorhofseptumaneurysma

Physiologisch ist das elastische Vorhofseptum aufgrund des höheren linksatrialen Drucks meist leicht in Richtung des rechten Atriums gewölbt. Von einem atrialen Septum-Aneurysma (ASA) spricht man, wenn das Vorhofseptum über die Norm hinaus gebogen ist oder eine starke Mobilität aufweist. Dadurch kann das Septum dauerhaft oder, entsprechend den wechselnden Druckverhältnissen im Kreislauf, zeitweise in den rechten oder linken Vorhof oder auch abwechselnd in beide Vorhöfe ragen.

Die Diagnose eines ASA wird typischerweise mittels Transösophagealer Echokardiografie (TEE) gestellt. Die Diagnosekriterien variieren dabei je nach Quelle. Meist wird ein ASA jedoch diagnostiziert, wenn die Exkursion des Septums mehr als 10 mm beträgt (Mas et al., 2017; Hamann GF et al., 2024).

Unter den Patienten mit Vorhofseptumaneurysma besteht bei 50% zusätzlich ein PFO (Greim und Roewer, 2018).

Des Weiteren haben insbesondere Patienten bei denen ein PFO mit zusätzlichem ASA vorliegt ein deutlich erhöhtes Risiko nach stattgehabtem kryptogenem Schlaganfall erneut einen Schlaganfall zu erleiden (Mas et al., 2001).

3.7 Therapie nach stattgehabter paradoxer Embolie

Nachdem die Akutmaßnahmen nach dem Schlaganfall erfolgt sind und eine paradoxe Embolie als Ursache festgemacht wurde, sind im Verlauf weitere Maßnahmen zur Sekundärprophylaxe zu treffen. Hierfür stehen verschiedene Therapieoptionen zur Auswahl.

3.7.1 Operativer Verschluss des PFO

Für den operativen Verschluss ist in der Regel eine Sternotomie sowie die Nutzung einer Herzlungenmaschine erforderlich (Maschek J et al., 2001). Es ist also auch grundsätzlich mit den Komplikationen der OP sowie mit den Komplikationen der Narkose und der Herzlungenmaschine zu rechnen.

In einer Meta-Studie aus dem Jahr 2011 wurde der perkutane interventionelle Verschluss mit dem chirurgischen Verschluss von Atrialen Septumdefekten im Hinblick auf Komplikationen verglichen (Butera *et al.*, 2011). Es zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der perkutan durchgeführten Intervention im Hinblick auf die Komplikationsrate (Butera *et al.*, 2011). Des Weiteren hatten Patienten, die sich einer chirurgischen Intervention unterzogen, eine 2,5-fach erhöhte Krankenhausaufenthaltsdauer (Butera *et al.*, 2011). Der technische Fortschritt im Bereich des perkutan interventionellen Schirmchenverschlusses sowie dessen komplikationsarme und unaufwändigere Durchführung haben dazu geführt, dass der operative PFO-Verschluss nicht zur Therapie der ersten Wahl gehört. Der chirurgische Eingriff ist im kürzlich veröffentlichten Addendum zur S2k-Leitlinie „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 1: Plättchenhemmer, Vorhofflimmern, Hypercholesterinämie und Hypertonie“ nicht als Therapieoption aufgeführt (Hamann GF et al., 2024). Der operative Verschluss bietet sich gegebenenfalls dann an, wenn bereits eine andere Indikation für eine Herz-OP besteht, wie beispielsweise einem Klappenersatz oder einem Bypass.

3.7.2 Die rein medikamentöse Therapie

Zur Sekundärprophylaxe nach kryptogenem Schlaganfall stellt insbesondere die medikamentöse Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern oder ggf. eine orale Antikoagulation eine wichtige Therapieoption dar (Hamann GF *et al.*, 2022).

Generell erhalten Schlaganfallpatienten 100mg Acetylsalicylsäure (ASS) zur Sekundärprävention (Hamann GF *et al.*, 2022). Es wurde auch die Behandlung mit oralen Antikoagulanzen zur Sekundärprophylaxe bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO getestet, wobei allerdings kein therapeutischer Vorteil gegenüber den Thrombozytenaggregationshemmern festgestellt werden konnte (Mohr *et al.*, 2001). Bei der medikamentösen Therapie ist daher, den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie zufolge, weiterhin die Einnahme eines Thrombozytenfunktionshemmers die bevorzugte Therapiewahl (Hamann GF *et al.*, 2024).

3.7.3 Perkutan interventioneller PFO-Verschluss

Beim interventionellen PFO-Verschluss handelt es sich um einen minimalinvasiven Eingriff, der ambulant in einem Herzkatheterlabor durchgeführt wird.

Über eine großlumige Vene, bevorzugt die rechte V. femoralis, wird ein Katheter bis zum rechten Vorhof vorgeschoben (Collado *et al.*, 2018). Schließlich wird das PFO unter Sicht mit Fluoroskopie und gegebenenfalls TEE passiert und im weiteren Verlauf ein Schirmchen platziert, um es zu verschließen. In Tübingen wird der interventionelle PFO-Verschluss standardmäßig nur mit Fluoroskopie und nicht mit zusätzlicher TEE-Kontrolle durchgeführt.

Die verwendeten Schirmchen beziehungsweise Occluder haben zwei sich selbst ausbreitende, meist aus Titan oder Nickel bestehende, miteinander verbundene Drahtgitter-Scheiben (Collado *et al.*, 2018). Sie unterscheiden sich je nach Hersteller in ihrer Größe und ihrer Machart. Entsprechend der anatomischen Gegebenheiten wird der am besten geeignete Occluder für jeden Patienten individuell gewählt.

Eine Frage mit der sich viele Experten auf dem Gebiet im letzten Jahrzehnt auseinandersetzen ist, ob ein interventionell geführter PFO-Verschluss im Vergleich zur rein medikamentösen Sekundärprophylaxe nach kryptogenem Schlaganfall und PFO bessere Ergebnisse im Hinblick auf die Risikoreduktion für einen Reinsult erzielt.

In den Studien CLOSURE-I, PC-Trial und RESPECT wurden die beiden Therapieoptionen miteinander verglichen. Es zeigte sich zwar eine Tendenz zum interventionellen PFO-Verschluss, jedoch waren die Ergebnisse nicht signifikant (Furlan *et al.*, 2012; Meier *et al.*, 2013; Carroll *et al.*, 2013).

Es wurden weitere Studien wie die Close-Studie, die REDUCE-Studie, die DEFENSE-PFO-Studie und die Langzeitergebnisse der RESPECT-Studie durchgeführt. In diesen konnte dann die Überlegenheit des interventionellen PFO-Verschlusses gegenüber der rein medikamentösen Therapie mit signifikantem Ergebnis bewiesen werden (Mas *et al.*, 2017; Søndergaard *et al.*, 2017; Lee P H *et al.*, 2018, Saver *et al.*, 2017).

Hier zeigte sich auch im Hinblick auf Komplikationen, dass der interventionelle PFO-Verschluss als sicheres Verfahren gilt (Mas *et al.*, 2017; Søndergaard *et al.*, 2017; Saver *et al.*, 2017). Als mögliche aber seltene peri- oder postprozedurale Komplikationen sind unter anderem Blutungen, Perikardtampnaden, Vorhofflimmern oder Lungenembolien zu nennen (Mas *et al.*, 2017; Søndergaard *et al.*, 2017; Saver *et al.*, 2017).

In der Close Studie wurde in 4,6% (n=11) der Fälle Vorhofflimmern oder Vorhofflattern und in 0,8% (n=2) größere Blutungen diagnostiziert (Mas *et al.*, 2017).

In der REDUCE Studie trat bei 6,6% der Patienten (n=29) ein Vorhofflimmern oder Vorhofflattern auf (Søndergaard et al., 2017). Außerdem waren bei 1,8% (n=8) größere Blutungen zu beobachten und bei 0,7% (n=3) wurde eine tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenarterienembolie diagnostiziert (Søndergaard et al., 2017).

Daraus hat sich ergeben, dass der perkutan interventionelle PFO-Verschluss Mittel der ersten Wahl bei Patienten zwischen 16-60 Jahren mit entsprechendem Krankheitsbild und moderatem bis ausgeprägtem Shunt ist (Hamann GF et al., 2024).

3.8 Patientenselektion

Die Therapie eines Schlaganfalls variiert je nachdem welche Ursache dieser hat. Ein PFO prädisponiert für einen Schlaganfall. Wie bereits weiter oben erwähnt, liegt die Prävalenz eines PFO bei den Patienten mit kryptogenem Schlaganfall bei etwa 40% (Alsheikh-Ali, 2009). Dies bedeutet aber nicht, dass dieser zwingend auf das PFO zurückzuführen sein muss. Der kryptogene Schlaganfall kann auch andere Gründe haben. In etwa einem Drittel der Fälle handelt es sich um einen Zufallsbefund des PFO, bei dem das Ereignis nicht auf das jeweilig diagnostizierte PFO zurückführbar ist (Alsheikh-Ali, 2009). Nicht jeder Patient mit einem kryptogenen Schlaganfall und vorhandenem PFO

profitiert demnach von einem interventionellen Verschluss. Vor einer Therapie bedarf es daher einer gründlichen Evaluation und Patientenselektion.

Gewisse morphologische Gegebenheiten sind wichtige Indikatoren dafür, dass ein PFO zu einem Schlaganfallereignis beigetragen hat. Andere sprechen eher dagegen.

Die Prävalenz eines ASA erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass ein PFO ursächlich ist (Alsheikh-Ali et al. 2009). Des Weiteren spielt auch die Größe des PFO eine tragende Rolle, da ein größeres PFO eher mit einem kryptogenen Schlaganfall in Verbindung gebracht wird (Homma *et al.*, 2002).

Weitere Indikatoren sind Bestandteil des sogenannten Risk of Paradoxical Embolism Scores (RoPE-Score). Dieser berechnet bzw. schätzt die Wahrscheinlichkeit, dass ein PFO tatsächlich Auslöser für einen kryptogenen Schlaganfall ist (Kent *et al.*, 2013). Es werden Punkte für das Vorliegen eines kortikalen Infarkts, das jeweilige Patientenalter, Nichtraucherstatus, kein Vorhandensein von Bluthochdruck oder Diabetes und kein vorangegangener Schlaganfall in der Anamnese vergeben (Kent *et al.*, 2013).

Nur Patienten mit einem hohen RoPE-Score und demnach einer hohen Wahrscheinlichkeit dafür, dass das PFO ursächlich für den Schlaganfall ist, profitieren von einem interventionellen Verschluss als Sekundärprophylaxe (Kent et al., 2013; Hamann GF et al., 2024).

Entsprechend empfiehlt auch die deutsche Gesellschaft für Neurologie in ihrem Addendum zum Thema PFO der Leitlinie zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls und der transitorisch ischämischen Attacke, dass ein PFO-Verschluss vorzugsweise bei Patienten mit RoPE-Score von 7-10 erfolgen soll (Hamann GF et al., 2024).

3.9 Fragestellung und Ziel der Dissertation

Bei erwachsenen Patienten unter 60 Jahren mit stattgehabter paradoxer Embolie und Vorliegen eines PFO, zählt der perkutane interventionelle Schirmchenverschluss zur Therapie der ersten Wahl zur Sekundärprophylaxe eines Schlaganfalls (Hamann GF et al., 2024).

Da die Erkenntnisse auf diesem Gebiet noch sehr neu sind, fehlen derzeit wichtige klinische Daten über die Sicherheit und die Langzeitergebnisse der Intervention.

Am Universitätsklinikum Tübingen wird bei diesem Eingriff standardmäßig auf eine periprocedurale TEE-Kontrolle verzichtet und die Intervention verläuft lediglich unter Fluoroskopie.

Das Ziel der Dissertation lag darin den klinischen Verlauf von Patienten, welche sich im Universitätsklinikum Tübingen einem perkutanen interventionellen Schirmchenverschluss unterzogen, in einer retrospektiven Datenanalyse zu untersuchen.

Dabei war von großem Interesse, wie das Ergebnis der Intervention ausfiel, also ob der Schirm das PFO vollständig abdichten konnte, ob es peri- oder postinterventionelle Komplikationen gab und ob es seitdem zu erneuten paradoxen Embolien gekommen ist.

Besonderes Augenmerk galt dabei auch der Fragestellung, ob und welche Faktoren, wie beispielsweise anatomische Gegebenheiten, Begleiterkrankungen, Alter, Geschlecht und sonstige Patienteneigenschaften das Ergebnis signifikant beeinträchtigen.

Teile der Studie sind in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift *Clinical Research in Cardiology* veröffentlicht.

4 Material und Methoden

4.1 Aufbau der Studie und Patientenkollektiv

Die Studie wurde durch das lokale Ethikkomitee der Universitätsklinik Tübingen genehmigt (068/2021BO2). Als Studiendesign wurde eine monozentrische retrospektive Analyse von Patientendaten gewählt.

Es wurden die Daten von insgesamt 527 Patienten, welche sich im Zeitraum zwischen August 2010 und Februar 2021 im Herzkatheterlabor des Tübinger Universitätsklinikums einem interventionellen Schirmchenverschluss des Vorhofseptums unterzogen haben, erfasst. Sie hatten zuvor durch eine paradoxe Embolie mindestens einen Schlaganfall, eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) oder eine periphere arterielle Embolie erlitten. Im Rahmen der Ursachenabklärung wurde bei Ihnen ein PFO diagnostiziert, welches mit dem ischämischen Ereignis in Verbindung gebracht wurde.

Ausgeschlossen von der Studie wurden, wie im Zusatzmaterial unseres Papers beschrieben, Patienten, deren Emboliereignis auf andere Ursachen zurückzuführen war, wie beispielsweise Thrombophilien, eine infektiöse Endokarditis, eine aktive Bakteriämie oder intrakardiale Thromben (Harm et al., 2025). Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen die im Picture Archiving and Communication System (PACS) gespeicherten prä- und postinterventionellen Ultraschalluntersuchungen von TTE und TEE keine ausreichende Bildqualität aufwiesen oder nicht mehr auffindbar waren.

4.2 Datenerhebung

Anhand der spezifischen OPS-Codes wurden die Patienten über die SAP-Software identifiziert und die erforderlichen Daten mit Hilfe der elektronischen Patientenakte erhoben. Die Daten für die Analyse wurden dabei pseudonymisiert und in eine Microsoft Office Excel Tabelle übertragen.

Dabei wurden demographische Daten wie Alter zum Prozedurdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI erhoben.

Des Weiteren wurden relevante Vorerkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK), Thrombophilie, Migräne und Vorhofflimmern erfasst. Weitere Daten bezüglich bekannter Schlaganfallereignisse in der Familie, durchgemachte Myokardinfarkte und deren Therapie (Bypass oder Stent), aktiver Nikotinkonsum sowie Zustand nach tiefer Beinvenenthrombose wurden ebenfalls ermittelt.

Darüber hinaus wurde erfasst, ob der Patient eine transitorisch ischämische Attacke, einen Schlaganfall oder eine periphere Embolie erlitten hat und ob gegebenenfalls eine Lysetherapie stattfand. Zusätzlich wurde bei jedem Patienten der RoPE-Score ermittelt.

Bezüglich der präinterventionellen Medikation wurde die Einnahme relevanter Arzneimittel beziehungsweise Wirkstoffgruppen wie ASS, P2Y12, Dipyridamol, Marcumar, Heparin, Fondaparinux, Direkte orale Antikoagulantien (DOAK), Statine, ACE-Hemmer, AT1-Blocker und Betablocker ermittelt.

Die postinterventionelle Medikation und das Therapieschema nach der Intervention wurden ebenfalls erhoben und dafür die Einnahme relevanter Medikamente, wie ASS, P2Y12-Inhibitoren, Marcumar, Direkte Antikoagulantien und Heparin erfasst.

Präinterventionell wurden alle Patienten mittels TEE untersucht. Bei der TEE-Untersuchung wurde ein Philips X8-2 Transducer von Philips Medical Systems (Hamburg, Deutschland) mit 1-5 MHz verwendet sowie das Philips EPIQ 7 Ultraschallsystem (Harm et al., 2025)

Folgende Daten waren hierbei von Interesse: Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Klappenfehler wie Aortenstenose oder Aorteninsuffizienz, Mitralsuffizienz, Trikuspidalinsuffizienz, der systolische Pulmonalarteriendruck, die Vorhofgröße, ein vorhandener Shunt in Ruhe oder unter Valsalva-Manöver, der Shuntgrad und ob ein Aneurysma besteht. Der Shuntgrad wurde dabei in klein (Übertritt von < 10 Bubbles des Kontrastmittels), moderat (10-30 Bubbles) und groß (> 30 Bubbles) unterteilt. Ein ASA wurde diagnostiziert, wenn eine Auslenkung des Vorhofseptums von insgesamt mehr als 15mm, oder von mehr als 10mm in eine Richtung vorlag.

Des Weiteren wurden sowohl im „bicavalen Schnitt“ (midesophageal bicaval view) als auch in der „Shortaxis“ (short axis view) des TEE die Tunnellänge des PFO, die Septum primum Länge, die Exkursionen des Septums in den linken und rechten Vorhof, die Septum secundum Dicke, die Spaltbreite und der Abstand zur Aortenklappe beziehungsweise zur V. cava superior ermittelt. Die Abbildungen 5 und 6 zeigen beispielhaft die Tee-Ausmessungen der PFO-Tunnellänge und der Septum primum Länge im „bicavalen Schnitt“ und in der „Shortaxis“. Des Weiteren wurde erfasst, ob es zu peri- oder postinterventionellen Komplikationen kam und ob postinterventionell weiterhin ein Übertritt von Kontrastmittel im Sinne eines Restshunts beobachtet werden konnte.

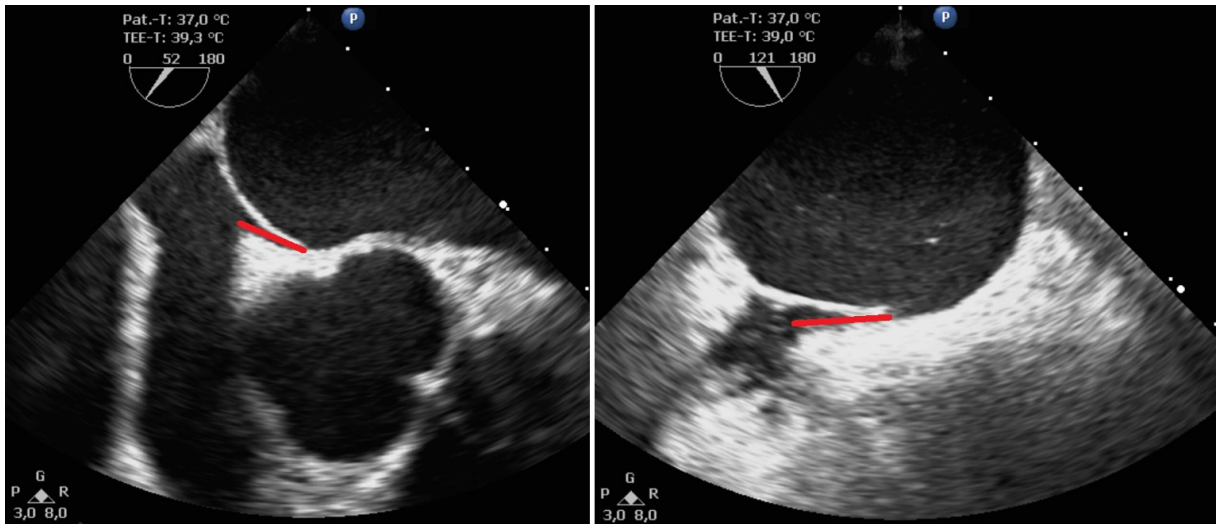


Abbildung 5: TEE-Messungen der PFO-Tunnellänge in der "Shortaxis" (linkes Bild) und im "bicaval View" (rechtes Bild)

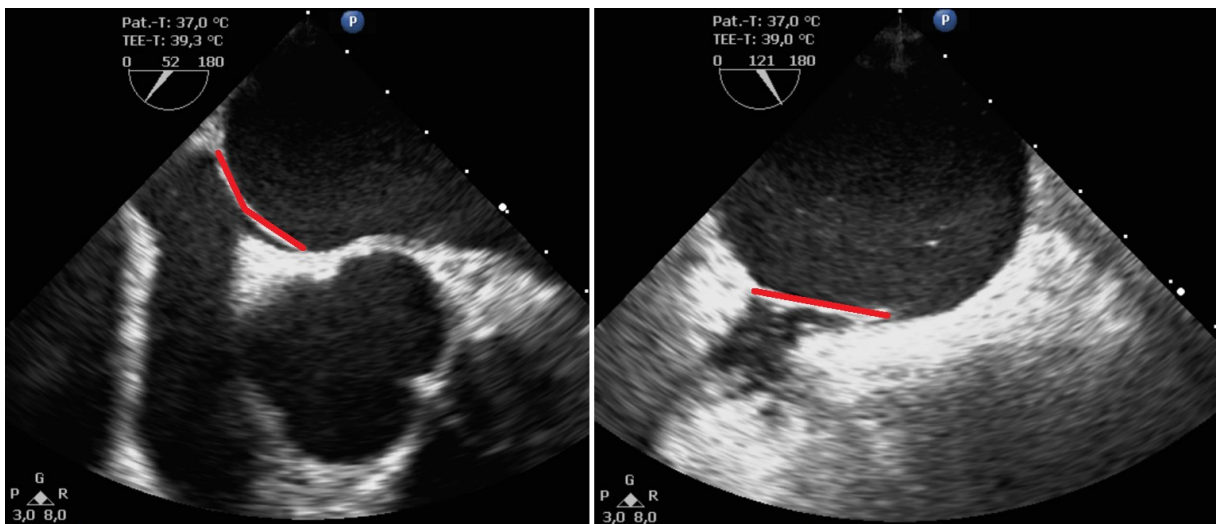


Abbildung 6: TEE-Messungen der Septum primum Länge in der "Shortaxis" (linkes Bild) und im "bicaval View" (rechtes Bild)

4.3 Präinterventionelle Diagnostik

Bei den Studienteilnehmern wurden, gemäß den Leitlinien zunächst andere Ursachen für den Schlaganfall oder die transitorisch ischämische Attacke ausgeschlossen. Erst dann konnte die paradoxe Embolie mit hoher Sicherheit auf ein bestehendes PFO zurückgeführt werden.

Hierzu erfolgte eine gründliche multidisziplinäre diagnostische Evaluation, welche meist aus kranialer Computertomographie (cCT), kranialer Magnetresonanztomographie (cMRT), Thrombophilie-Screening, 12-Kanal-Elektrokardiographie (EKG), Langzeit-EKG, Duplexsonographie der Halsgefäße, TTE und TEE sowie gegebenenfalls Duplexsonographie der Beinvenen zum Ausschluss einer tiefen Beinvenenthrombose bestand. Eventuell waren weitere Untersuchungen erforderlich.

Ein PFO wurde diagnostiziert, wenn es gelang mit Hilfe der TEE bereits in Ruhe oder unter Durchführung eines Valsalva Manövers einen Übertritt von Kontrastmittel-Bubbles vom rechten Vorhof über das Vorhofseptum in den linken Vorhof nachzuweisen.

In einem multidisziplinären Team wurden die Ergebnisse der Untersuchung evaluiert und letztendlich gemeinsam mit dem Patienten eine Entscheidung über das weitere Vorgehen getroffen.

4.4 Durchführung der Schirmchenimplantation

Die Schirmchenimplantation wurde durch erfahrene Kardiologen im Herzkatheterlabor des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Es wurden verschiedene Occludertypen verwendet, wodurch der Vorgang der Implantation je nach Hersteller oder Schirmchentyp leicht variierte. Die passende Größe und der Typ des Occluders wurden für jeden Patienten individuell mithilfe der zuvor erhobenen TEE-Messungen ausgewählt.

Die Grundzüge des Ablaufs werden im Folgenden wiedergegeben. Unter gegebenenfalls leichter Sedierung und lokaler Anästhesie der Einstichstelle wurde standardmäßig die rechte V. femoralis punktiert. Anschließend wurde eine Schleuse eingelegt um im Verlauf das Kathetersystem einführen zu können und mit dem Führungsdraht über das venöse Gefäßsystem letztendlich zum rechten Vorhof zu gelangen. Danach wurde das PFO sondiert, sodass die Drahtspitze im linken Vorhof beziehungsweise im Bereich der Pulmonalvenen zum Liegen kam, um im nächsten Schritt den Occluder über den Katheter zum Vorhofseptum vorzubringen und das PFO zu passieren (Giblett et al., 2020). Nach Entfaltung der ersten Scheibe im linken Atrium, konnte im Verlauf die zweite Scheibe im rechten Atrium entfaltet werden, sodass beide Scheiben der Septumwand dicht anliegen und das PFO in seinem ganzen Durchmesser abdecken (Collado et al., 2018; Giblett et al., 2020).

Die Lagekontrolle erfolgte dabei lediglich unter Fluoroskopie. Auf eine periinterventionelle Kontrolle mittels TEE wurde möglichst verzichtet. Auch ein „ballon sizing“ zur Messung des PFO-Durchmessers wurde nicht routinemäßig durchgeführt. Nach Sicherstellung der korrekten Platzierung wurde das Device vom Draht gelöst, das Kathetersystem entfernt und die Einstichstelle vernäht.

4.5 Verwendete Schirmchentypen

Die Schirmchen/Occluder bestehen aus zwei sich selbst entfaltenden Scheiben, welche durch einen kleinen Steg miteinander verbunden sind. Die Devices sind in unterschiedlichen Größen verfügbar.

Die Systeme von Amplatzer und Gore gelten allgemein als die am häufigsten verwendeten (Hamann GF et al., 2024).

Der Amplatzer-Occluder besteht aus zwei in der Regel unterschiedlich großen Scheiben, gebildet durch ein Nickel-Titanium-Netz, welche über einen kleinen Steg miteinander verbunden sind (Collado *et al.*, 2018). Durch ein Polyester-Stoffüberzug der Scheiben wird die Dichtigkeit des Devices zusätzlich verbessert (Collado *et al.*, 2018).

Die Scheiben des Gore-Occluder bestehen wie die des Amplatzer-Occluders aus einem Nitinol-Netz, welches aber zusätzlich noch Platinanteile enthält (Collado *et al.*, 2018). Die Beschichtung des Devices besteht aus einem Polyetrafluoroethylene-Material und wurde konstruiert, um besonders schonend für die Septumwand zu sein (Collado *et al.*, 2018)

Neben den Produkten von Amplatzer und Gore wurden am Tübinger Universitätsklinikum auch Systeme von Occlutech und Cardia verwendet. Insgesamt ähneln sich die Systeme. In Bezug auf die Verschlussrate, sowie das Komplikationsrisiko, konnten keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden, sodass die aktuelle Leitlinie keine Empfehlung hinsichtlich eines spezifischen Occluders ausspricht (Hamann GF et al., 2024).

4.6 Postinterventionelles Prozedere

Bei unauffälligem Befund im TTE und kardiopulmonal stabilem Zustand konnten die Patienten bereits am Tag nach dem Eingriff entlassen werden.

Sofern keine Kontraindikationen bestanden, wurde standardmäßig eine drei bis sechs monatige duale Plättchenhemmung mit 100mg Aspirin plus 75mg Clopidogrel empfohlen. Anschließend sollte Aspirin als Monotherapie für mindestens 12 Monate fortgeführt werden.

Als Follow-Up erfolgte in der Regel ein Kontrolltermin sechs Monate nach dem Eingriff. Hierbei wurde eine erneute kontrastmittelunterstützte TEE-Untersuchung durchgeführt, um den Occluder auf korrekte Lage zu überprüfen und sicherzustellen, dass das PFO erfolgreich abgedichtet werden konnte.

Bei Vorhandensein eines Restshunts wurden weitere Kontrolltermine mit erneuter TEE-Untersuchung vereinbart. Je nach Risikoprofil des Patienten variierten die Kontrollabstände.

Bei regelrechtem Befund im Rahmen der Follow-Up Untersuchung waren keine weiteren Kontrollen mehr erforderlich.

4.7 Statistische Analyse

Die gesammelten Daten wurden mittels SPSS (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York, USA), R (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) und JMP Pro Version 17 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) analysiert (Harm et al., 2025).

Normalverteilte Daten wurden dabei mit Mittelwert und Standardabweichung (SD) dargestellt und wurden mit Hilfe eines T-Tests ausgewertet, während nicht normalverteilte Daten mittels Median und Interquartilabstand (IQR) dargestellt wurden (Harm et al., 2025). Bei Ihnen wurde für die statistische Signifikanzanalyse ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt (Harm et al., 2025).

Merkmalsausprägungen, welche kategorialen Skalen zugeordnet werden, sind als Gesamtanzahl und dem prozentualen Anteil angegeben und wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests berechnet (Harm et al., 2025).

Mögliche korrelierende Daten wurden mithilfe des Pearson Produkt-Moment Korrelationskoeffizienten und dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman analysiert (Harm et al., 2025).

Um mögliche unabhängige Prädiktoren für einen Restshunt zu detektieren wurde eine binominale Regressionsanalyse durchgeführt (Harm et al., 2025).

Die Graphiken wurden mit Hilfe von verschiedenen Softwareprogrammen wie RStudio und JMP erstellt (Harm et al., 2025).

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen August 2010 und Februar 2021 unterzogen sich im Herzkatheterlabor des Tübinger Universitätsklinikums insgesamt 527 Patienten einem interventionellen Schirmchenverschluss des Vorhofseptums, nachdem sie zuvor mindestens eine paradoxe Embolie erlitten haben, welche auf ein PFO zurückzuführen war. Bei allen Patienten war die grundsätzliche Implantation des Occluders erfolgreich.

Fast zwei Drittel der behandelten Patienten waren männlichen Geschlechts. Der Anteil der Frauen betrug 36,6% (193 Patientinnen). Der Median des Patientenalters zum Zeitpunkt der Intervention lag bei 55 Jahren mit einem Interquartalabstand von 46 Jahren (Q1) bis 63 Jahren (Q3). Der jüngste Patient, der sich einer Intervention unterzog, war 17 Jahre alt, der älteste war 84 Jahre alt. Der Body Mass Index lag im Median bei 26,3.

Tabelle 1: Patientendemographie

	Gesamt (N=527)
weiblich, n (%)	193 (36,6)
männlich, n (%)	334 (63,4)
Alter bei Prozedur, Jahre im Median (IQR)	55 (46-63)
Body Mass Index, im Median (IQR)	26,3 (23,9 – 29,1)

5.2 Grund der Indikation

Grund für die Durchführung des interventionellen Schirmchenverschlusses war bei insgesamt 383 (72,7%) Patienten mindestens ein zuvor stattgehabter ischämischer Schlaganfall (Harm et al., 2025).

85 (16,1%) Patienten erlitten zuvor eine oder mehrere transitorisch ischämische Attacken (TIA) und bei 43 Patienten (8,2%) bestand die Indikation für den Eingriff aufgrund einer peripheren arteriellen Embolie (Harm et al., 2025).

Bei 18 Patienten (3,9%) war die Indikation aus sonstigen Gründen gegeben (Harm et al., 2025).

Tabelle 2: Indikation des PFO-Verschlusses (Harm et al., 2025)

	Gesamt (N=527)
Ischämischer Schlaganfall, n (%)	383 (72,7)
TIA, n (%)	85 (16,1)
Periphere arterielle Embolie, n (%)	43 (8,2)
Sonstige, n (%)	18 (3,9)

5.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und relevante kardiale Vorerkrankungen

31,3% (n=165) aller Patienten wiesen eine arterielle Hypertonie auf. Eine Hyperlipoproteinämie war bei 364 der 527 Patienten nachweisbar, was einem Gesamtanteil von 69,1% entspricht (Harm et al., 2025). Bei 10,6% (n=56) aller Patienten handelte es sich um aktive Raucher und 31 Patienten (5,9%) hatten ein Diabetes mellitus. Außerdem zeigten 71 Patienten (13,5%) einen Adipositas Grad 1 oder höher auf.

18 Patienten (3,4%) hatten einen Herzinfarkt in der Anamnese und 3 der 527 Patienten wurden bereits mit einem Koronararterien-Bypass versorgt. Des Weiteren war bei 3 Patienten eine Herzinsuffizienz bekannt.

Für jeden Patienten wurde außerdem der RoPE-Score ermittelt und analysiert. Dieser lag im Median bei 5 (IQR 4-5) (Harm et al., 2025).

Tabelle 3: kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiale Vorerkrankungen (Harm et al., 2025)

	Gesamt (N=527)
Arterielle Hypertonie, n (%)	165 (31,3)
Hyperlipidämie, n (%)	364 (69,1)
Diabetes mellitus, n (%)	31 (5,9)
aktiver Raucher, n (%)	56 (10,6)
Adipositas Grad 1 oder höher, n (%)	71 (13,5)
Zustand nach Koronararterienbypass, n (%)	3 (0,6)
Zustand nach Myokardinfarkt, n (%)	18 (3,4)
Kongestive Herzinsuffizienz, n (%)	3 (0,6)
RoPE-Score, im Median (IQR)	5 (4-6)

5.4 Weitere Vorerkrankungen

Im Rahmen der Datenerhebung wurden auch weitere Erkrankungen dokumentiert und ausgewertet. So bestand bei 14 Patienten eine chronische Niereninsuffizienz, 10 Patienten hatten eine bekannte periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und 16 Patienten eine cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK).

Des Weiteren gaben 25 Patienten an, schon mal eine tiefe Venenthrombose gehabt zu haben und bei 13 Patienten seien Schlaganfälle von Familienmitgliedern in jungen Jahren aufgetreten.

Eine koronare Herzkrankheit wurde bei 21 Patienten beschrieben und bei 15 Patienten war ein Vorhofflimmern bekannt.

Tabelle 4: weitere Vorerkrankungen

		Häufigkeit (N=527)
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)		14 (2,7)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)		10 (1,9)
Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, n (%)		16 (3,1)
Tiefe Venenthrombose, n (%)		25 (4,7)
Schlaganfall in Familienanamnese		13 (2,5)
Koronare Herzkrankheit	Eingefäßerkrankung	15 (2,8)
	Zweigefäßerkrankung	5 (0,9)

	Dreigefäßerkrankung	6 (1,1)
Vorhofflimmern	Paroxysmal	11 (2,1)
	Persistierend	1 (0,2)
	Permanent	3 (0,6)
Fehlend		4 (0,8)
Gesamt		527 (100)

5.5 Medikation vor dem Eingriff

Zur Therapie nach stattgehabtem Schlaganfall erhielten die Patienten in Tübingen bis zum Eingriff, in der Regel, entweder einen Thrombozytenaggregationshemmer oder eine Antikoagulation.

Bei Aufnahme der Patienten nahmen insgesamt 397 Patienten (75,3%) ein Statinpräparat ein (Harm et al., 2025). 18,6% (n=98) der Patienten nahmen täglich 100mg ASS (Acetylsalicylsäure) ein (Harm et al., 2025). 366 Patienten (69,5%) nahmen außerdem ein direktes orales Antikoagulant ein (Harm et al., 2025). Weitere Medikamente bei Aufnahme sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Medikation vor dem Eingriff (Harm et al., 2025)

	Gesamt (N=527)
Statin, n (%)	397 (75,3)
ACE-Hemmer, n (%)	81 (15,4)
AT-II-Rezeptorantagonisten, n (%)	38 (7,2)
Betablocker, n (%)	60 (11,4)
Acetylsalicylsäure, n (%)	98 (18,6)
P2Y12-Hemmer, n (%)	21 (4)
Niedermolekulares Heparin, n (%)	51 (9,7)
Direkte orale Antikoagulanzen, n (%)	366 (69,5)

5.6 Medikation nach stattgehabtem Eingriff

Nach dem interventionellen PFO-Verschluss erhielten 479 Patienten (90,9 %), welche sich im Rahmen der Studie dem Eingriff am Tübinger Universitätsklinikum unterzogen, eine Standardtherapie mit einer dualen Plättchenhemmung, bestehend aus ASS und Clopidogrel.

Bei 44 Patienten (8,3 %) stellte eine duale antithrombozytäre Therapie keine Option da, sodass entsprechend der Begleiterkrankungen, wie beispielsweise einem bekannten Vorhofflimmern oder Medikamentenunverträglichkeiten, ein alternatives Therapieregime gewählt wurde.

Tabelle 6: Häufigkeit der dualen antithrombozytären Therapie

	Häufigkeit (N)	Prozent
Duale antithrombozytäre Therapie	479	90,9 %
Sonstiges Therapieregime	44	8,3 %
Fehlend	4	0,8 %
Gesamt	527	100 %

34,7 % der Patienten (N= 183) erhielten die duale antithrombozytäre Therapie über einen Zeitraum von 3 Monaten. Bei 53,7% (N= 283) aller Studienteilnehmer hat man sich für eine DAPT über 6 Monate entschieden. Bei 10 Patienten wurden aus unterschiedlichen Gründen individuelle Zeiträume gewählt.

Tabelle 7: Dauer der dualen antithrombozytären Therapie (DAPT)

	Monate	Häufigkeit (N)	Prozent (%)
Patienten mit DAPT	1	1	0,2
	3	183	34,7
	4	2	0,4
	6	283	53,7
	7-10	3	0,6
	12	4	0,8
Fehlend		51	9,7
Gesamt		527	100

5.7 Verwendete Occludermarken

Bei den am Tübinger Universitätsklinikum verwendeten PFO-Occludern handelte es sich in 51,4% (n=271) um Modelle vom Typ Amplatzer.

Das am zweithäufigsten verwendete Modell war der Cardia Occluder mit 25,2% (n=133), gefolgt von Occlutech (11,2%, n=59) und Gore (8,2%, n=43).

Tabelle 8: Verwendete Occludermarken

	Häufigkeit (N)	Prozent (%)
Amplatzer	271	51,4
Occlutech	59	11,2
Cardia	133	25,2
Gore	43	8,2
Fehlend	21	4,0
Gesamt	527	100

5.8 Occludergröße

Die Größe des Occluders wurde in dieser Analyse anhand des Durchmessers des rechtsatrialen Schirms definiert. Die am häufigsten implantierte Occludergröße hatte einen rechtsatrialen Schirmchendurchmesser von 25mm. Bei 70,6% (n=372) aller Patienten wurde diese Größe verwendet, danach folgten mit 20,1% (n=106) die 30mm Occluder.

Tabelle 9: Verwendete Occludergrößen

Occludergröße in mm	Häufigkeit	Prozent (%)
18	8	1,5
20	7	1,3
25	372	70,6
30	106	20,1
35	11	2,1
Fehlend	23	4,4
Gesamt	527	100

5.9 TEE-Messwerte

Im Rahmen der präinterventionellen Ultraschalluntersuchungen wurden auch bestehende Klappenvitien der Patienten diagnostiziert und anschließend ausgewertet. Das am häufigsten diagnostizierte Klappenvitium war die Mitralsuffizienz, die bei 57,5% (n=303) aller Patienten festgestellt werden konnte. Darauf folgte die Trikuspidalsuffizienz, die bei 276 (52,4%) Patienten nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 10: Diagnostizierte Klappenvitien in der präinterventionellen Ultraschalldiagnostik

Klappenvitium	Schweregrad des Klappenvitiums	Häufigkeit
Aortenklappenstenose, n (%)	1	2 (0,4)
	2	2 (0,4)
	3	0 (0)
Aortenklappeninsuffizienz, n (%)	1	85 (16,1)
	2	3 (0,6)
	3	0 (0)
Mitralklappeninsuffizienz, n (%)	1	282 (53,5)
	2	20 (3,8)
	3	1 (0,2)
Trikuspidalklappeninsuffizienz, n (%)	1	270 (51,2)
	2	5 (0,9)
	3	1 (0,2)
Fehlend, n (%)		14 (2,7)
Gesamt, n (%)		527 (100)

Im Bicavalen Schnitt (midesophageal bicaval view) und in der Shortaxis (short axis view) wurden die Messungen durchgeführt, die der genaueren Analyse der morphologischen beziehungsweise anatomischen Gegebenheiten der Vorhöfe und dem PFO dienen. Zu erwähnen ist hier, dass nicht bei jedem Patienten alle Messwerte nutzbar waren, da nicht alle gefertigten Bilder- und Videosequenzen geeignete Bedingungen für bestimmte Messungen aufwiesen.

Tabelle 11: TEE-Messungen in der „Short Axis“

Messungen in der Short Axis	Häufigkeit (N=527)	Mittelwert (cm)	Standardabweichung (cm)
Tunnellänge des PFO	277	0,92	0,51
Septum Primum Länge	318	2,47	0,61
Septum Primum Exkursion in das linke Atrium	343	0,44	0,39
Septum Primum Exkursion in das rechte Atrium	343	0,31	0,31
Septum Sekundum Dicke	310	0,63	0,21
Spaltbreite des PFO	278	0,22	0,21
Distanz zwischen PFO und Aorta	345	1,02	0,42

Tabelle 12: TEE-Messungen im Bicavalen Schnitt

Messungen im bicavalen Schnitt	Häufigkeit (N=527)	Mittelwert (cm)	Standardabweichung (cm)
Tunnellänge des PFO	405	1,18	0,52
Septum Primum Länge	403	2,78	0,77
Septum Primum Exkursion in das linke Atrium	411	0,48	0,41
Septum Primum Exkursion in das rechte Atrium	410	0,34	0,33
Distanz zwischen PFO und Vena cava superior	376	1,65	0,62
Spaltbreite des PFO	398	0,24	0,21
Septum Primum Dicke	346	0,18	0,21

Mithilfe der präinterventionellen Diagnostik konnten die diagnostizierten PFO weiter anhand deren Shuntgrad unterteilt werden. Hierbei wurde in die Grade 1 - 3 unterteilt, wobei 1 den kleinsten und 3 den höchsten Shuntgrad darstellt. Von den 527 Patienten wiesen 68,5% (n=361) einen Shuntgrad 3 auf. Darüber hinaus wurde ermittelt ob der Shunt, der durch das PFO hervorgerufen wurde, lediglich unter Valsalva Manöver oder bereits in Ruhe auftrat. Bei 57,5% (n=303) der Patienten zeigte sich der Shunt bereits in Ruhe. Außerdem wurde anhand der Exkursionen des Vorhofseptums errechnet, ob ein Aneurysma vorlag. Bei 36,8% (n=194) konnte zusätzlich zum PFO ein Aneurysma diagnostiziert werden.

Tabelle 13: PFO- und Shuntdaten

		Häufigkeit (N=527)
Shunt in Ruhe, n (%) (fehlend n=151, 28,7%)		303 (57,5)
Shuntgrad, n (%) (Fehlend: n=67, 12,7%)	1	21 (4)
	2	78 (14,8)
	3	361 (68,5)
Aneurysma, n (%) (Fehlend n=56, 10,6%)		194 (36,8)

5.10 Komplikationen im Rahmen des Eingriffs und Verlaufs

Im Rahmen des Eingriffs und dem postinterventionellen stationären Aufenthalt kam es zu einigen wenigen Komplikationen, welche weitere therapeutische Maßnahmen erforderten. Es gab keine Todesfälle im Rahmen des Eingriffs. Außerdem wurden keine relevanten Blutungen oder Hämatome im Bereich der Einstichstelle beobachtet. Lediglich ein Patient entwickelte unmittelbar nach dem Eingriff eine Perikardtamponade. Diese wurde umgehend von subcostal drainiert, sodass 250ml Erguss abgeleitet werden konnte. Der weitere klinische Aufenthalt des Patienten gestaltete sich komplikationslos.

Im Rahmen der Follow-Up Untersuchungen mittels TEE und TTE wurden die Patienten auch im Hinblick auf erneute ischämische Ereignisse sowie Rhythmusstörungen beobachtet. Hierbei zeigten sich bei insgesamt 8 Patienten, vor allem in den ersten Wochen nach der Intervention, Rhythmusstörungen im Sinne eines Vorhofflimmerns oder Vorhofflatterns.

Ein Patient berichtete circa 30 Minuten nach erfolgtem PFO-Verschluss eine etwa 3 Minuten andauernde Episode mit Hypästhesien in den Fingern der linken Hand sowie des linken Mundwinkels gehabt zu haben. Die Ausfallerscheinungen wurden als TIA im Stromgebiet der A. cerebri media rechts gewertet. Bei dem Patienten kam es danach zu keinerlei neuen Schlaganfallereignissen. Weitere 5 Patienten erlitten in den Monaten nach stattgehabtem PFO-Verschluss erneute Schlaganfälle und ein Patient eine Amaurosis fugax.

Allerdings konnte lediglich beim Patienten mit der TIA und einem der Patienten mit Schlaganfallrezidiv das erneute Ereignis mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das PFO zurückgeführt werden. Bei allen anderen Patienten wurde in TEE-Kontrollen ein sicherer Verschluss des PFO nachgewiesen.

Tabelle 14: Rhythmusstörungen im Zeitraum der Follow-Up Untersuchungen

		Häufigkeit
Vorhofflimmern, n (%)	Paroxysmal	5 (0,9)
	Persistierend	1 (0,2)
	Permanent	0 (0)
Vorhofflattern, n (%)		2 (0,4)
Fehlend, n (%)		5 (0,9)
Gesamt, n (%)		527 (100)

5.11 Verschlussraten des PFO nach stattgehabter Schirmchenimplantation

Als Follow-Up wurde in der Regel jeder Patient innerhalb von 6 Monaten nach der Intervention in der kardiologischen Ambulanz des Tübinger Universitätsklinikums vorstellig. Hierbei wurde mittels erneuter TEE-Untersuchung der Occluder auf seine korrekte Lage überprüft und sichergestellt, dass das PFO erfolgreich abgedichtet werden konnte. Sofern eine Restleckage (peri-device leak) sonographisch ausgeschlossen werden konnte, waren keine weiteren Kontrollen notwendig. Bei Bestehen eines Restshunts wurde innerhalb von 6 Monaten eine erneute Kontrolluntersuchung geplant.

Insgesamt lag die Verschlussrate bei der ersten TEE-Kontrolle bei 87,1% (n=458). Ein Fortbestehen eines Rechts-Links-Shunts konnte in Ruhe oder unter Valsalva-Manöver bei 12,9% (n=68) der Patienten nachgewiesen werden.

Tabelle 15: Verschlussrate (Harm et al., 2025)

	Erfolgreicher PFO-Verschluss	Restshunt	P-Wert
Weibliches Geschlecht, n (%)	167 (36,4)	26 (38,2)	0,767
Alter, Jahre (Median, IQR)	55 (46-63)	56 (49-61)	0,916
Gesamt, n (%)	458 (87,1)	68 (12,9)	

5.12 Vergleich der Primärindikation des Schirmchenverschlusses zwischen Patienten mit erfolgreichem Verschluss und Patienten mit Restshunt

Der Anteil von Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall als Primärindikation lag bei den Patienten mit Restshunt bei 85,3% (n=58) (Harm et al., 2025). Bei den Patienten mit erfolgreichem PFO-Verschluss wiesen nur 70,8% (n=325) einen ischämischen Schlaganfall als Primärindikation auf, sodass sich hier ein signifikanter Unterschied (p=0,012) zeigte (Harm et al., 2025).

Tabelle 16: Vergleich der Primärindikation zwischen Patienten mit erfolgreichem Verschluss und Restshunt (Harm et al., 2025)

	Erfolgreicher PFO-Verschluss	Restshunt	P-Wert
Ischämischer Schlaganfall, n (%)	325 (70,8)	58 (85,3)	0,012
TIA, n (%)	79 (17,2)	6 (8,8)	0,079
Periphere arterielle Embolie, n (%)	39 (8,5)	4 (5,9)	0,462
Sonstige, n (%)	18 (3,4)	0 (0)	0,097
Gesamt, n (%)	458 (87,1)	68 (12,9)	

5.13 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit erfolgreichem Verschluss im Vergleich zu Patienten mit Restshunt

Auch die kardiovaskulären Risikofaktoren wurden zwischen den Patienten mit erfolgreichem Verschluss und den Patienten mit Restshunt verglichen. Während bei den Patienten mit erfolgreichem Schirmchenverschluss insgesamt 67,1% (n=308) eine Hyperlipidämie aufwiesen, lag der Hyperlipidämieanteil bei den Patienten mit Restshunt bei 82,4% (n=56) und war somit signifikant höher (p=0,011) (Harm et al., 2025).

Des Weiteren war der Anteil von Personen mit Adipositas Grad 1 oder höher bei den Patienten mit Restshunt mit 22,1% (n=15) signifikant höher (p=0,026) als der Anteil bei den Patienten mit erfolgreichem PFO-Verschluss, der nur 12,2% (n=56) betrug (Harm et al., 2025).

Tabelle 17: Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit erfolgreichem Verschluss und Patienten mit Restshunt im Vergleich (Harm et al., 2025)

	Erfolgreicher PFO-Verschluss	Restshunt	P-Wert
Arterielle Hypertonie, n (%)	146 (31,8)	19 (27,9)	0,521
Hyperlipidämie, n (%)	308 (67,1)	56 (82,4)	0,011
Diabetes mellitus, n (%)	24 (5,2)	7 (10,3)	0,098
Aktive Raucher, n (%)	47 (10,2)	9 (13,2)	0,454
Adipositas Grad 1 oder höher, n (%)	56 (12,2)	15 (22,1)	0,026
Zustand nach Koronararterienbypass, n (%)	2 (0,4)	1 (1,5)	0,29
Zustand nach Myokardinfarkt, n (%)	15 (3,3)	3 (4,4)	0,628
Herzinsuffizienz, n (%)	2 (0,4)	1 (1,5)	0,29
RoPE-Score (Median, IQR)	5 (4-6)	5 (5-5)	0,563
Gesamt, n (%)	458 (87,1)	68 (12,9)	

5.14 Vergleich der Medikation bei Aufnahme zwischen Patienten mit erfolgreichem Verschluss und Restshunt

Tabelle 18: Aufnahmemedikation von Patienten mit erfolgreichem PFO-Verschluss und Patienten mit Restshunt im (Harm et al., 2025)

	Erfolgreicher PFO-Verschluss	Restshunt	P-Wert
Statin, n (%)	337 (73,4)	60 (88,2)	0,008
ACE-Hemmer, n (%)	76 (16,6)	5 (7,4)	0,049
AT-II Rezeptor Antagonisten, n (%)	32 (7)	6 (8,8)	0,582
Betablocker, n (%)	54 (11,8)	6 (8,8)	0,476
Aspirin, n (%)	87 (19)	11 (16,2)	0,577
P2Y12-Inhibitoren, n (%)	20 (4,4)	1 (1,5)	0,256
Niedermolekulares Heparin, n (%)	49 (10,7)	2 (2,9)	0,044
Direkte orale Antikoagulanzen, n (%)	313 (68,2)	53 (77,9)	0,103
Gesamt, n (%)	458 (87,1)	68 (12,9)	

5.15 Vergleich der Laborparameter bei Patienten mit erfolgreichem PFO-Verschluss und Patienten mit Restshunt

Bezüglich der Laborparameter, welche vor dem interventionellen Schirmchenverschluss erhoben wurden, zeigten sich keine deutlichen Unterschiede zwischen Patienten mit Restshunt und Patienten mit erfolgreichem Verschluss (Harm T, persönliche Mitteilung). Die Interquartilabstände der jeweiligen Laborparameter lagen weitgehend im Normbereich (Harm T, persönliche Mitteilung). Lediglich die Thrombozytenanzahl bei Patienten mit Restshunt war leicht niedriger als der untere Normwert (Harm T, persönliche Mitteilung).

Tabelle 19: Laborparameter von Patienten mit erfolgreichem Verschluss und Patienten mit Restshunt im Vergleich (Harm T, persönliche Mitteilung)

	Erfolgreicher PFO-Verschluss	Restshunt	P-Wert
Thrombozyten($10^9/L$) (Median, IQR)	153 (141,5 – 191)	144,3 (141,5 – 181,8)	0,430
Hämoglobin (g/dL) (Median, IQR)	14,1 (13,4 – 14,8)	14,1 (13,8 – 14,5)	0,591
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (Median, IQR)	89 (79,1 – 97,3)	89 (82,4 – 100,9)	0,446
Gesamt, n (%)	458 (87,1)	68 (12,9)	

5.16 Auswirkungen der echokardiographischen Parameter auf einen Restshunt

Ziel der Datenanalyse war es unter anderem mögliche echokardiographische Parameter auszumachen, welche als Prädiktoren für einen Restshunt nach erfolgtem perkutanem interventionellem PFO-Verschluss dienen können. Im Rahmen der präinterventionell erhobenen TEE-Untersuchungen zeigten sich hierbei viele verschiedene, teils stark variierende, morphologische Konstellationen. Bezüglich des Shuntgrades zeigte sich bei allen Patienten mit niedriger Shuntgröße ein suffizienter PFO-Verschluss in der Kontroll-TEE (Harm et al., 2025). Mit zunehmendem Shuntgrad stieg auch die Häufigkeit für ein Restshunt nach PFO-Verschluss (Harm et al., 2025). So ließ sich bei den Patienten mit Restshunt in 8,5% der Fälle eine moderate Shuntgröße nachweisen und bei 91,5% lag ein großer Shunt vor (*Abbildung 7*) (Harm et al., 2025). Es zeigten sich hierbei signifikante Unterschiede zwischen den Shuntgraden bei Patienten mit suffizientem PFO-Verschluss im Vergleich zu Patienten mit Restleck ($p=0,025$) (Harm et al., 2025).

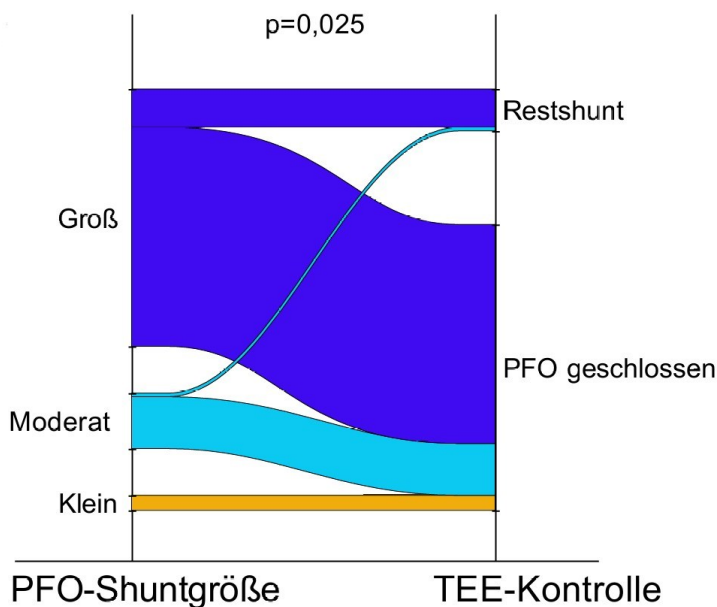


Abbildung 7: Korrelation von präinterventioneller Shuntgröße und Restshunt nach PFO-Verschluss (modifizierte Darstellung des Originals aus Harm et al., 2025)

Das Vorhandensein eines ASA erwies sich ebenfalls als signifikanter Prädiktor für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit auf einen Restshunt nach PFO-Verschluss ($p=0,022$) (Harm et al., 2025). Bei Patienten mit insuffizientem Schirmchenverschluss lag in 16,4% zusätzlich ein ASA vor, während Patienten mit erfolgreich abgedichtetem PFO nur in 9,4% der Fälle ein ASA aufwiesen (Abbildung 8) (Harm et al., 2025).

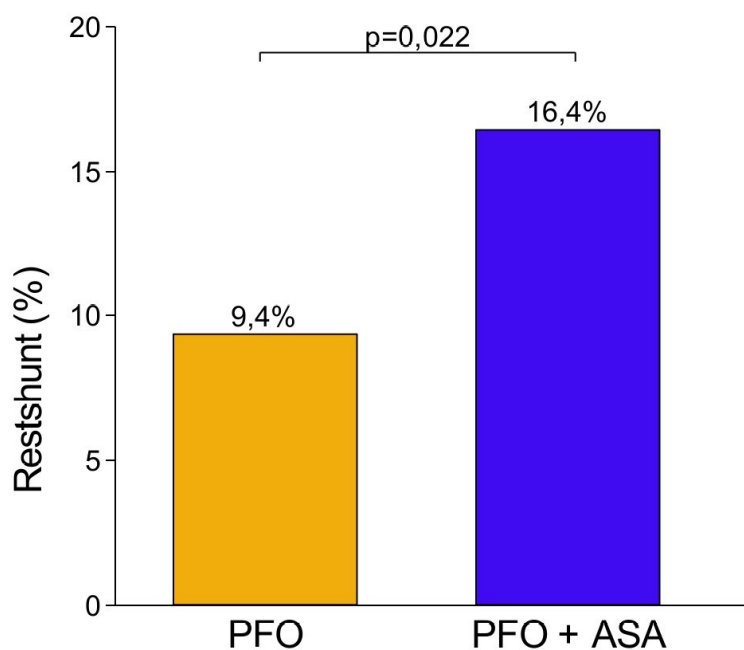


Abbildung 8: Korrelation von ASA und Restshunt nach PFO-Verschluss (modifizierte Darstellung des Originals aus Harm et al., 2025)

Darüber hinaus ließ sich auch ein Zusammenhang zwischen Shuntgröße und Vorhandensein eines ASA feststellen (Harm T, persönliche Mitteilung).

Patienten mit einem großen oder moderaten Shunt hatten in über 40% der Fälle ein ASA, während bei Patienten mit kleinem Shunt nur in 19% ein ASA vorlag (Abbildung 9) (Harm T, persönliche Mitteilung).

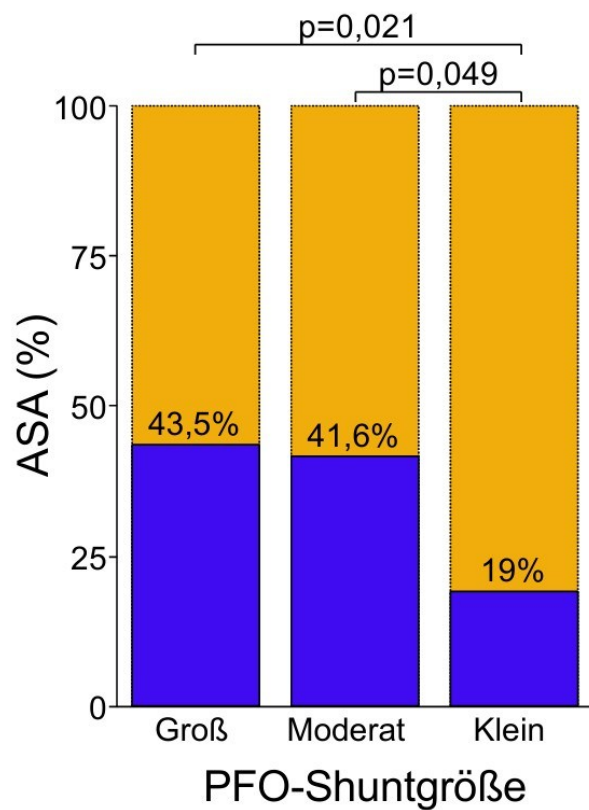


Abbildung 9: Korrelation zwischen Shuntgröße und Prävalenz eines ASA (Harm T, persönliche Mitteilung)

In Abhängigkeit der Shuntgröße und der Prävalenz eines ASA variierten auch die anatomischen Gegebenheiten stark (Harm T, persönliche Mitteilung). Während sich bei Patienten mit moderatem Shunt und ASA im Vergleich zu Patienten mit moderatem Shunt ohne ASA lediglich ein signifikanter ($p < 0,0001$) Unterschied im Hinblick auf die Septum Primum Exkursion nachweisen ließ, zeigten sich die TEE-Parameter von Patienten mit großem Shunt und ASA, im Vergleich zu Patienten mit großem Shunt ohne ASA, signifikant höher im Hinblick auf die Septum Exkursion ($p < 0,0001$), Septum Primum Länge ($p = 0,007$) und der Tunnelbreite ($p < 0,0001$) (Abbildung 10) (Harm T, persönliche Mitteilung).

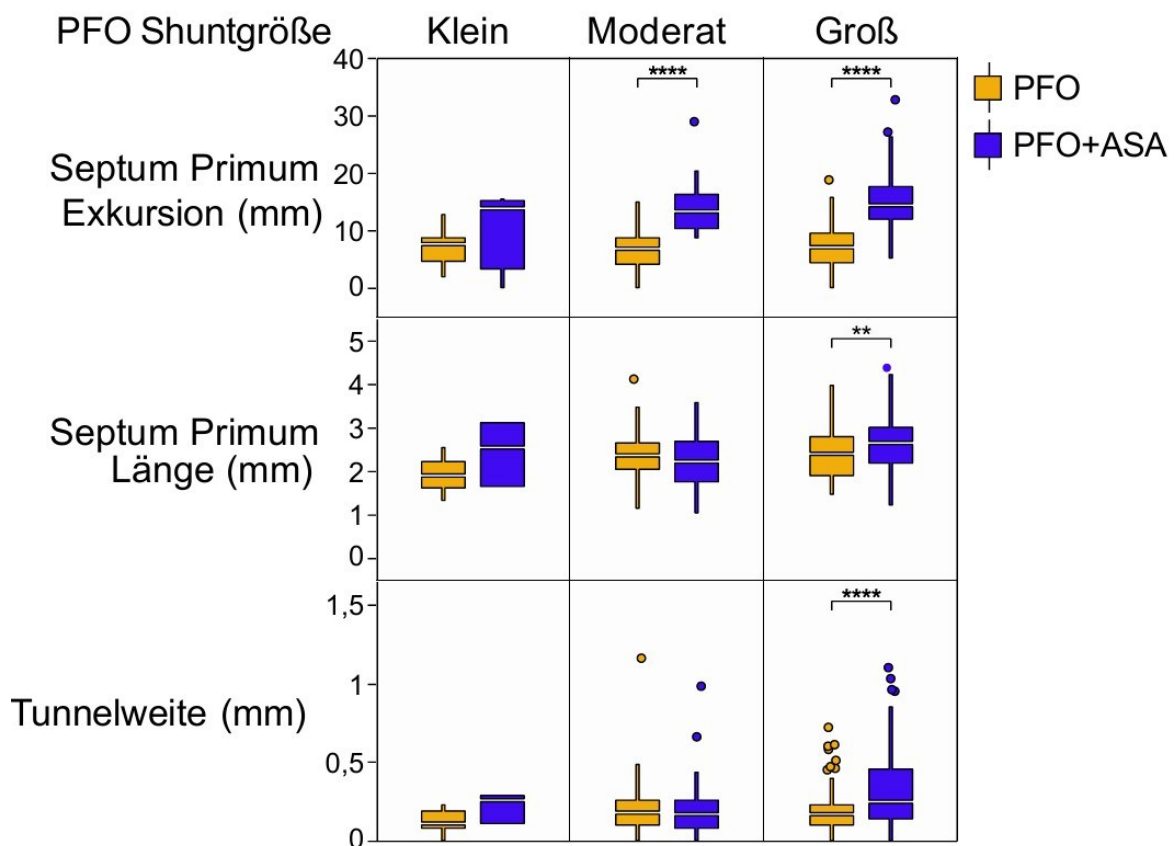


Abbildung 10: Shuntgröße und Prävalenz eines ASA und deren Auswirkungen auf weitere morphologische Parameter (Harm T, persönliche Mitteilung)

In weiteren Analysen der TEE-Parameter zeigte sich, dass nicht nur die Shuntgröße und die Prävalenz eines ASA wichtige Prädiktoren für ein Restshunt darstellen (Harm et al., 2025). So zeigten sich auch signifikante ($p=0,005$) Unterschiede zwischen suffizientem PFO-Verschluss und Restshunt im Hinblick auf die Septum Primum Länge (Harm et al., 2025). Patienten mit suffizientem Verschluss hatten im Durchschnitt ein kürzeres Septum Primum als Patienten mit Restshunt. (Abbildung 11) (Harm et al., 2025).

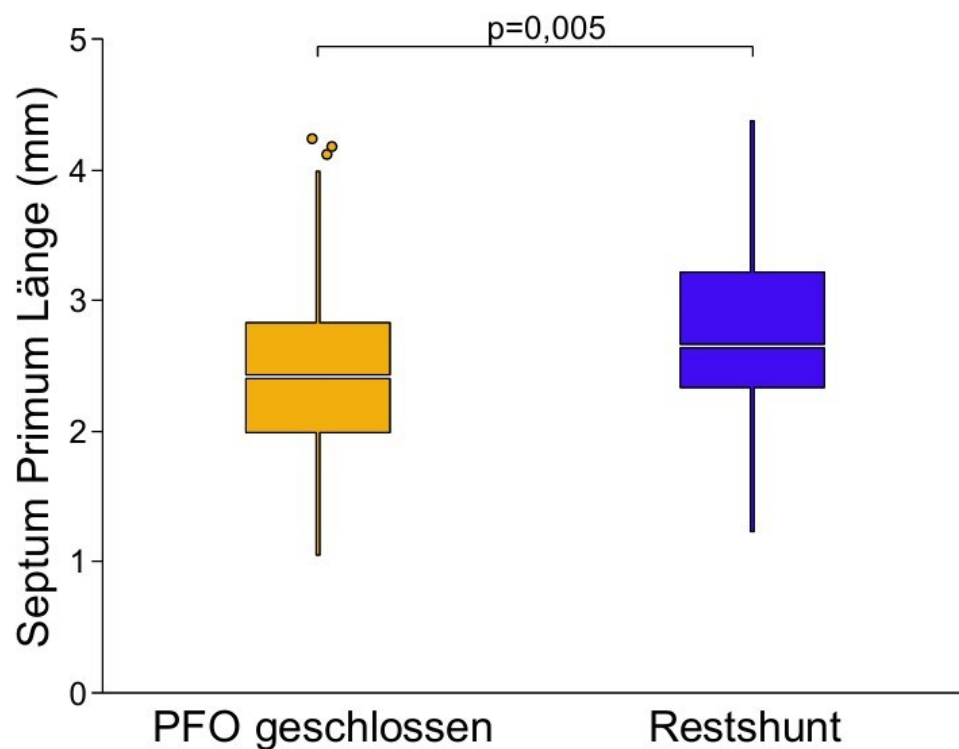


Abbildung 11: Septum Primum Länge bei suffizientem und insuffizientem PFO-Verschluss im Vergleich (modifizierte Darstellung des Originals aus Harm et al., 2025)

Auch im Hinblick auf die Septum Primum Exkursion ließ sich mit signifikantem Unterschied ($p=0,005$) feststellen, dass die Exkursion bei Patienten mit Restshunt deutlich ausgeprägter ist als bei Patienten mit suffizientem Verschluss (Abbildung 12) (Harm et al., 2025).

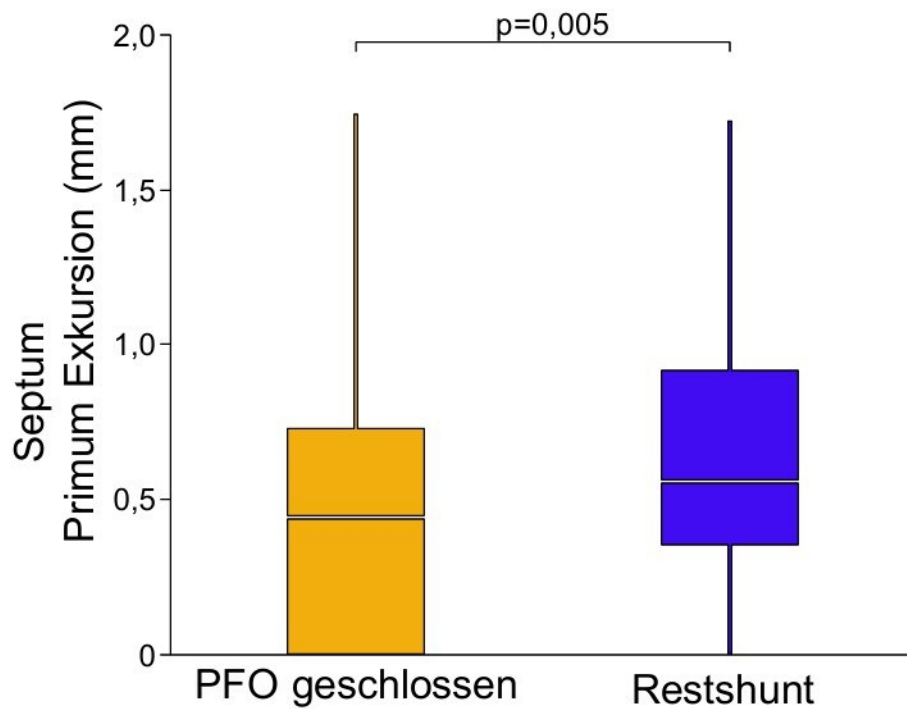


Abbildung 12: Septum Primum Exkursion bei suffizientem und insuffizientem PFO-Verschluss im Vergleich (modifizierte Darstellung des Originals aus Harm et al., 2025)

Die PFO-Tunnellänge ist ein weiterer morphologischer Parameter, der sich zwischen Patienten mit suffizientem Verschluss und Patienten mit Restshunt signifikant unterscheidet ($p=0,036$) (Harm et al., 2025). Die Tunnellänge bei Patienten mit Restshunt war verhältnismäßig länger (Abbildung 13) (Harm et al., 2025).

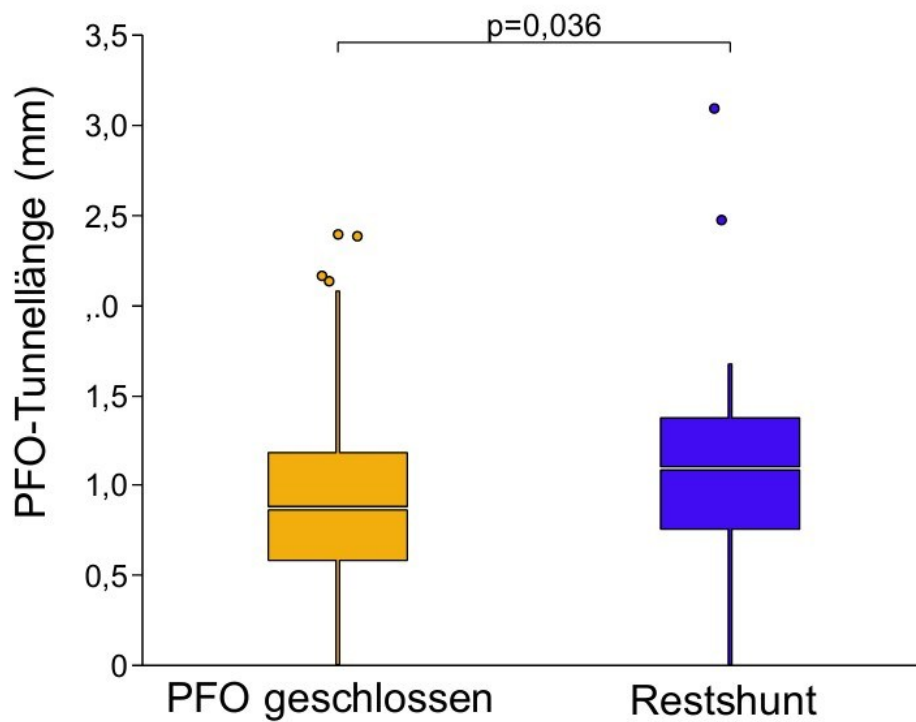


Abbildung 13: Tunnellänge bei suffizientem und insuffizientem PFO-Verschluss im Vergleich (modifizierte Darstellung des Originals aus Harm et al., 2025)

5.17 Occludergrößen und deren Einfluss auf einen suffizienten PFO-Verschluss

Ein weiteres Ziel unserer Datenanalyse war es herauszufinden, ob die gewählte Occludergröße ein Prädiktor für einen insuffizienten PFO-Verschluss darstellen könnte. Hierfür wurden die Patienten gemäß der verwendeten Occluder-Größe in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe mit Occludern, deren rechtsatrialer Schirmchendurchmesser 25mm oder kleiner war und eine Gruppe, deren rechtsatrialer Schirmchendurchmesser größer als 25mm war (Harm et al., 2025).

Hier zeigte sich mit signifikantem Unterschied ($p < 0,0001$), dass die Patienten, die einen größeren Occluder implantiert bekamen mehr als doppelt so häufig einen Restshunt hatten als Patienten bei denen ein kleinerer Occluder gewählt wurde (Abbildung 14) (Harm et al., 2025).

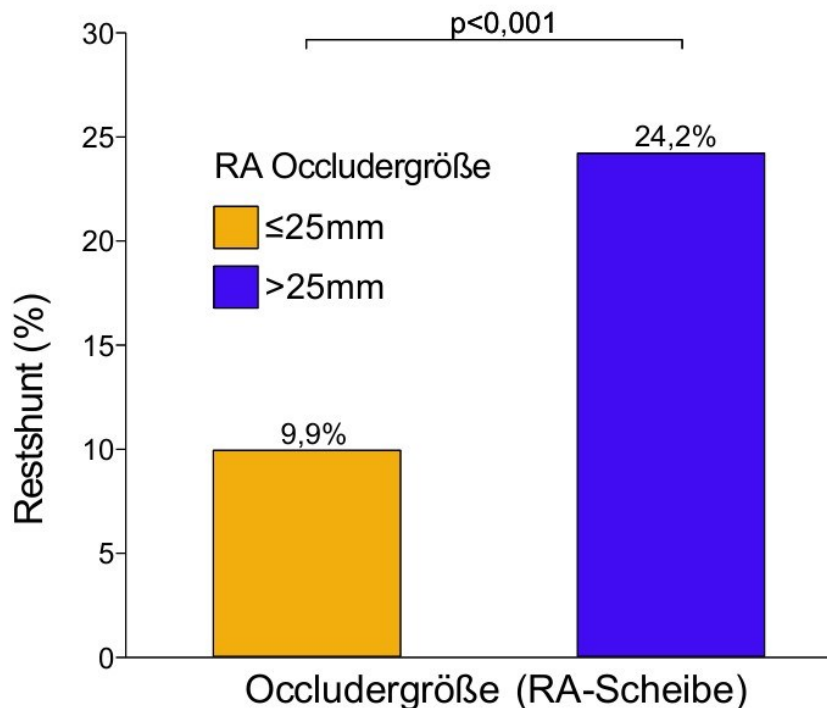


Abbildung 14: Occludergröße und Häufigkeit eines Restshunts (modifizierte Darstellung des Originals aus Harm et al., 2025)

Daraus könnte man schließen, dass die Implantation eines größeren Occluders auch ein höheres Risiko für einen Restshunt darstellt. Dabei ist allerdings darauf zu achten, dass ein größerer Occluder in der Regel dann gewählt wird, wenn ein größeres PFO abgedichtet werden soll. Wenn man die Occludergröße in Relation zur Septum Exkursion setzt, fällt auf, dass der Quotient aus Occludergröße und Septum Exkursion im Median bei Patienten mit Restshunt deutlich niedriger ausfällt ($p=0,025$) als der Quotient bei Patienten mit suffizientem Verschluss (*Abbildung 15*) (Harm et al., 2025).

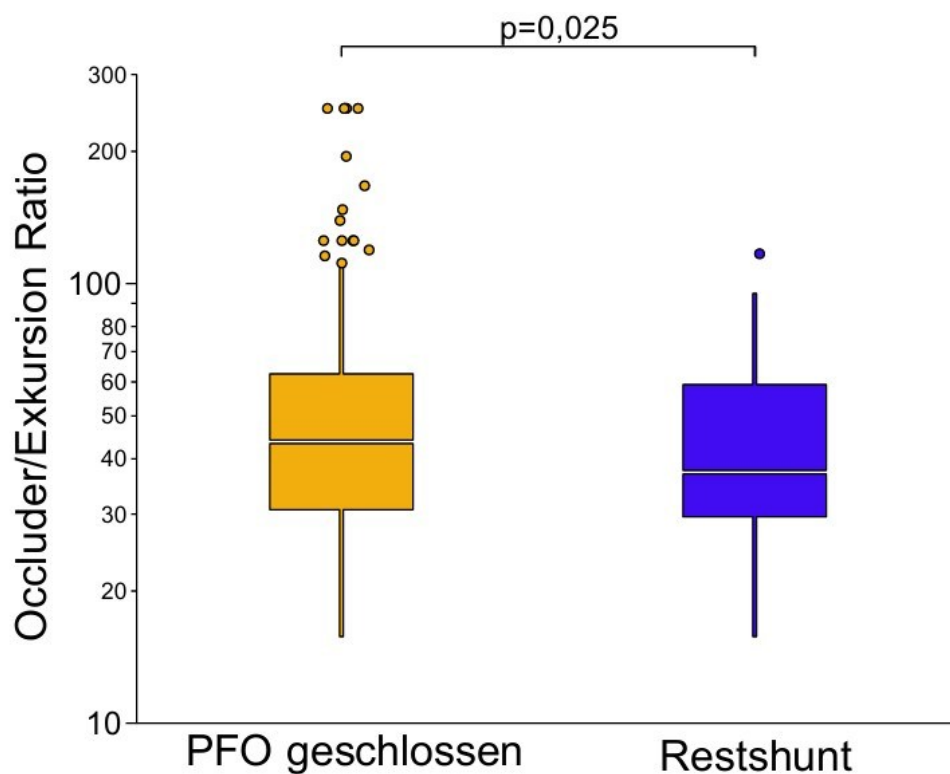


Abbildung 15: Relation von Occludergröße und Septum Primum Exkursion bei Patienten mit suffizientem PFO-Verschluss im Vergleich mit Patienten mit Restshunt (modifizierte Darstellung des Originals aus Harm et al., 2025)

Ein ähnliches Prinzip wurde bei der Shuntgröße angewendet (Harm et al., 2025). Auch hier wurde ein Quotient aus Occludergröße und Shuntgröße errechnet (Harm et al., 2025). Hier zeigte sich ebenfalls mit statistischer Signifikanz ($p=0,002$), dass der Quotient bei Patienten mit Restshunt niedriger ausfällt als der Quotient bei Patienten mit suffizientem Verschluss (Abbildung 16) (Harm et al., 2025).

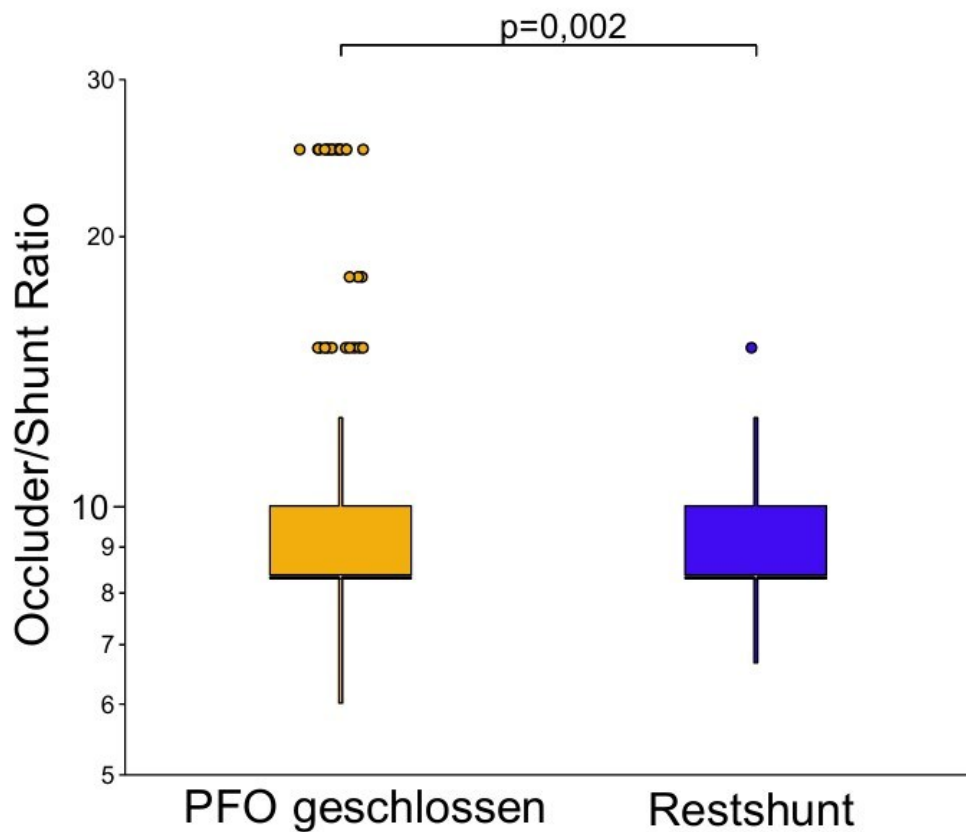


Abbildung 16: Relation von Occludergröße und Shuntgröße bei Patienten mit suffizientem PFO-Verschluss und Patienten mit Restshunt im Vergleich (modifizierte Darstellung des Originals aus Harm et al., 2025)

5.18 Einflussstärke der Occludergröße und ausgewählter morphologischer Parameter auf das Entstehen eines Restshunts

Des Weiteren wurde ermittelt, wie stark die Occludergröße, sowie die Shuntgröße und die Septum Primum Exkursion das relative Risiko eines insuffizienten PFO-Verschusses erhöhen (Harm et al., 2025).

Die Occludergröße erwies sich unter den ausgewählten Parametern als schwächster Prädiktor für einen Restshunt (OR 1,06, 95% Konfidenzintervall [CI] 1,02-1,1, $p=0,001$) (Harm et al., 2025). Ein großer PFO-Shunt erhöhte das relative Risiko für einen Restshunt um das 1,6-fache (OR 1,65, 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,02-2,64; $p = 0,022$), eine ausgeprägte Septum Primum Exkursion erhöhte das relative Risiko sogar fast um das Doppelte (OR 1,99, 95% Konfidenzintervall [CI] 1,01-3,93, $p=0,048$) (Abbildung 17) (Harm et al., 2025).

Der wichtigste unabhängige Prädiktor für die Entstehung eines Restshunts ist daher eine ausgeprägte Septum Primum Exkursion, welche auch die wichtigste Determinante für ein ASA darstellt (Harm et al., 2025).

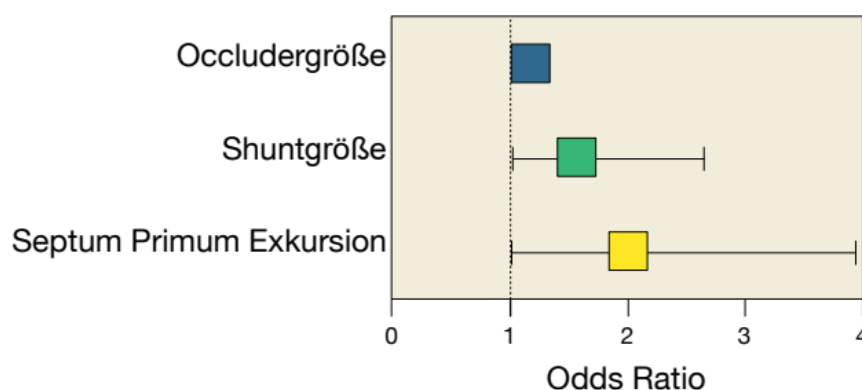


Abbildung 17: Unabhängige Einflussfaktoren für einen insuffizienten PFO-Verschuss (Harm et al., 2025)

5.19 Weitere Kontrollen der Patienten mit insuffizientem Verschluss

Im Rahmen der ersten postinterventionellen TEE-Kontrolle, welche standardmäßig nach circa 6 Monaten durchgeführt wurde, konnte in 485 (87,1%) Fällen ein suffizienter Verschluss des PFO nachgewiesen werden.

68 (12,9%) Patienten hingegen hatten weiterhin in Ruhe oder unter Valsalva-Manöver einen Kontrastmittelübertritt im Bereich des PFO und somit einen insuffizienten Verschluss. Daher wurden bei diesen Patienten Folgetermine zur Beobachtung der weiteren Entwicklung des Restshunts vereinbart. In diesen konnten bei 32 (47,1%) Patienten ein suffizienter Verschluss des PFO nachgewiesen werden. Bei 36 (52,9%) Patienten war auch in den Folgeterminen weiterhin ein residueller Shunt zu beobachten.

Tabelle 20: Suffizienter PFO-Verschluss in den Folgekontrollen bei Patienten mit Restshunt

	Häufigkeit
Patienten mit suffizientem PFO-Verschluss, n (%)	32 (47,1)
Patienten mit fortbestehendem Restshunt, n (%)	36 (52,9)
Gesamt, n (%)	68 (100)

In Summe konnte also im Verlauf bei 490 (93%) der insgesamt 527 Patienten ein suffizienter PFO-Verschluss verzeichnet werden.

6 Diskussion

6.1 Überblick

Beim ischämischen Schlaganfall handelt es sich um ein häufiges Erkrankungsbild mit hoher Mortalität und Morbidität. Er geht mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem einher und vor allem mit großem physischem und psychischem Leid für Betroffene. Den von der World Health Organization veröffentlichten Daten zufolge, handelt es sich 2021 um die dritthäufigste Todesursache weltweit (World Health Organization, 2024). In Deutschland liegt die Lebenszeitprävalenz für einen Schlaganfall bei Personen zwischen 40 und 79 Jahren bei 2,9% und steigt mit zunehmendem Alter an (Busch *et al.*, 2013). Bei etwa einem Drittel aller Schlaganfallpatienten lässt sich trotz intensiver Diagnostik keine Ursache für das ischämische Ereignis finden, sodass von einem kryptogenen Schlaganfall die Rede ist (Kamel und Healey, 2017). Laut Studien liegt die Prävalenz für ein PFO bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall bei etwa 40% (Alsheikh-Ali *et al.*, 2009). Daher muss bei jedem Schlaganfall grundsätzlich auch ein PFO als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden und gegebenenfalls mittels TEE ausgeschlossen werden.

Neben entsprechenden Maßnahmen zur Primärprävention vaskulärer Erkrankungen und den daraus resultierenden Folgeerkrankungen sind beim Schlaganfall insbesondere Maßnahmen zur Sekundärprävention von besonders großer Bedeutung, um ein erneutes ischämisches Ereignis zu verhindern. Hierbei stehen für den PFO-assoziierten Schlaganfall im Wesentlichen drei Therapiemethoden zur Verfügung: Der operative Verschluss, die rein medikamentöse Therapie und der interventionelle PFO-Verschluss.

Der operative Verschluss ist dem interventionellen Verschluss im Hinblick auf die Komplikationsrate sowie der Dauer des Krankenhausaufenthalts deutlich unterlegen (Butera *et al.*, 2011).

Beim Vergleich von rein medikamentöser Therapie und interventionell geführtem PFO-Verschluss war es lange Zeit nicht möglich eine Überlegenheit des interventionell geführten PFO-Verschlusses gegenüber der rein medikamentösen Therapie zu beweisen (Furlan et al., 2012; Meier et al., 2013; Carroll et al., 2013). Erst mit den Langzeitergebnissen der RESPECT-Studie, der Close- und der REDUCE Studie gelang dies mit signifikantem Ergebnis (Mas et al., 2017; Søndergaard et al., 2017; Saver et al., 2017). Daraus folgte die Etablierung des interventionellen PFO-Verschlusses als Therapie der 1. Wahl bei gewissen Altersgruppen mit bestimmten anatomischen Merkmalen (Hamann GF et al., 2024).

Ziel der Dissertation war es, den klinischen Verlauf von Patienten, welche sich im Universitätsklinikum Tübingen einem perkutanen interventionellen Schirmchenverschluss unterzogen, in einer retrospektiven Datenanalyse zu verfolgen.

Im Mittelpunkt stand dabei das Ergebnis der Intervention und die damit einhergehenden Fragen, ob durch den Occluder eine vollständige Abdichtung des PFO erzielt werden konnte und ob es zu peri- oder postinterventionellen Komplikationen, beziehungsweise erneuten Schlaganfallereignissen, kam. Außerdem lag das Ziel darin, zu erkennen, welche Faktoren das Ergebnis der Intervention beeinträchtigen können.

6.2 Daten zu Patienteneigenschaften und kardialen Risikofaktoren

Fast zwei Drittel aller Patienten (63,4%, n=334), die sich im Zeitraum von Mai 2010 bis Februar 2021 im Herzkatheterlabor des Tübinger Universitätsklinikums

einem interventionellen PFO-Verschluss unterzogen, waren männlichen Geschlechts. Zwar war die Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv der Close-Studie, der Reduce-Studie und dem der Langzeitergebnisse der RESPECT-Studie nicht so ausgeprägt wie in dieser Studie, jedoch waren es auch hier zum größeren Anteil Männer, die einen PFO-Verschluss erhielten (Mas et al., 2017; Søndergaard et al., 2017; Saver et al., 2017).

Das Patientenalter lag im Median bei 55 Jahren. Die Hauptindikation für den Eingriff war in 72,7% der Fälle (n=383) ein ischämischer Schlaganfall (Harm et al., 2025).

Als häufigster kardiovaskulärer Risikofaktor bei den Patienten ließ sich mit 69,1% (n=363) eine Hyperlipidämie feststellen (Harm et al., 2025). Danach folgte die arterielle Hypertonie mit 31,3% (165). Zudem gaben 10,6% (n=56) der Patienten an, aktive Raucher zu sein und 13,5% (n=71) der Patienten litten unter Adipositas Grad 1 oder höher.

Zwar variieren die kardiovaskulären Risikofaktoren der Patientenkollektive zwischen der Close-, der Reduce-, der RESPECT- und dieser Studie, allerdings lässt sich erkennen, dass die Risikofaktoren in allen Studien zu hohen Anteilen präsent sind (Mas et al., 2017; Søndergaard et al., 2017; Saver et al., 2017). Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass diese Studie und auch die genannten Studien, trotz leichter Abweichungen im Hinblick auf die Häufigkeitsverteilungen der kardiovaskulären Risikofaktoren, allesamt ein ähnliches Patientenkollektiv aufweisen.

Als Risikofaktoren für die Bildung eines Thrombus sind unter anderem Bewegungsmangel und Übergewicht zu nennen. Diese stehen auch in Verbindung mit Hyperlipidämie und arterieller Hypertonie, welche im Patientenkollektiv dieser Studie sehr verbreitet waren. Es gibt daher Grund zur Annahme, dass diese Faktoren und der häufig vertretene aktive Raucherstatus die Entwicklung von Thromben begünstigt und somit letztlich zum Schlaganfallereignis beigetragen haben.

6.3 Shuntgrad und Häufigkeit eines ASA

83,3% (n=439) aller Patienten dieser Studie hatten einen moderaten bis großen Shunt. Ein Aneurysma zeigte sich bei 36,8% der Patienten (n=194).

Die Reduce-Studie weist bezüglich des Shuntgrades mit 82% eine ähnliche Häufigkeitsverteilung auf, wohingegen ein ASA nur bei 20,4% der Patienten nachgewiesen wurde (Søndergaard et al., 2017).

Die Patienten der PC-Trial-Studie wiesen in 70,2% einen moderaten bis großen Shunt auf und bei 23% konnte ein ASA diagnostiziert werden (Meier *et al.*, 2013).

Hinsichtlich des Vorhandenseins eines zusätzlichen ASA zeigt diese Studie ähnliche Zahlen wie die der Langzeitergebnisse der Respect-Studie oder auch der Closure-I-Studie (37,6%), da dort die Prävalenz eines ASA bei jeweils etwas über einem Drittel lag (Furlan et al., 2012; Saver et al., 2017).

Die hohe Prävalenz dieser anatomischen Extreme führt also dazu, dass sie dem interventionell tätigen Kardiologen in seinem klinischen Alltag nahezu täglich begegnen. Es verdeutlicht also wie wichtig es ist, sich intensiv mit der Thematik auseinanderzusetzen.

6.4 Restshunt

Im Rahmen der Follow-UP TEE-Kontrolle, welche in dieser Studie standardmäßig nach circa 6 Monaten durchgeführt wurde, konnte bei 87,1% der Patienten (n=485) ein erfolgreicher Verschluss mit vollständiger Abdichtung des PFO verzeichnet werden. Bei 12,9% (n=68) hingegen wurde ein Restshunt diagnostiziert.

Bei der Close-Studie konnte in den Nachkontrollen mittels TEE, welche im Durchschnitt nach 10,8 Monaten erfolgten, bei 93% ein erfolgreicher Verschluss

verzeichnet werden (Mas et al., 2017). Dieser wurde als vollständige Abdichtung des PFO oder minimaler Restshunt mit weniger als 10 Microbubbles definiert (Mas et al., 2017).

Eine systemische Übersichtsarbeit vom Dezember 2023 hat die Ergebnisse verschiedener Studien, die sich unter anderem mit dem interventionellen PFO-Verschluss im Hinblick auf die Häufigkeit eines Restshunts befasst haben, miteinander verglichen (Devos *et al.*, 2023). Die Prävalenz eines Restshunts variierte hier stark mit Werten zwischen 0,6% und 29% (Devos *et al.*, 2023).

Am Tübinger Universitätsklinikum wurden für die Patienten mit Restshunt Folgetermine zu erneuten TEE-Kontrollen vereinbart. Hierbei ließ sich im Verlauf bei 47,1% der Patienten (n=32) ein suffizienter PFO-Verschluss nachweisen, woraufhin die Verschlussrate auf insgesamt 93% (n=490) anstieg. Der Anstieg der Verschlussrate im Verlauf deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie aus dem Jahr 2011, bei der die PFO-Verschlussrate von 65,3% unmittelbar postprozedural auf 82,3% nach 6 Monaten und schließlich auf 87,1% nach 24 Monaten anstieg (Hammerstingl *et al.*, 2011).

6.5 Peri- und postprozedurale Komplikationen

Im Hinblick auf Komplikationen gilt der interventionelle PFO-Verschluss als ein sehr sicheres Verfahren, was sich auch in unseren Ergebnissen widerspiegelt. Die niedrigen Komplikationsraten werden in zahlreichen Studien beschrieben und präsentieren sich am ehesten als Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, sehr selten auch als Perikardtamponade oder Lungenarterienembolie (Mas et al., 2017; Saver et al., 2017; Søndergaard et al., 2017). Dies deckt sich mit den Daten unserer Studie. Bei 8 Patienten (1,5%) wurde ein Vorhofflimmern oder

Vorhofflattern diagnostiziert. Ein Patient entwickelte eine Perikardtamponade im Sinne einer großen Blutung (0,2%), Todesfälle gab es keine.

Supraventrikuläre Tachykardien wie Vorhofflimmern und Vorhofflattern nach PFO-Verschluss könnten hinsichtlich ihrer Prävalenz allerdings stark unterschätzt werden. Bei unserer Studie und auch bei den meisten anderen Studien, die sich mit dem Outcome vom interventionellen PFO-Verschluss beschäftigten, wurde standardmäßig, nach Entlassung, kein kardiales Monitoring im Sinne eines Langzeit-EKGs oder eines Loop-Rekorders genutzt (Mas et al., 2017; Saver et al., 2017; Søndergaard et al., 2017). Sofern Herzrhythmusstörungen also nicht im Rahmen der Kontrollen erkannt wurden, basierte die Detektion eines Vorhofflimmerns oder Vorhofflatterns darauf, dass Patienten mögliche Symptome selbst bemerkt hatten und sich in ärztliche Behandlung begaben. Sämtliche asymptomatische Ereignisse blieben also unbemerkt. Eine Studie vom August 2022 hat Patienten nach stattgehabtem interventionellem PFO-Verschluss mit Loop-Rekordern ausgestattet, um mögliche Herzrhythmusstörungen postinterventionell zu detektieren (Guedeney et al., 2022). Hierbei konnte bei 20,9% der Patienten ein Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, sowie weitere Formen supraventrikulärer Tachykardien, diagnostiziert werden (Guedeney et al., 2022). Hier sind gegebenenfalls noch weitere Studien erforderlich. Ein wichtiger Schritt könnte jedoch darin bestehen, die Patienten für die typischen Symptome eines Vorhofflimmerns zu sensibilisieren, sodass Betroffene frühzeitig Kontakt zu einem Arzt aufnehmen und somit möglicherweise weitere Komplikationen vermieden werden.

Das Primärziel des Eingriffs ist in erster Linie die Vermeidung eines erneuten ischämischen Schlaganfalls. In unserer Studie kam es bei einem Patienten unmittelbar postinterventionell zu einer TIA. Weitere 5 Patienten erlitten in den Monaten danach einen erneuten Schlaganfall. Ein weiterer Patient erlitt eine Amaurosis fugax im Sinne einer peripheren Embolie. Allerdings ist zu erwähnen, dass sich in anschließend durchgeführten Ultraschalluntersuchungen lediglich bei zwei Patienten ein Restshunt nachweisen ließ. Es ist also nicht sicher belegbar, ob all diese ischämischen Ereignisse tatsächlich auf ein Restshunt des PFO zurückzuführen sind. Unter

der Annahme, dass tatsächlich alle erneuten Schlaganfälle auf einen insuffizienten PFO-Verschluss zurückzuführen wären, liegt die Häufigkeit für einen erneuten Schlaganfall bei 1,3% (n=7). Es zeigen sich also ähnliche niedrige Inzidenzen wie in bereits bekannten Studien (Mas et al., 2017; Søndergaard et al., 2017). In der Close-Studie konnte im Rahmen des Beobachtungszeitraums kein erneuter Schlaganfall verzeichnet werden. (Mas et al., 2017). In der REDUCE-Studie kam es bei 6 von insgesamt 441 (1,4%) Patienten zu einem erneuten ischämischen Ereignis (Søndergaard et al., 2017).

6.6 Fazit zur Verschlussrate und Komplikationsrate des fluoroskopisch geführten PFO-Verschlusses

Der interventionelle PFO-Verschluss am Tübinger Universitätsklinikum erfolgt standardmäßig mit Fluoroskopie zur Kontrolle der Lage des Occluders. Eine periprozedurale TEE-Kontrolle wird nur in Einzelfällen nach Ermessen des Kardiologen durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde auch bei den Patienten dieser Studie angewandt.

Die hohe Verschlussrate sowie die niedrige Anzahl an Komplikationen zeigen, dass es sich beim fluoroskopisch geführten TEE-Verschluss um eine sichere und effektive Methode zur Sekundärprävention eines kryptogenen Schlaganfalls bei vorhandenem PFO handelt.

6.7 Ursachen für den Restshunt

Ein Restshunt birgt eine erhöhte Gefahr für einen erneuten Schlaganfall (Deng *et al.*, 2020). Die oberste Priorität bei einem interventionell geführten Schirmchenverschluss sollte also darin bestehen, einen komplikationslosen Eingriff mit vollständigem Verschluss des PFO zu erzielen. Um hierbei optimale Ergebnisse gewährleisten zu können, ist ein besseres Verständnis über die Faktoren, die das Risiko für einen Restshunt erhöhen, erforderlich. Eines der Hauptziele dieser Studie war es demnach die entsprechenden Faktoren anhand einer großen Kohorte zu detektieren beziehungsweise zu verifizieren. Der Fokus galt hier vor allem den anatomischen Gegebenheiten, welche präinterventionell im Rahmen der TEE-Untersuchungen erfasst wurden. Derzeit fehlen solche Studien mit großen Kohorten, die sich mit möglichen Prädiktoren für einen Restshunt befassen.

Unsere Studie zeigt, dass gewisse anatomische Parameter die Wahrscheinlichkeit für einen Restshunt deutlich erhöhen können (Harm *et al.*, 2025). Einer dieser spezifischen Parameter ist der Shuntgrad (Harm *et al.*, 2025). Es zeigte sich mit signifikantem Ergebnis ($p=0,025$): Je größer der Shuntgrad, desto größer das Risiko für ein Restleck (Harm *et al.*, 2025). In dieser Studie ließ sich bei allen Patienten mit niedrigem Shuntgrad ein suffizienter Verschluss verzeichnen (Harm *et al.*, 2025). Bei 91,5% der Patienten mit Restshunt lag im präinterventionell durchgeführten TEE ein großer Shunt vor (Harm *et al.*, 2025).

Ebenfalls konnten signifikante Unterschiede ($p=0,005$) zwischen der Septum Primum Länge von Patienten mit suffizientem PFO-Verschluss und Patienten mit Restshunt verzeichnet werden, sodass auch diese ein Prädiktor für ein Restshunt sein kann (Harm *et al.*, 2025). Patienten mit Restshunt wiesen also ein deutlich längeres Septum Primum auf (Harm *et al.*, 2025).

Ferner erwies sich ein ASA als signifikanter Prädiktor für ein Restleck ($p=0,022$) (Harm *et al.*, 2025). Die Prävalenz eines ASA war bei Patienten mit Restleck fast doppelt so hoch wie bei Patienten mit suffizientem Schirmchenverschluss (16,4% bei Restleck, 9,4% bei suffizientem Verschluss) (Harm *et al.*, 2025).

Als weiterer Prädiktor konnte die Exkursion des Septum Primum ausgemacht werden (Harm et al., 2025). Bei Patienten mit Restshunt zeigte sich diese deutlich ausgeprägter ($p=0,005$) (Harm et al., 2025).

Weitere Analysen im Rahmen unserer Studie ergaben, dass auch die PFO-Tunnellänge ein morphologischer Prädiktor für einen Restshunt darstellt (Harm et al., 2025). Hier zeigte sich zwischen Patienten mit suffizientem Verschluss und Patienten mit Restshunt ein signifikanter Unterschied ($p=0,036$) im Hinblick auf die Tunnellänge, da diese bei Patienten mit Restshunt deutlich ausgeprägter war (Harm et al., 2025).

Andere Studien beziehungsweise Übersichtsarbeiten, die sich mit diesem Thema auseinandergesetzt haben, zeigen ebenfalls, dass das Vorhandensein eines ASA und die PFO-Tunnellänge wichtige Prädiktoren für einen Restshunt darstellen (Hammerstingl *et al.*, 2011; Devos *et al.*, 2023).

ASA, Septum Primum Länge und Septum Exkursion sind wichtige Prädiktoren für das Entstehen eines Restshunts (Harm et al., 2025). Wenn eine extreme anatomische Ausprägung dieser Prädiktoren vorhanden ist, wirkt sich dies auf die Mobilität des Septums aus und beeinträchtigt mutmaßlich den sicheren Halt des Occluders in der Vorhofwand, was wiederum einen Restshunt begünstigt.

Auch die Wahl des richtigen Occluders, beziehungsweise der richtigen Occludergröße, spielt eine bedeutende Rolle für einen erfolgreichen PFO-Verschluss (Harm et al., 2025).

Die deutsche Gesellschaft für Neurologie konnte in ihrem Addendum zum Thema PFO der Leitlinie zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls und der transitorisch ischämischen Attacke allerdings keine Empfehlung hinsichtlich eines bestimmten Okkluders aussprechen, da diesbezüglich randomisierte Studien fehlen und es, nach Bewertung der derzeitigen Studienlage, mutmaßlich keine signifikanten Unterschiede gibt (Hamann GF et al., 2024).

In unserer Studie kamen vier verschiedenen Occludermarken zum Einsatz. Der am häufigsten verwendete PFO-Occluder war der Amplatzer-Occluder mit 51,4% (n=271), gefolgt vom Cardia-Occluder mit 25,2% (n=133). Der Fokus dieser Studie galt allerdings nicht den verschiedenen Herstellern, sondern der Occludergröße.

Für die Analyse wurden die Occluder anhand der Größe des rechtsatrialen Schirmchendurchmessers in zwei Gruppen unterteilt (Harm et al., 2025). Mit signifikantem Unterschied ($p < 0,0001$) stellte sich heraus, dass die Patienten, die einen über 25mm großen Occluder erhielten, mehr als doppelt so häufig einen Restshunt hatten als die Patienten mit Occludern von 25mm Durchmesser oder weniger (Harm et al., 2025).

Dies verleitet zur Annahme, dass ein größerer Occluder auch mit höherem Restshunt-Risiko einhergeht. Wenn man allerdings den Quotienten aus Occludergröße und Septum Exkursion beider Gruppen vergleicht, so fällt dieser bei Patienten mit Restshunt deutlich niedriger aus ($p=0,025$) (Harm et al., 2025). Ein ähnliches Bild zeigt sich auch beim Quotienten zwischen Occludergröße und Shuntgröße ($p=0,002$) (Harm et al., 2025). Die Ergebnisse zeigen, dass nicht die Implantation eines größeren Occluders mit erhöhter Gefahr für einen Restshunt einhergeht, sondern größere Occluder meist dann implantiert werden, wenn schwierigere morphologische Verhältnisse vorliegen. Unter den erschwerten anatomischen Bedingungen, wie das Vorliegen eines großen Shunts oder einem ASA, kann es trotz der Wahl eines größeren Occluders häufiger zu einem Missverhältnis kommen, da die Occluder den extremen morphologischen Verhältnissen nicht gerecht werden. Die Occluder wurden also für die anatomischen Gegebenheiten des Öfteren zu klein gewählt.

Bei niedrigerem Shuntgrad und geringerer Septumexkursion war das Verhältnis zwischen Occludergröße und den anatomischen Bedingungen deutlich besser, sodass es hier seltener zu einem Restshunt kam (Harm et al., 2025).

In weiteren Analysen konnten Occludergröße, Shuntgröße und Septum Primum Exkursion als unabhängige Prädiktoren für einen Restshunt ausgemacht

werden, wobei die Septum Primum Exkursion das relative Risiko fast zweifach erhöht und somit der wichtigste unabhängige Prädiktor ist (Harm et al., 2025).

Die Tunnellänge, die anatomischen Verhältnisse des Septums und auch die Wahl des Occluders haben dementsprechend großen Einfluss auf das Endergebnis und stellen somit die größten Herausforderungen beim interventionellen PFO-Verschluss dar.

Die Ergebnisse zeigen, wie wichtig eine sorgfältige präinterventionelle TEE-Untersuchung ist, da hier bereits die Prädiktoren für einen Restshunt detektierbar sind und so bei der Intervention gegebenenfalls Maßnahmen oder Anpassungen zur Optimierung getroffen werden können.

Hierzu zählen beispielsweise die Hinzunahme einer periprozeduralen TEE oder einer intrakardialen Echographie, womit die Platzierung des Devices bei erschweren anatomischen Bedingungen erleichtert werden kann und die korrekte Lage sofort kontrollierbar ist (Assenza *et al.*, 2021). Darüber hinaus kann insbesondere bei extremer Tunnellänge eine transseptale Punktion erwogen werden (McMahon et al., 2002).

Es stehen also viele Möglichkeiten der Optimierung zur Verfügung. Es ist letztendlich entscheidend, zu erkennen, wann welche Maßnahmen sinnvoll sind.

Um ein gutes Langzeitergebnis beim PFO-Verschluss zu erzielen, bildet aber die präinterventionelle TEE die wichtigste Grundlage.

7 Fazit

Unsere Studie zeigt, dass es sich beim interventionellen PFO-Verschluss als Sekundärprophylaxe, nach einem paradox-embolischen Ereignis, um ein sicheres und komplikationsarmes Verfahren handelt, welches mit extrem niedriger Rezidivrate einhergeht.

Ebenfalls konnte beziehungsweise verifiziert werden, dass gewisse anatomische Parameter wie der PFO-Shuntgrad, das Vorliegen eines ASA, die Septum Primum Länge, die Septum Primum Exkursion und die PFO-Tunnellänge wichtige Prädiktoren für einen Restshunt darstellen (Harm et al., 2025). Des Weiteren spielt auch die Größe des Occluders eine tragende Rolle für das Auftreten eines Restshunts (Harm et al., 2025).

Im Rahmen einer gründlichen präinterventionellen Untersuchung mittels TEE können die anatomischen Prädiktoren vorab detektiert werden und bei Vorhandensein entsprechende Maßnahmen zur Optimierung getroffen werden.

Hierdurch ließe sich die Verschlussrate weiter verbessern und auch die Rezidivrate weiter senken, sodass der interventionelle PFO-Verschluss zukünftig noch sicherer werden könnte.

8 Zusammenfassung

8.1 Hintergrund:

Das PFO prädisponiert für einen Schlaganfall. Dieser kann in jedem Alter auftreten und geht mit hoher Todesrate und körperlicher oder geistiger Beeinträchtigung einher. Als Sekundärprophylaxe nach stattgehabtem kryptogenem Schlaganfall bei PFO hat sich der interventionelle Schirmchenverschluss bewährt. Derzeit fehlen wichtige Daten über die Langzeitergebnisse des interventionellen PFO-Verschlusses. Ziel war es, diese im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse zu untersuchen. Außerdem sollten mögliche Prädiktoren für das Auftreten eines Restshunts detektiert werden.

8.2 Methoden:

Im Rahmen dieser monozentrischen retrospektiven Analyse wurden die Daten von insgesamt 527 Patienten, welche sich am Tübinger Universitätsklinikum zwischen 2010 und 2021 einem PFO-Verschluss unterzogen, erfasst und ausgewertet. Hierbei wurden relevante Daten aus den Krankenakten erhoben, wie beispielsweise Vorerkrankungen, Medikamente, Alter, Größe und Gewicht. Zusätzlich wurden die Befunde aus prä- und postinterventionellen TEE- und TTE-Untersuchungen gesammelt und ausgewertet. Von besonderer Bedeutung war die präinterventionelle TEE-Untersuchung. Hierbei wurden bei allen Patienten sämtliche relevante anatomische Gegebenheiten ausgemessen und analysiert.

8.3 Ergebnisse:

63,4% der Patienten waren männlichen Geschlechts (n=334).

Postinterventionell zeigten 8 Patienten (1,5%) ein Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, ein Patient entwickelte eine Perikardtamponade (0,2%), Todesfälle gab es keine. Bei 7 Patienten kam es postinterventionell zu erneuten ischämischen Ereignissen (1,3%), wobei nur bei 2 dieser Patienten ein Restshunt nachweisbar war.

Insgesamt konnte postinterventionell im Verlauf bei 93% aller Patienten (n=490) ein suffizienter PFO-Verschluss nachgewiesen werden.

Als Prädiktoren für einen Restshunt konnten Occludergröße, PFO-Shuntgrad, Vorliegen eines ASA, Septum Primum Länge und Septum Primum Exkursion sowie die PFO-Tunnellänge ausgemacht werden (Harm et al., 2025).

Die Septum Primum Exkursion erhöht das relative Risiko für einen Restshunt fast zweifach und ist somit der wichtigste unabhängige Prädiktor (Harm et al., 2025).

8.4 Fazit:

Der interventionelle PFO-Verschluss ist ein sicheres und komplikationsarmes Verfahren zur Sekundärprophylaxe nach stattgehabtem kryptogenem Schlaganfall. Durch eine gründliche präinterventionelle TEE-Untersuchung lassen sich anatomische Prädiktoren für einen Restshunt erkennen und die Erfolgsrate gegebenenfalls durch entsprechende periinterventionelle Maßnahmen erhöhen.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Embryogenese, Entwicklung des Septum primum.....	7
Abbildung 2: Embryogenese, Entwicklung des Septum secundum	8
Abbildung 3: Aufrechterhaltung des pränatalen Rechts-Links-Shunt durch das Foramen ovale und das Foramen secundum	8
Abbildung 4: postnatale Annullierung des Rechts-Links-Shunts.....	9
Abbildung 5: TEE-Messungen der PFO-Tunnellänge in der "Shortaxis" (linkes Bild) und im "bicaval View" (rechtes Bild)	23
Abbildung 6: TEE-Messungen der Septum primum Länge in der "Shortaxis" (linkes Bild) und im "bicaval View" (rechtes Bild)	23
Abbildung 7: Korrelation von präinterventioneller Shuntgröße und Restshunt nach PFO-Verschluss (modifizierte Darstellung des Originals aus Harm et al., 2025)	49
Abbildung 8: Korrelation von ASA und Restshunt nach PFO-Verschluss (modifizierte Darstellung des Originals aus Harm et al., 2025).....	50
Abbildung 9: Korrelation zwischen Shuntgröße und Prävalenz eines ASA (Harm T, persönliche Mitteilung)	51
Abbildung 10: Shuntgröße und Prävalenz eines ASA und deren Auswirkungen auf weitere morphologische Parameter (Harm T, persönliche Mitteilung)	52
Abbildung 11: Septum Primum Länge bei suffizientem und insuffizientem PFO-Verschluss im Vergleich (modifizierte Darstellung des Originals aus Harm et al., 2025)	53
Abbildung 12: Septum Primum Exkursion bei suffizientem und insuffizientem PFO-Verschluss im Vergleich (modifizierte Darstellung des Originals aus Harm et al., 2025)	54
Abbildung 13: Tunnellänge bei suffizientem und insuffizientem PFO-Verschluss im Vergleich (modifizierte Darstellung des Originals aus Harm et al., 2025)	55
Abbildung 14: Occludergröße und Häufigkeit eines Restshunts (modifizierte Darstellung des Originals aus Harm et al., 2025)	56
Abbildung 15: Relation von Occludergröße und Septum Primum Exkursion bei Patienten mit suffizientem PFO-Verschluss im Vergleich mit Patienten mit Restshunt (modifizierte Darstellung des Originals aus Harm et al., 2025)	57
Abbildung 16: Relation von Occludergröße und Shuntgröße bei Patienten mit suffizientem PFO-Verschluss und Patienten mit Restshunt im Vergleich (modifizierte Darstellung des Originals aus Harm et al., 2025).....	58
Abbildung 17: Unabhängige Einflussfaktoren für einen insuffizienten PFO-Verschluss (Harm et al., 2025).....	59

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientendemographie.....	29
Tabelle 2: Indikation des PFO-Verschlusses (Harm et al., 2025).....	30
Tabelle 3: kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiale Vorerkrankungen (Harm et al., 2025).....	31
Tabelle 4: weitere Vorerkrankungen	32
Tabelle 5: Medikation vor dem Eingriff (Harm et al., 2025).....	34
Tabelle 6: Häufigkeit der dualen antithrombozytären Therapie.....	35
Tabelle 7: Dauer der dualen antithrombozytären Therapie (DAPT)	35
Tabelle 8: Verwendete Occludermarken.....	36
Tabelle 9: Verwendete Occludergrößen	37
Tabelle 10: Diagnostizierte Klappenvitien in der präinterventionellen Ultraschalldiagnostik	38
Tabelle 11: TEE-Messungen in der „Short Axis“	39
Tabelle 12: TEE-Messungen im Bicavalen Schnitt.....	40
Tabelle 13: PFO- und Shuntdaten.....	41
Tabelle 14: Rhythmusstörungen im Zeitraum der Follow-Up Untersuchungen.	42
Tabelle 15: Verschlussrate (Harm et al., 2025)	43
Tabelle 16: Vergleich der Primärindikation zwischen Patienten mit erfolgreichem Verschluss und Restshunt (Harm et al., 2025)	44
Tabelle 17: Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit erfolgreichem Verschluss und Patienten mit Restshunt im Vergleich (Harm et al., 2025).....	46
Tabelle 18: Aufnahmeindikation von Patienten mit erfolgreichem PFO- Verschluss und Patienten mit Restshunt im (Harm et al., 2025).....	47
Tabelle 19: Laborparameter von Patienten mit erfolgreichem Verschluss und Patienten mit Restshunt im Vergleich (Harm et al., 2025)	48
Tabelle 20: Suffizienter PFO-Verschluss in den Folgekontrollen bei Patienten mit Restshunt	60

11 Literaturverzeichnis

Adams Jr H P, Bendixen B H, Kappelle L J, Biller J, Love B B, Gordon D L, Marsh E E (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, *Stroke*, 24(1), pp. 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.

Alsheikh-Ali AA, Thaler D E und Kent D M (2009) Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*, 40(7), pp. 2349–2355. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.547828.

Assenza G E, Spinardi L, Mariucci E, Balducci A, Ragni L, Ciuca C, Formigari R, Angeli E, Vornetti G, Gargiulo G D, Donti A (2021) Transcatheter Closure of PFO and ASD: Multimodality Imaging for Patient Selection and Perioperative Guidance, *J Cardiovasc Dev Dis*, 8(7). DOI: 10.3390/jcdd8070078.

Busch M A, Schienkiewitz E, Nowossadeck E, Gößwald A (2013) Prävalenz eines Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland, *Bundesgesundheitsblatt*, 56, pp. 656-660. DOI 10.1007/s00103-012-1659-0

Butera G, Biondi-Zoccai G, Sangiorgi G, Abella R, Giamberti A, Bussadori C, Sheiban I, Saliba Z, Santoro T, Pelissero G, Carminati M, Frigiola A (2011) Percutaneous versus surgical closure of secundum atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence, *EuroIntervention*, 7(3), pp. 377–385. DOI: 10.4244/EIJV7I3A63.

Carroll J D, Saver J L, Thaler D E, Smalling R W, Berry S, MacDonald L A, Marks D S, Tirschwell D L, RESPECT Investigators (2013) Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke, *New England Journal of Medicine*, 368(12), pp. 1092–1100. DOI: 10.1056/NEJMoa1301440.

Collado F M S, Poulin M-F, Murphy J J, Jneid H, Kavinsky C J, (2018) Patent Foramen Ovale Closure for Stroke Prevention and Other Disorders, *J Am Heart Assoc*, 7(12). DOI: 10.1161/JAHA.117.007146.

Deng W, Yin S, McMullin D, Inglessis-Azuaje I, Elmariah S, Hung J, Lo E H, Palacios Igor F, Buonanno F S, Ning M M (2020) Residual Shunt After Patent Foramen Ovale Closure and Long-Term Stroke Recurrence: A Prospective Cohort Study, *Ann Intern Med*, 172(11), pp. 717–725. DOI: 10.7326/M19-3583.

Devos P, Guedeney P, Montalescot G, ACTION Study Group (2023) Patent Foramen Ovale Percutaneous Closure: Evolution and Ongoing Challenges, *Journal of clinical medicine*, 13(1). DOI: 10.3390/jcm13010054.

Furlan A J, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers G W, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L, CLOSURE I Investigators (2012) Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale, *N Engl J Med.*, 366(11), pp. 991–999. DOI: 10.1056/NEJMoa1009639.

Giblett J P, Williams L K, Kyranis S, Shapiro L M, Calvert P A, (2020) Patent Foramen Ovale Closure: State of the Art, *Interv Cardiol*, 15, p. e15. DOI: 10.15420/icr.2019.27

Greim C-A und Roewer N (2018) *Transösophageale Echokardiografie*. 4. Auflage in der Druckversion. S. 182-188, Thieme-Verlag, Stuttgart, ISBN 978-3-13-242478-4

Guedeney P, Laredo M, Zeitouni M, Hauguel-Moreau M, Wallet T, Elegamandji B, Alamowitch S, Crozier S, Sabben C, Deltour S, Obadia M, Benyounes N, Collet J-P, Rouanet S, Hammoudi N, Silvain J, Montalescot G (2022) Supraventricular Arrhythmia Following Patent Foramen Ovale Percutaneous Closure, *JACC. Cardiovasc interv.*, 15(22), pp. 2315–2322. DOI: 10.1016/j.jcin.2022.07.044.

Hamann G F, Sander D, Röther J, Grau A et al. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke: Teil 1, S2k Leitlinie, 2022, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 09.03.2025)

Hamann G F, Sander D, Röther J, Grau A et al. Addendum „Persistierendes Foramen ovale“ vom 14.11.2024 aus: Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke: Teil 1, S2k-Leitlinie, 2022, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 15.12.2024)

Hammerstingl C, Bauriedel G, Stüsser C, Momcilovic D, Tuelta I, Mickenig G, Skowasch D (2011) Risk and fate of residual interatrial shunting after transcatheter closure of patent foramen ovale: a long term follow up study, *Eur J Med Res*, 16(1), pp. 13–19. DOI: 10.1186/2047-783x-16-1-13.

Harm T, Zdanyte M, Goldschmied A, Petersen Uribe Á, Reinert M, Schreieck J, Aidery P, Rath D, Geisler T, Gawaz M P, Droppa M (2025) Pre-interventional transesophageal echocardiography as a reliable predictor of residual shunt

following patent foramen ovale closure, *Clin Res Cardiol*. DOI: 10.1007/s00392-025-02713-5

Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7. PMID: 24646875.

Homma S, Sacco R L, Di Tullio M R, Sciacca R R, Mohr J P, PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators (2002) Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study, *Circulation*, 105(22), pp. 2625–2631. DOI: 10.1161/01.cir.0000017498.88393.44.

Kamel H. und Healey J S (2017) Cardioembolic Stroke, *Circ Res*, 120(3), pp. 514–526. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.

Kent D M, Ruthazer R, Weimar C, Mas J-L, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio M R, Lutz J S, Elkind M S V, Griffith J, Jaigobin C, Mattle H P, Michel P, Mono M-L, Nedeltchev K, Papetti F, Thaler D E (2013) An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke, *Neurology*, 81(7), pp. 619–625. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59.

Lee P H, Song J-K, Kim J S, Heo R, Lee S, Kim D-H, Song J-M, Kang D-H, Kwon S U, Kang D-W, Lee D, Kwon H S, Yun S-C, Sun B J, Park J-H, Lee J-H, Jeong H S, Song H-J, Kim J, Park S-J (2018) Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial, *J Am Coll Cardiol*, 71(20), pp. 2335–2342. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.046.

Mas J L, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J, Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group (2001) Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both, *N Engl J Med*, 345(24), pp. 1740–1746. DOI:10.1056/NEJMoa011503.

Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, Béjot Y, Vuillier F, Detante O, Guidoux C, Canaple S, Vadiva C, Dequatre-Ponchelle N, Sibon I, Garnier P, Ferrier A, Timsit S, Robinet-Borgomano E, Sablot D, Lacour J-C, Zuber M, Favrole P, Pinel J-F, Apoil M, Reiner P, Lefebvre C, Guérin P, Piot C, Rossi R, Dubois-Randé J-L, Eicher J-C, Meneveau N, Lusson J-R, Bertrand B, Schleich J-M, Godart F, Thambo J-B, Leborgne L, Michel P, Pierard L, Turc G, Barthelet M, Charles-Nelson A, Weimar C, Moulin T, Juliard J-M, Chattelier G, CLOSE Investigators (2017)

Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke', *N Engl J Med.*, 377(11), pp. 1011–1021. DOI:10.1056/NEJMoa1705915.

Maschek J., Wollert H G, Eckel L. Der chirurgische Verschluss des persistierenden Foramen ovale (PFO) bei Patienten nach zerebralischem Ereignissen – Analyse eigener Ergebnisse und Überblick über die Literatur. *Z Herz-, Thorax-, Gefäßschir* 15, 141–148 (2001).

<https://doi.org/10.1007/s003980170024>

McMahon C J, El Said H G und Mullins C E (2002) Use of the transseptal puncture in transcatheter closure of long tunnel-type patent foramen ovale, *Heart (British Cardiac Society)*, 88(2), p. E3. DOI: 10.1136/heart.88.2.e3.

Meier B, Kalesan B, Mattle H P, Khattab A A, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen G, Ibrahim R, Schuler G, Walton A S, Wahl A, Windecker S, Jüni P, PC Trial Investigators (2013) Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism, *New England Journal of Medicine*, 368(12), pp. 1083–1091. DOI:10.1056/NEJMoa1211716.

Mohr J P, Thompson J L, Lazar R M, Levin B, Sacco R L, Furie K L, Kistler J P, Albers G W, Pettigrew L C, Adams Jr H P, Jackson C M, Pullicino P, Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group (2001) A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke, *N Engl J Med*, 345(20), pp. 1444–1451. DOI: 10.1056/NEJMoa011258.

Pearson A C, Labovitz A J, Tatineni S, Gomez C R (1991) Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology, *J Am Coll Cardiol.*, 17(1), pp. 66–72.

DOI: 10.1016/0735-1097(91)90705-E.

Saver J L, Carrol J D, Thaler D E, Smalling R W, MacDonald L A, Marks D S, Tirschwell D L, RESPECT Investigators (2017) Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke, *N Engl J Med.*, 377(11), pp. 1022–1032.

DOI: 10.1056/NEJMoa1610057.

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2015) Aufbau und Embryonalentwicklung der Organsysteme, in *Prometheus LernAtlas der Anatomie Innere Organe*. Stuttgart:Thieme Verlag, pp. 14–21. ISBN 9783131395344.

Søndergaard L, Kasner S E, Rhodes J F, Andersen G, Iversen H K, Nielsen-Kudsk J E, Settergren M, Sjöstrand C, Roine R O, Hildick-Smith D, Spence D, Thomassen L, for the Gore REDUCE Clinical Study Investigators (2017) Patent

Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke, *N Engl J Med*, 377(11), pp. 1033–1042.;
DOI: 10.1056/NEJMoa1707404.

Wilkenshoff U und Kruck I (2017) *Persistierendes Foramen ovale (PFO)/Vorhofseptumaneurysma*, pp.199, in Handbuch der Echokardiographie, 6.Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, DOI: 10.1055/b-0037-143182

World Health Organization (2024) *Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability*,
<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
(aufgerufen am 08.02.2025).

12 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Kardiologie des Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Herrn Dr. Michal Droppa durchgeführt. Im Rahmen der Doktorarbeit habe ich aus Arztbriefen und Befunden die für die Studie relevanten Daten von circa 650 Patienten gesammelt und in einer Excel-Tabelle festgehalten.

Des Weiteren habe ich im System gespeichertes TEE-Bildmaterial der Patienten ausgewertet. Hierbei habe ich alle relevanten anatomischen Strukturen von circa 350 Patienten ausgemessen und in eine Excel-Tabelle übertragen. Das TEE-Bildmaterial der restlichen Patienten wurden durch Álvaro Petersen-Urbe ausgemessen und festgehalten.

Die statistische Auswertung erfolgte zum größeren Teil durch Dr. Tobias Harm. Alle Tabellen und Abbildungen, die durch Dr. Harm erstellt wurden, sind entsprechend mit Quellenangaben versehen. Auch die hierfür erforderlichen Berechnungen wurden von ihm durchgeführt.

Die Tabellen 1, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 und 20 und die dafür erforderlichen statistischen Analysen wurden von mir selbst gemacht.

Die Abbildungen 1, 2, 3, 4, 5 und 6 sind ebenfalls von mir selbst angefertigt.

Ich versichere, dass ich das Manuskript selbstständig unter Anleitung durch Dr. Droppa verfasst habe und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet habe.

Teile der Studie sind in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift *Clinical Research in Cardiology* veröffentlicht.

Homburg, 29.09.2025

Marc Reinert