

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Direktor Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Die Bedeutung der transösophagealen Echokardiographie
beim Schlaganfall - Ergebnisse einer großen monozentrischen
Querschnittsstudie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Tariq Siddiqui

aus

München

Göttingen 2019

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück
Referent/in	Prof. Dr. med. M. Schroeter
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. med. C. Ritter
Drittreferent/in:	Prof. Dr. med. Martin Oppermann
Datum der mündlichen Prüfung:	23.02.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Die Bedeutung der transösophagealen Echokardiographie beim Schlaganfall – Ergebnisse einer großen monozentrischen Querschnittsstudie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Schnieder M, Siddiqui T, Karch A, Bähr M, Hasenfuß G, Schroeter MR, Liman J (2018): Low flow in the left atrial appendage assessed by transesophageal echocardiography is associated with increased stroke severity - results of a single-center cross-sectional study. *Int J Stroke* 14, 423-429

Schnieder M, Siddiqui T, Karch A, Bähr M, Hasenfuß G, Liman J, Schroeter MR (2017): Clinical relevance of patent foramen ovale and atrial septum aneurysma in stroke: Findings of a single-center cross-sectional study. *Eur Neurol* 78, 264-269

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Schlaganfall	1
1.1.1 Zerebrale Ischämie	1
1.1.2 Transitorische ischämische Attacke	1
1.1.3 Hirninfarkt	2
1.1.4 Ätiopathogenese	2
1.1.5 Infarktgebiete und mögliche Symptome	5
1.1.6 Diagnostik	5
1.1.7 National Institute of Health Stroke Scale	7
1.1.8 Therapie	10
1.1.9 Prävention	10
1.2 Persistierendes Foramen ovale	10
1.3 Linkes Vorhofohr	12
1.4 Fragestellung	14
2. Material und Methoden	15
2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung	15
2.2 Statistische Analysen	17
3. Ergebnisse	18
3.1 Geschlecht	18
3.2 Alter	18
3.3 Body-Mass-Index	19
3.4 Vorerkrankungen und Risikofaktoren	20
3.5 Transösophageale echokardiographische Untersuchung	20
3.6 Schlaganfallverteilung	22
3.7 Schlaganfallätiologie anhand der TOAST-Kriterien	23
3.8 National Institutes of Health Stroke Scale	24

3.9	NIHSS und reduzierte Flussgeschwindigkeiten im linken Vorhofohr	29
3.10	Persistierendes Foramen ovale	34
3.11	Persistierendes Foramen ovale mit oder ohne atriales Septumaneurysma	38
3.12	Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation	41
4.	Diskussion.....	43
4.1	TOAST-Klassifikation	43
4.2	Persistierendes Foramen ovale	46
4.3	Atriales Septumaneurysma mit oder ohne PFO.....	49
4.4	Low-Flow im linken Herzohr.....	51
5.	Zusammenfassung.....	56
6.	Literaturverzeichnis	58

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
aHT	arterielle Hypertonie
anterior	ant.
media	med.
posterior	post.
ASA	atriales Septumaneurysma
ASS	Acetylsalicylsäure
bek. VHF	bekanntes Vorhofflimmern
BMI	Body-Mass-Index
cCT	cranielle Computertomographie
CT	Comutertomographie
cMRT	cranielle Magnetresonanztomographie
DM	Diabetes mellitus
ESUS	embolic stroke of undetermined source
HKE	Herzklappenersatz
ICB	intrazerebrale Blutung
i.v.	intravenös
KHK	koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LA	linkes Atrium
LAA	linkes Herzohr (englisch: left atrial appendage)
LAE	Lungenarterienembolie
LV	linker Ventrikel
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarteryectomy Trial
neu. VHF	neu diagnostiziertes Vorhofflimmern
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NIHSS (A)	National Institute of Health Stroke Scale bei Aufnahme
NIHSS (AoTIA)	National Institute of Health Stroke Scale ohne TIA bei Aufnahme
NIHSS (E)	National Institute of Health Stroke Scale bei Entlassung
NIHSS (EoTIA)	National Institute of Health Stroke Scale ohne TIA bei Entlassung
NOAK	Nicht-Vitamin-K-abhängige-orale-Antikoagulantien
PFO	persistierendes Foramen ovale
PFO spontan	PFO mit spontanem Kontrastmittelübertritt und Echokontrast
PFO Valsalva	PFO unter Valsalva-Manöver

RoPE-Score	Risk of Paradoxical Embolism Score
RR	relatives Risiko
SD	Standardabweichung
TBVT	tiefe Beinvenenthrombose
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOAST	Trial-of-Org10172-in-Acute-Stroke-Treatment
TTE	transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern

1. Einleitung

Das folgende Kapitel soll einen Überblick über die Grundlagen des Schlaganfalles, des persistierenden Foramen ovales (PFO) und des linken Vorhofohrs (LAA) verschaffen.

1.1 Schlaganfall

Als Schlaganfall wird eine akut auftretende Durchblutungsstörung eines Organs bezeichnet. Im allgemeinen medizinischen Sprachgebrauch wird sie heutzutage als Synonym für die genauere Bezeichnung zerebrovaskulärer Insult verwendet, welcher speziell das Gehirn betrifft. Man unterscheidet die zerebralen Ischämien (ca. 85%) von den intraparenchymalen Hirnblutungen (ca. 15%) (Haass 2005; Mair und Wardlaw 2014). Zentraler Kern dieser Arbeit sind vor allem die zerebralen Ischämien. Deshalb wird im Folgenden nicht weiter auf die intraparenchymalen Hirnblutungen oder hämorrhagischen Insulte eingegangen.

1.1.1 Zerebrale Ischämie

Unter einer zerebralen Ischämie versteht man eine pathologisch verminderte oder sogar aufgehobene Durchblutung von Hirngewebe infolge eines verschlossenen oder verschließenden Prozesses eines zuführenden arteriellen Gefäßes. Die Ischämie kann reversibel sein, wie z. B. bei einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), oder zu einem Untergang von Nervenzellen und damit zu einem Hirninfarkt führen (de Lucas et al. 2008; Mair und Wardlaw 2014).

Schlaganfälle stellen eine der häufigsten Todesursachen weltweit dar (Battipaglia et al. 2017). Die Inzidenz steigt exponentiell mit zunehmendem Lebensalter an (Kolominsky-Rabas et al. 1998). Während sie im mittleren Alter relativ niedrig ist (20/100000), ist im höheren Alter ungefähr jeder Achtzigste betroffen (1200/100000) (Kolominsky-Rabas et al. 1998; Putaala et al. 2009). Als Risikofaktoren gelten vor allem die arterielle Hypertonie, Vorerkrankungen am Herzen, wie z. B. Vorhofflimmern, sowie ein fortgeschrittenes Lebensalter, ein Nikotinabusus, Fettstoffwechselstörungen und ein Diabetes mellitus (George et al. 2011; Ji et al. 2013; Lavy et al. 1973). Bestehen mehrere Risikofaktoren parallel, steigt das Risiko für die Entstehung eines Schlaganfalles stark an (Ji et al. 2013).

Die neurologische Symptomatik ist stark davon abhängig, welches Versorgungsgebiet des zuführenden arteriellen Gefäßes betroffen ist (Sperber und Karnath 2016). Dies wird im Verlauf genauer ausgeführt.

1.1.2 Transitorische ischämische Attacke

Die TIA bezeichnet eine kurze Episode mit neurologischen Ausfällen aufgrund einer zerebralen oder retinalen Durchblutungsstörung, die nicht länger als 24 Stunden andauert und mit einer kompletten Rückbildung der neurologischen Symptome einhergeht (Easton et al. 2009). Ein häufiges Beispiel ist

die sogenannte Amaurosis fugax, das heißt eine vorübergehende einseitige Blindheit des Auges. Des Weiteren kann es unter anderem zu Sprach- und Koordinationsstörungen sowie zu Störungen der Vigilanz und zu Sturzanfällen kommen (Easton et al. 2009; Etherton et al. 2017). Ätiopathogenetisch ist die TIA meist eine Folge von Mikroembolien kardiogener Genese oder entsteht infolge rupturierender atheromatöser Plaques im extrakraniellen Stromgebiet (Mair und Wardlaw 2014). Patienten mit einer TIA haben mit 5% bis 10% ein stark erhöhtes Risiko, im ersten Monat einen Rezidivschlaganfall zu erleiden (Adams und Gordon 1991). Sie sollten daher unter engmaschiger Beobachtung stehen und umgehend einer ausführlichen Diagnostik zugeführt werden. In jedem Falle ist eine Sekundärprophylaxe mittels Thrombozytenaggregationshemmung, oft auch die Gabe eines Statins und eine optimale Einstellung des Blutdruckes und des Blutzuckers, indiziert (Mair und Wardlaw 2014; Rothwell und Johnston 2006; Swain et al. 2008).

1.1.3 Hirninfarkt

In Abgrenzung zur TIA kommt es bei einem manifesten Infarkt zu einer unvollständigen bzw. zu einer fehlenden Rückbildung der neurologischen Symptome und somit zu einem permanenten Defizit (Mair und Wardlaw 2014). Als Untergruppen des manifesten Infarktes sind der minor stroke mit leichten neurologischen Defiziten vom progressive stroke abzugrenzen, bei dem die neurologischen Defizite nach dem Primäreignis innerhalb von Stunden und Tagen noch weiter zunehmen (Balucani et al. 2015; Fischer et al. 2010; Strambo et al. 2015).

1.1.4 Ätiopathogenese

Die Einteilung der Schlaganfälle erfolgt üblicherweise anhand der Trial-of-Org10172-in-Acute-Stroke-Treatment-Klassifikation (TOAST-Klassifikation) in 5 Subtypen (Adams et al. 1993). In dieser wird eine Makroangiopathie von einer Mikroangiopathie abgegrenzt. Des Weiteren gehören eine kardioembolische Genese sowie „andere definitive Ursachen“ und unklare Ursachen zu den TOAST-Kriterien (Adams et al. 1993; Mair und Wardlaw 2014). Die Klassifikation stützt sich sowohl auf die Bildgebung und auf die angiologischen Befunde als auch auf die Vorerkrankungen der Patienten. Essentiell ist die pathogenetische Einteilung vor allem für die optimale Behandlung der Patienten (Eschenfelder et al. 2006).

Bei etwa 20% bis 25% der Schlaganfälle lässt sich eine makroangiopathische Genese feststellen (Grau et al. 2001; Hart et al. 2014). Sie definiert sich über einen vollständigen Gefäßverschluss oder eine Gefäßstenose größer 50% nach dem North American Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) (Hart et al. 2014; Kistler 1994; Sacco et al. 1989). Darüber hinaus gelten extrakardiale Thromboembolien als weitere Ursache. Sie können zu einem Territorialinfarkt führen, bei dem das gesamte Versorgungsgebiet einer großen Hirnarterie betroffen ist (Jean-Baptiste et al. 2013; Perini

et al. 2017; Szabo et al. 2007). Hierbei stellt die Arteria (A.) cerebri media (med.) das am häufigsten betroffene Gefäß dar. Pathogenetisch führt hier thrombotisches Material, das sich zuvor von ulzerösen arteriosklerotischen Plaques in extra- oder intrakraniellen hirnversorgenden Arterien oder aus der Aorta ascendens gelöst hat, zu einem Gefäßverschluss und somit zu einer sogenannten arterio-arteriellen Embolie (Hart et al. 2014; Perini et al. 2017; Valton et al. 1998).

Aber auch Thromben kardiogener Genese sind mit ca. 25% eine häufige Ursache für einen Schlaganfall bei Erwachsenen (Grau et al. 2001; Liao et al. 2007). Diese entstehen vor allem aufgrund einer Verlangsamung des Blutflusses im linken Herzen. Als häufigste Ursache hierfür wird in der Literatur ein Vorhofflimmern beschrieben (Lin et al. 1996). Es ist bei älteren Patienten in 25% bis 35% ursächlich für einen Schlaganfall (Schöberl et al. 2017). Aber auch eine bestehende Linksherzhypertrophie, kardiale Vitien, Kardiomyopathien und ein atriales Septumaneurysma (ASA) können zur Bildung von Thromben im Herzen führen (Bogousslavsky et al. 1991; Hart et al. 2014; Overell et al. 2000). Weiterhin wird ein PFO als Ursache für einen Schlaganfall kardiogener Genese in der Literatur diskutiert. Pathogenetisch kann es auf der Grundlage des PFO zu einer sogenannten gekreuzten Embolie kommen, bei der ein Thrombus aus dem venösen Blutkreislauf dieses Foramen als Kurzschluss zum arteriellen System benutzt. Aufgrund dessen kann es beispielsweise auf dem Boden einer tiefen Beinvenenthrombose zu einer zerebralen Ischämie kommen (Lethen et al. 1997). Da das PFO ein zentraler Bestandteil dieser Arbeit ist, wird im Verlauf dieser Einleitung nochmals genauer darauf eingegangen.

Bei ungefähr 25% der Infarkte wird allerdings keine Ursache gefunden. Diese bezeichnet man als kryptogene Infarkte (Hart et al. 2014; Sacco et al. 1989). Insbesondere bei juvenilen Patienten ist die Assoziation zu kryptogenen Schlaganfällen deutlich höher als bei älteren Patienten mit Schlaganfall (50% vs. 35%) (Schöberl et al. 2017).

Die Definition eines kryptogenen Schlaganfalles gestaltet sich allerdings schwierig. Bisher ist unklar, ab welchem diagnostischen Aufwand von einem echten kryptogenen Schlaganfall ausgegangen werden kann, bzw. bei welcher Konstellation aus Anamnese und erweiterter Diagnostik weiter nach einer Ursache geforscht werden sollte (Saver 2016). Zudem gibt es einige Hinweise darauf, dass ein großer Anteil der kryptogenen Schlaganfälle eine kardioembolische oder thromboembolische Ursache haben könnte. Aus dieser Überlegung heraus wurde in den letzten Jahren eine neue Schlaganfallentität entwickelt – der embolische Schlaganfall unbekanntem Ursprungs [englisch: embolic stroke of undetermined source (ESUS)] (Hart et al. 2014).

Lakunäre Infarkte und die subakute arteriosklerotische Enzephalopathie werden ursächlich der Mikroangiopathie zugeordnet (Adams et al. 1993; Haass 2005). Mikroangiopathien als Ursache für einen Schlaganfall finden sich ebenfalls bei etwa 25% der Patienten (Hart et al. 2014; Schöberl et al. 2017). So kommt es bei einer chronischen arteriellen Hypertonie zu einer Hyalinisierung der Gefäßwand kleiner Arterien und Arteriolen und daraufhin zu einer Einengung des Gefäßlumens. Miteinander geht, dass die betroffenen Gefäße ihren Durchmesser den unterschiedlichen Druck- und Flussschwankungen nicht mehr anpassen können, um so eine stabile Perfusion zu gewährleisten. Von dieser Lumeneinengung und dem Verlust der Autoregulation sind insbesondere die Endarterien, wie z. B. die Arteriae lenticulostriatae und die langen Markarterien, betroffen. Daraus resultieren kleine lakunäre Infarkte im Stammganglien- und Hirnstammbereich (Fisher 1998; Nah et al. 2010). Einen weiteren wichtigen Risikofaktor für eine Mikroangiopathie stellt ein Diabetes mellitus dar. Dieser wirkt sich ebenfalls negativ auf die Gefäßarchitektur aus und erhöht das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, signifikant (Poittevin et al. 2015; Schlienger 2013).

Unter „andere definitive Ursachen“ eines Schlaganfalles werden entsprechend der TOAST-Klassifikation Vaskulitiden, Dissektionen, Gerinnungsstörungen und Bluterkrankungen gezählt. Sie machen ca. 5% aller ischämischen Schlaganfälle aus (Hart et al. 2014).

Abbildung 1 soll die Schlaganfallverteilung anhand der TOAST-Kriterien nochmals anschaulich darstellen.

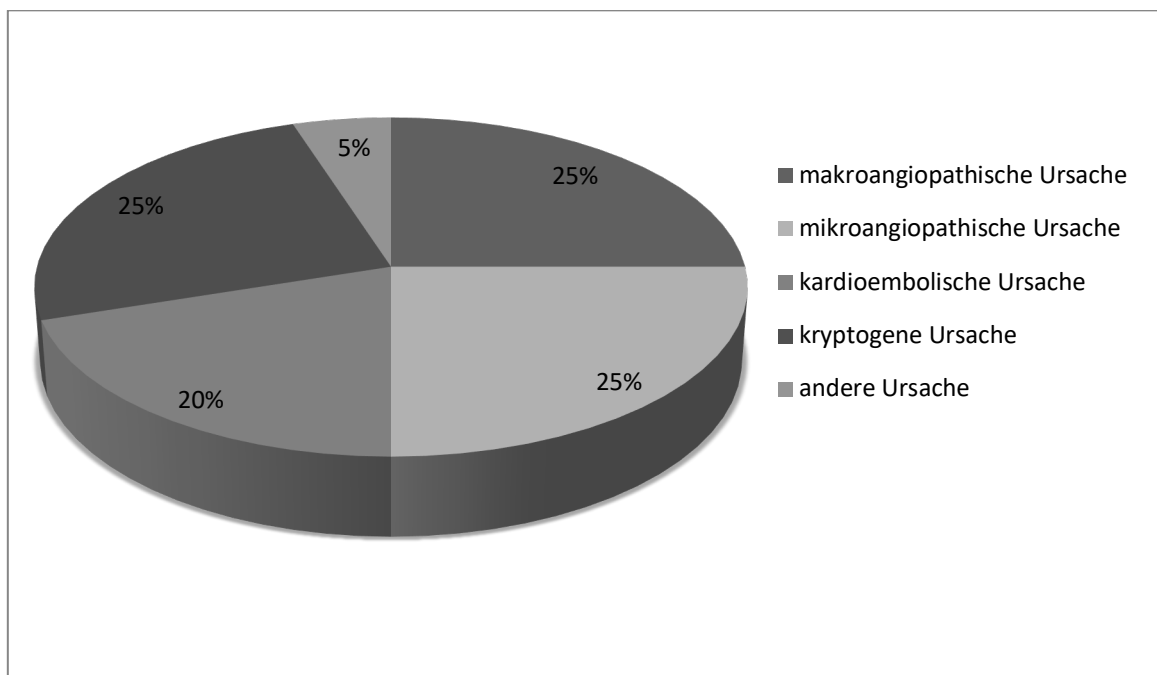


Abbildung 1: Ursachen für Schlaganfälle anhand der TOAST-Klassifikation (Hart et al. 2014)

1.1.5 Infarktgebiete und mögliche Symptome

Allgemein lassen sich die Infarkte anhand der Ischämie des arteriellen Gefäßes, welches für die jeweilige Blutversorgung zuständig ist, einteilen (Sperber und Karnath 2016). Demnach unterscheidet man Schlaganfälle im Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior (ant.), der A. cerebri med. und A. cerebri posterior (post.) sowie dem vertebro-basilären Stromgebiet (Berman et al. 1984; Caplan et al. 1986; de Lucas et al. 2008; Hayman et al. 1981; Momjian-Mayor und Baron 2005). Außerdem ist eine Einteilung anhand des betroffenen Hirngewebes üblich (Großhirnhemisphäre, Kleinhirn, Hirnstamm, Thalamus, Basalganglien).

Klinisch dominiert eine Ischämie im Großhirnhemisphärengebiet der A. cerebri ant. häufig durch eine kontralaterale beinbetonte Hemiparese. Diese ist zunächst schlaff, im Verlauf jedoch spastisch (Berman et al. 1980; Einhäupl et al. 1991; Maas und Safdieh 2009).

Bei der A. cerebri med. hingegen sind oftmals eher der Arm und der Gesichtsbereich der Gegenseite von einer schlaffen Lähmung betroffen. Falls die Minderversorgung die sprachdominante Gehirnhälfte betrifft, kann es außerdem zu einer Aphasie kommen (Berman et al. 1984; Einhäupl et al. 1991; Eschenfelder et al. 2006; Maas und Safdieh 2009).

Eine Ischämie im Bereich der A. cerebri post. äußert sich vor allem in einer kontralateralen homonymen Hemianopsie. Bei komplettem thrombotischen Verschluss der A. basilaris kommt es zu einer aufgehobenen Perfusion des Hirnstammes und damit zum Versterben des Patienten (Einhäupl et al. 1991; Eschenfelder et al. 2006; Hayman et al. 1981; Maas und Safdieh 2009).

Infarkte an bedeutsamen nervalen Vernetzungs- und Verarbeitungsstellen im Gehirn, beispielsweise dem Thalamus oder den Basalganglien, nennt man aufgrund ihrer einflussreichen Lage auch strategische Infarkte. An Symptomen manifestieren sich hier unter anderem kognitiv-mnestische Defizite, Orientierungsstörungen sowie eine Apraxie. Ist der Thalamus isoliert betroffen, kann es zu einer Hyperpathie der Gegenseite mit brennenden Schmerzen und zur Allodynie kommen. Des Weiteren sind choreatische Hyperkinesien der Finger sowie die Ausbildung einer sogenannten Thalamushand möglich (Einhäupl et al. 1991; Meyer et al. 2017).

Die Medulla oblongata, die Pons und das Mesenzephalon sind bei Hirnstamminfarkten betroffen und äußern sich unter anderem in Vertigo, Dysarthrie, Dysphagie, Hemi- oder Tetraparese, Blickparesen und Vigilanzstörungen (Dziadkowiak et al. 2016). In schweren Fällen sind eine hohe Tetraparese oder ein Locked-in-Syndrom möglich, bei dem die Patienten zwar wach sind, aber lediglich durch vertikale Augenbewegungen kommunizieren können (Meyer et al. 2017).

1.1.6 Diagnostik

Die Unterscheidung, ob es sich um eine zerebrale Ischämie oder einen hämorrhagischen Insult handelt, gelingt am besten mittels der craniellen Computertomographie (cCT). Zwar kann sich eine Ischämie erst nach Stunden demaskieren, eine frische Blutung ist allerdings sofort zu identifizieren

und würde sich im cCT als hyperdense Raumforderung darstellen (Mair und Wardlaw 2014; Weir et al. 1994). Bei einem ischämischen Infarkt kann sich im cCT in der Frühphase ein sogenanntes hyperdense media sign darstellen. Dieses beschreibt eine Signalanreicherung der A. cerebri med. bei thromboembolischem Verschluss der selbigen. Weitere Frühzeichen bei einem ischämischen Infarkt, wie eine Hypodensität der betroffenen grauen Hirnsubstanz oder der Inselrinde oder ein Verlust der Sulkuszeichnung durch kortikale Schwellungen, können sich ebenfalls in den ersten 6 Stunden feststellen lassen. Nach ca. 12 bis 24 Stunden kommt es zu einer hypodensen Demaskierung des Infarktareales und schließlich nach Tagen zu einer Kontrastmittelanreicherung (Ahlhelm et al. 2006; Mair et al. 2015; Mair und Wardlaw 2014).

Eine weitere Untersuchungsmethode stellt die cranielle Magnetresonanztomographie (cMRT) dar, die vor allem bei einem Verdacht auf einen Hirnstamminfarkt Anwendung findet und eine frühe Darstellung des Infarktareales ermöglicht. Als spezielle Variante kann in der Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) ein Perfusions-Diffusions-Mismatch festgestellt werden, mit dem Ziel der Identifizierung von Hirngewebe, welches mittels Lysetherapie vom Zelluntergang bewahrt werden könnte (Meyer et al. 2017).

Um eine kardiogene Ursache festzustellen oder auszuschließen, ist eine echokardiographische Untersuchung obligat (Kamel und Healey 2017). Diese Untersuchungsmethode stellt eine der einfachsten und schonendsten Varianten dar, um das Herz apparativ zu untersuchen. Es handelt sich um eine nicht-invasive Untersuchung mittels Schallwellen, die außerhalb des menschlichen Hörbereiches liegen, den sogenannten Ultraschall (Feigenbaum 1977; Schätzer-Klotz 1999).

Bei der transthorakalen Echokardiographie (TTE) wird dem Patienten ein Schallkopf von außen auf die Brust gesetzt, um verschiedene Strukturen des Herzens untersuchen zu können, wie z. B. die Dicke der Herzwände und des Herzseptums, die Pumpleistung des Herzens, die Größe der Herzhöhlen, Bewegungsstörungen der Herzklappen sowie des Myokardes (Schätzer-Klotz 1999).

Verschiedene Faktoren können allerdings einen detailreicheren Blick auf das Herz erforderlich machen (Flachskampf et al. 2010; Jander und Kneissl 2006). Hier bietet sich die transösophageale Echokardiographie (TEE) als Alternative oder sogar Methode der Wahl an. Bei dieser Untersuchungsmethode wird der Schallkopf mittels einer flexiblen Sonde, ähnlich wie bei der Gastroskopie, durch den Mund in den Ösophagus eingebracht. Ein verkleinerter Schallkopf ist in das Gerät integriert (Buser et al. 2003). Dieser wird bis vor den Mageneingang geschoben und auf Herzhöhe positioniert. Nachdem störende Einflussgrößen wie Rippenbögen, Lungenflügel und Weichteilgewebe wegfallen und nur ein geringer Abstand zum Herzen besteht, können Schallkristalle mit einer höheren Sendefrequenz zum Einsatz kommen (Jander und Kneissl 2006). Dies erlaubt ein hochauflösenderes Bild als bei der TTE (Schluter et al. 1984). Zur Anwendung kommen heute multiplane Systeme, bei denen der Schallkopf kontinuierlich bis zu 180° rotiert

werden kann und sich je nach Bedarf eine Vielzahl von Schnittebenen durch das Herz darstellen lassen (Buser et al. 2003).

So lassen sich beispielsweise mit der TEE bei Vorhofflimmern Thromben im Bereich des linken Atriums und des LAA nachweisen. Bei stattgehabtem Schlaganfall kann dadurch eine kardiogene Thromboemboliequelle ausgeschlossen oder diagnostiziert werden (Agmon et al. 2002). Bei einer Endokarditis können die Herzklappen sensitiv auf Vegetationen und Funktion untersucht werden (Bai et al. 2017).

Des Weiteren erlaubt die TEE bzw. die TTE die Diagnostik von angeborenen und erworbenen Herzfehlern (Nabauer 2013). Die Diagnostik eines PFO mittels TEE wird unter Zuhilfenahme von nicht-lungengängigem Kontrastmittel, z. B. Gelafundin oder Gelifundol, durchgeführt. Hierbei handelt es sich in der Regel um ein mit Luft aufgeschäumtes Gemisch. Daraus ergeben sich mit Gas gefüllte Mikrobläschen von ca. 1 µm bis 5 µm Durchmesser, die intravenös injiziert werden. Der Patient wird durch Pressen oder Druckausgleich gebeten, den Druck im rechten Vorhof zu erhöhen. Im Falle eines PFO würde nun ein Übertritt des Kontrastmittels vom rechten in den linken Vorhof erkennbar werden (Rodrigues et al. 2013; Schneider et al. 1996; Schnieder et al. 2017; Schnieder et al. 2018). Durch die Positionierung des Schallkopfes im Ösophagus sind außerdem Aussagen über die Aorta descendens möglich (Gin et al. 1993; Mojadidi et al. 2014).

Eine weitere Möglichkeit bietet die TEE zur Risikoeinschätzung eines thromboembolischen Ereignisses, in dem im Rahmen der Untersuchung die Flussgeschwindigkeit des Blutes im linken Vorhof und im LAA bestimmt wird. Liegt der Wert unter 20 cm/s, kann nach bisherigen Daten ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Thromben und somit auch für die Entstehung eines kardiogenen Schlaganfalles bestehen (Takada et al. 2001). Auch der Nachweis von Aortenbogenplaques und die Anreicherung von spontanem Echokontrast im LAA weisen auf ein erhöhtes thromboembolisches Risiko hin (Flachskampf et al. 2010).

Weitere apparative Untersuchungsmöglichkeiten stellen die Doppler-Duplexsonographie der Hirnarterien und die digitale Subtraktionsangiographie dar (Bash et al. 2005).

1.1.7 National Institute of Health Stroke Scale

Zur klinischen Einschätzung der Schwere des Schlaganfalles kann der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) herangezogen werden. Der NIHSS orientiert sich an möglichen neurologischen Defiziten, wie z. B. Vigilanz, Blickwendung, Gesichtsfeld, Mimik, Arm- und Beinmotorik, Ataxie, Sensibilität der Haut, Sprache/Sprechen und Neglect. Es können 0 bis 42 Punkte erreicht bzw. vergeben werden. Je höher der erreichte Wert, desto ausgeprägter ist der Insult. Auch als Verlaufparameter und als Hilfe für Therapieentscheidungen kann diese Skala genutzt werden

(Martin-Schild et al. 2015). Zur Veranschaulichung des NIHSS soll **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** dienen.

Tabelle 1: NIHSS-Skala (abgewandelt von Kasner 2006)

Parameter	Befund	Punktwert
Bewusstseinslage/ Vigilanz	wach/somnolent/soporös/komatös	0 – 3
Bewusstseinsgrad/ Orientierung	Fragen nach aktuellem Monat und Alter der Patienten	0 – 2
Bewusstseinsgrad/ Befolgen von Aufforderungen	Aufforderung, die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen	0 – 2
Okulomotorik	Normalbefund/partielle Blickparese/forcierte Blickdeviation/Abweichung oder komplette Blickparese beider Augen	0 – 2
Gesichtsfeldtestung aller Quadranten	keine Einschränkung/ partielle Hemianopsie/komplette Hemianopsie/bilaterale Hemianopsie	0 – 3
Fazialisparese/ Motorik des Gesichtes	normal/gering/partiell/vollständig	0 – 3
Motorik der Arme (links und rechts separat untersucht und berechnet)	kein Absinken/Absinken/Anheben gegen Schwerkraft möglich/kein Anheben gegen Schwerkraft/keine Bewegung	0 – 4
Motorik der Beine (links und rechts separat untersucht und berechnet)	kein Absinken/Absinken/Anheben gegen Schwerkraft möglich/kein Anheben gegen Schwerkraft/keine Bewegung	0 – 4
Ataxie der Extremitäten	fehlend/ in einer Extremität vorhanden/in 2 Extremitäten vorhanden	0 – 2
Sensibilität	kein Sensibilitätsverlust/leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust/schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust	0 – 2
Sprache	normal, keine Aphasie/leichte bis mittelschwere Aphasie/schwere Aphasie/stumm, globale Aphasie	0 – 3
Dysarthrie	normal/leicht bis mittelschwer/schwer bzw. anarthrisch	0 – 2
Neglect	keine Abnormalität/visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Abnormalitäten/schwere halbseitige Unaufmerksamkeit bzw. kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes	0 – 2

1.1.8 Therapie

Als allgemeines Therapieprinzip gilt es, zunächst einen hämorrhagischen Insult auszuschließen und anschließend die sofortige Wiederversorgung des Gebietes, welches lediglich unter relativer Ischämie leidet (sogenannte Penumbra), zu gewährleisten, da hier ein Untergang von Nervengewebe noch potentiell reversibel ist (Mair und Wardlaw 2014).

In der Akutphase stehen die adäquate Gabe von Sauerstoff, die Gewährleistung des Perfusionsdruckes, die Stabilisierung des Allgemeinzustandes sowie der schnellstmögliche Transport in eine geeignete Klinik im Vordergrund (Haass 2005).

Nach Ausschluss einer akuten intrazerebralen Blutung bzw. eines erhöhten Blutungsrisikos, z. B. durch Einnahme blutverdünnender Medikamente, besteht die Möglichkeit einer intravenösen Fibrinolysetherapie mit recombinant tissue-type plasminogen activator oder einer intraarteriellen Lysetherapie. Des Weiteren kann bei einem proximalen Gefäßverschluss eine mechanische Rekanalisation in Erwägung gezogen werden (Berkhemer et al. 2014; de Lucas et al. 2008; Mair und Wardlaw 2014; Sandercock et al. 2012; Wahlgren et al. 2008).

1.1.9 Prävention

Zur Vermeidung von sekundären Komplikationen empfiehlt es sich, bereits während der akutmedizinischen Behandlung mit rehabilitativen Maßnahmen zu beginnen, Infekte frühzeitig antibiotisch zu behandeln und Patienten frühzeitig zu mobilisieren (Haass 2005).

Da etwa 10% bis 15% der Betroffenen im ersten Jahr ein Rezidiv erleiden, ist eine medikamentöse Prophylaxe für jeden Patienten nach Schlaganfall essentiell (Jorgensen et al. 1997). Als Rezidivprophylaxe empfiehlt die deutsche Gesellschaft für Neurologie derzeit die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) 100mg/d bzw. Clopidogrel 75 mg/d sowie die Gabe von Statinen, eine optimale Blutdruckeinstellung und eine orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern (Swain et al. 2008).

1.2 Persistierendes Foramen ovale

Während der Schwangerschaft benötigt der Embryo bzw. der Fetus seine Lunge nicht zur Sauerstoffversorgung, da der kindliche Kreislauf über die mütterliche Nabelschnur mit Sauerstoff versorgt wird. Um die Lunge zu umgehen, besteht in dieser Zeit ein Kurzschluss zwischen dem Körper- und Lungenkreislauf. Dieser Kurzschluss befindet sich zwischen dem rechten und linken Vorhof. Die Scheidewand zwischen den beiden Vorhöfen wird durch das pränatal noch nicht verbundene Septum primum und secundum gebildet. Die Öffnung wird als Foramen ovale bezeichnet (Wechsler 2008).

Das linke Herz ist im Normalfall ein Hochdrucksystem, das rechte Herz hingegen ein Niedrigdrucksystem. Bei der Geburt kommt es durch die einsetzende kindliche Atmung und dem

Hinzuschalten des Lungenkreislaufes in der Regel zu einem mechanischen Verschluss des Foramen ovales, da der Druck im linken Herzen nun deutlich größer ist als im rechten. Innerhalb der ersten Lebensstage verwachsen das Septum primum und das Septum secundum zum interatrialen Septum und hinterlassen dabei die Fossa ovalis. Diese kleine Grube verbleibt als Hinweis auf das ehemalige Foramen ovale (Wechsler 2008). Bei ungefähr 25% der Menschen bleibt dieser Verschluss aus noch unbekanntem Gründen aus oder ist unvollständig. Es resultiert eine dauerhafte Öffnung in der Vorhofscheidewand, ein sogenanntes PFO (Wechsler 2008). Als diagnostischer Goldstandard zum Nachweis eines PFO dient die TEE (Flachskampf et al. 2010; Wechsler 2008).

Obwohl dadurch meist ein leichter Rechts-Links-Shunt besteht, bedarf ein PFO normalerweise keiner Therapie, da es keine Beschwerden verursacht (Sun und Homma 2016). Befinden sich Thromben bei Patienten ohne PFO im venösen System des Körpers, werden diese in der Regel in die Lunge fortgeleitet. Dort richten sie entweder keinen Schaden an oder es kommt zu einer Lungenarterienembolie (Das und Wildberger 2016). Kommt es allerdings zu einem thromboembolischen Vorfall jeglicher Genese in Verbindung mit einem PFO, ist es möglich, dass das thromboembolische Material unter Umgehung der Lunge vom venösen in das arterielle Gefäßsystem überwechselt. Dies nennt man gekreuzte oder paradoxe Embolie. Es können unter anderem das Gehirn, die Herzkranzgefäße, die Augen, sämtliche Bauchorgane sowie Arme und Beine betroffen sein (Hart et al. 2014; Sun und Homma 2016). Als alternative Ursache wird über eine direkte Thrombusbildung im Herzen diskutiert, die beispielsweise durch paroxysmale Arrhythmien, durch eine verminderte Flussgeschwindigkeit im Bereich des PFO oder durch ein ASA mit PFO bedingt sein könnte (Berthet et al. 2000; Bonati et al. 2006; Ferro et al. 2010).

Das zuletzt erwähnte ASA ist definiert über eine Aussackung des Vorhofseptums und eine Beweglichkeit des Septums von mehr als 10 mm. Neben der oben genannten direkten Emboliequelle wird ein weiterer Pathomechanismus diskutiert, der in Verbindung mit einem PFO das Risiko für eine paradoxe Embolie deutlich steigert. Es wird angenommen, dass durch das ASA eine verlängerte Öffnung des PFO resultiert und somit vermehrt Thromben in das PFO gelenkt werden können (Marks und Khera 2016).

Interessanterweise ist die Prävalenz eines PFO bei Patienten mit kryptogenen Schlaganfällen deutlich höher als in der übrigen Schlaganfallpopulation (Schnieder et al. 2017). Besonders häufig zeigt sich die Konstellation aus PFO und kryptogenem Schlaganfall bei Patienten unter 55 Jahren und fehlenden kardiovaskulären Risikofaktoren (Kent und Thaler 2010; Overell et al. 2000). Zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass bei nachgewiesenem PFO und kryptogenem Schlaganfall das PFO ursächlich gewesen sein könnte, dient der Risk of Paradoxical Embolism Score (RoPE-Score)

(Kent und Thaler 2011). Bei diesem Punktesystem wird jeweils ein Punkt vergeben, wenn in der Anamnese des Patienten kein arterieller Hypertonus, kein Diabetes mellitus, kein Nikotinabusus und kein Schlaganfall oder TIA bekannt ist. Einen weiteren Punkt gibt es für den Nachweis eines kortikalen Infarktes in der Bildgebung. Zudem wird das Alter der Patienten berücksichtigt. Für ein Alter von 18-29 Jahren erhält man 5 Punkte, von 30-39 Jahren 4 Punkte, von 40-49 Jahren 3 Punkte, von 50-59 Jahren 2 Punkte, von 60-69 Jahren 1 Punkt sowie für ein Alter über 70 Jahren 0 Punkte. Somit ist eine minimale Punktzahl von 0 Punkten und eine maximale Punktzahl von 10 Punkten zu erreichen. Je höher der erreichte Punktwert, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit und das Risiko, dass das PFO Ursache für den stattgehabten Schlaganfall ist (Kent et al. 2013).

Zur Rezidivprophylaxe eines ischämischen Insultes bei nachgewiesenem PFO gibt es die Möglichkeit des interventionellen Verschlusses oder der medikamentösen Therapie. Medikamentös wird zur Sekundärprophylaxe ASS eingesetzt. Bei einem erneuten Rezidiv erfolgt die Empfehlung zu einer oralen Antikoagulation mittels Marcumar oder nicht-Vitamin-K-abhängigen-oralen Antikoagulantien (NOAK) (Sun und Homma 2016). Ältere Studien (CLOSURE I, RESPECT, PC-Studie) eruierten keinen Benefit eines interventionellen Verschlusses des PFO gegenüber der medikamentösen Therapie zur Rezidivprävention (Carroll et al. 2013; Furlan et al. 2012; Meier et al. 2013). Aktuelle prospektive randomisierte Studien (REDUCE, CLOSE, RESPECT, DEFENSE-PFO) zeigen, dass das interventionelle Verfahren einer medikamentösen Therapie bei Patienten mit PFO und kryptogenem Schlaganfall signifikant überlegen ist (Lee et al. 2018; Mas et al. 2017; Søndergaard et al. 2017). Aufgrund dessen wurde der interventionelle PFO Verschluss als Therapie der ersten Wahl in einer neuen S2e-Leitlinie von der Deutschen Schlaganfallgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und Kardiologie empfohlen (DGN 2018).

1.3 Linkes Vorhofohr

Anatomisch unterscheidet man ein linkes und ein rechtes Herzohr. Die Herzohren haben eine komplexe anatomische Struktur und sind Überbleibsel aus der embryonalen Entwicklung des Herzens (Sherif 2013). Es werden verschiedene Formen des LAA unterschieden, wie etwa eine längliche, eine enge, eine tubuläre und eine krumme Form (Ernst et al. 1995). Andere Autoren unterscheiden eine Hähnchenflügel-, eine Kaktus-, eine blumenkohlartige und eine windsackartige Form des LAA (Di Biase et al. 2012; Kishima et al. 2015). Ausgekleidet ist das LAA, analog zu den anderen Herzininnenwänden, mit einer Endothelschicht. Obwohl es oft als Überbleibsel bezeichnet wird, scheint das LAA für verschiedene Funktionen verantwortlich zu sein. Es wirkt als ein Reservoir während der linksventrikulären Systole, als eine Blutweiterleitung aus den Pulmonalvenen in den linken Ventrikel sowie als ein kontraktiles Element, das die Füllung des linken Ventrikels unterstützt (Barbier et al. 1999). Des Weiteren besitzt es eine endokrinologische Funktion. Über

Dehnungsrezeptoren kommt es zu einer Ausschüttung des atrialen natriuretischen Peptides und dadurch zu einer Anpassung der Herzfrequenz (Chapeau et al. 1985).

Aus pathophysiologischer Sicht ist das LAA mit bis zu 90% die häufigste Quelle für kardioembolische Schlaganfälle bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern (Blackshear und Odell 1996). Anhand der Virchow Trias, die sich aus Endothelschaden, Hyperkoagulabilität und Stase zusammensetzt, lässt sich erklären, warum eine reduzierte Flussgeschwindigkeit als einer der größten unabhängigen Prädiktoren für ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse gilt (Fatkin et al. 1994; Takada et al. 2001).

1.4 Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung ist die Erfassung von echokardiographischen und neurologischen Charakteristika bei Schlaganfallpatienten an der Universitätsmedizin Göttingen. Es wurden epidemiologische und diagnostische Daten von 909 Patienten, die im Zeitraum von 2012 bis 2014 in der Klinik für Neurologie wegen eines Schlaganfalles/ einer TIA behandelt und mittels TEE untersucht wurden, analysiert und detailliert ausgewertet.

Dabei soll erörtert werden, welche demographischen und neurologischen Charakteristika die Patienten aus dem vorliegenden Patientenkollektiv mit Schlaganfall aufwiesen. Des Weiteren wurde untersucht mit welcher Schwere gemessen am NIHSS sich der Schlaganfall klinisch manifestierte und zusätzlich nach Faktoren gesucht, die einen signifikanten Einfluss auf die Schlaganfallsschwere in der univariaten und multivariaten Analyse hatten.

Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Patientengruppe mit PFO gelegt. Univariate Regressionsanalysen sollen evaluieren, ob sich die Patientengruppe mit PFO bezüglich des Alters, der klassischen Risikofaktoren, der Infarktlokalisierung, der TOAST-Kriterien und des NIHSS im Vergleich zu den Patienten ohne PFO unterscheiden.

Ebenso soll die Rolle eines kryptogenen Schlaganfalles bei Patienten mit PFO im Vergleich zu Patienten ohne PFO genauer erörtert werden. Eine weitere Fragestellung besteht darin, ob es bei Patienten mit PFO in Kombination mit einem ASA im Vergleich zum alleinigen PFO signifikante Unterschiede bei den demographischen und neurologischen Patientencharakteristika gibt.

Zudem möchten wir den Einfluss der Flussgeschwindigkeit im LAA untersuchen mit der Frage ob es signifikante Abweichungen zwischen der Patientengruppe mit einer reduzierten Flussgeschwindigkeit im LAA gegenüber der Patientengruppe mit einer normalen Flussgeschwindigkeit gibt.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

In dieser monozentrischen Querschnittsstudie wurden alle Patienten (n=909) analysiert, die zwischen 2012 und 2014 mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer TIA in der Stroke Unit oder der neurologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurden und bei denen eine TEE durchgeführt wurde.

Während des Krankenhausaufenthaltes wurden die Vitalparameter mindestens 24 Stunden bis hin zu 72 Stunden überwacht. Zusätzlich wurde bei den Patienten, bei denen ein hochgradiger Verdacht auf ein Vorhofflimmern bestand, eine Langzeit-Echokardiographie für mindestens 24 Stunden bis hin zu 72 Stunden durchgeführt.

Alle Patienten erhielten eine Doppler-Duplexsonographie oder ein Angio-CT der extra- und intrakraniellen Arterien. Außerdem erfolgte bei allen Patienten die Überprüfung des Blutlipidstatus sowie ein Screening auf einen Diabetes mellitus anhand des Glukose- und des HbA1c-Wertes. Bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und einem Alter unter 55 Jahren wurde zudem eine Untersuchung auf eine Thrombophilie und eine Vaskulitis durchgeführt.

Die Schwere des Schlaganfalles wurde mithilfe des NIHSS bei Aufnahme und Entlassung bestimmt. Des Weiteren ermittelten wir die Lokalisation des Schlaganfalles oder der TIA mittels CT oder MRT in Zusammenschau mit den neurologischen Symptomen. Die Bestimmung der Infarktlokalisierung erfolgte anhand der Versorgungsgebiete der großen zerebralen Arterien in Anterior-, Media- oder Posteriorinfarkt. Infarkte des Hirnstammes wurden den Posteriorinfarkten zugeordnet.

Die Ätiologie des Schlaganfalles wurde, basierend auf den TOAST-Kriterien, in mikroangiopathisch, makroangiopathisch, kardioembolisch, kryptogen und „andere“ aufgeteilt.

Es erfolgten echokardiographische Messungen des Flusses im LAA sowie die echokardiographische Erfassung von Thromben im LAA, im linken Vorhof oder im linken Ventrikel. Weiterhin wurden die Ejektionsfraktion des Herzens bestimmt sowie das Auftreten eines PFO, eines PFO mit ASA, eines Vorhofmyxomes, eines Aortenthrombus und Aortenplaques. Auf eine Herzinsuffizienz wurde sich ab einer Ejektionsfraktion kleiner 55% festgelegt. Ein ASA wurde definiert als eine Protrusion des interatrialen Septums größer 10 mm mit einer Basis von mindestens 15 mm. Die Einteilung der Vorhofgröße des linken Atriums (LA) erfolgte nach dem linksatrialen Diameter-Index. Eine Vorhofgröße von 1,5 bis 2,3 cm/m² wurde als normal gewertet, eine Vorhofgröße von 2,4 bis 2,6 cm/m² als leicht dilatiert, eine Größe von 2,7 bis 2,9 cm/m² als mäßig dilatiert und eine Größe von

$\geq 3 \text{ cm/m}^2$ als hochgradig dilatiert eingestuft. Zudem wurden die Herzklappen auf Kalzifizierungen oder auf eine Endokarditis überprüft. Ebenso erfolgte die Erfassung einer vorbestehenden Thrombozytenaggregationshemmung oder einer oralen Antikoagulation.

Es wurden Kriterien hinsichtlich der vorgenannten Fragestellung definiert und in eine Microsoft-Excel-Tabelle eingefügt. Dabei wurde das Alter, das Geschlecht, das Gewicht/Größe/Body-Mass-Index (BMI) sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren wie ein Nikotinabusus, eine koronare Herzerkrankung, ein Herzinfarkt, eine Hyper-/Dyslipidämie, ein arterieller Hypertonus und ein Diabetes mellitus berücksichtigt. Ebenso dokumentiert wurden Vorerkrankungen wie eine Herzinsuffizienz, ein bekanntes Vorhofflimmern, ein neu diagnostiziertes Vorhofflimmern, eine bekannte tiefe Beinvenenthrombose bzw. ein bekanntes thrombembolisches Ereignis, eine Endokarditis, eine mechanischer oder biologischer Herzklappenersatz, eine Gerinnungsstörung, eine TIA sowie ein Schlaganfall. Die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung wurden ebenso erfasst wie das betroffene Stromgebiet der TIA oder des Schlaganfalles. Gleichmaßen wurde mit der Schlaganfallätiologie entsprechend der TOAST-Klassifikation und dem NIHSS bei Aufnahme und bei Entlassung verfahren. Eine Vormedikation im Sinne einer Thrombozytenaggregationshemmung bzw. Antikoagulation wurde ebenfalls festgehalten.

Die TEE mit IE33-, CX50- und X7-2t-Schallköpfen (Philips Medical System, Eindhoven, Niederlande) oder Vivid E9- und 6VT-D-Schallköpfen (GE Healthcare, USA) wurden von erfahrenen kardiologischen Untersuchern nach einem standardisierten Prozedere durchgeführt: z. B. Messung der Flussgeschwindigkeit im LAA und mögliche Darstellung eines Thrombus, Messung des Vorhof-/Ventrikelseptums und mögliche Shunt-darstellung (mittels intravenösem Kontrastmittel und Bubble-Test) sowie Darstellung möglicher Thromben im Ventrikel (mittels Echovist).

2.2 Statistische Analysen

Unter Verwendung der Informationen aus den neurologischen Patientenakten und den dokumentierten Ergebnissen der TEE wurde eine Datenbank erstellt. Das Programm Microsoft Excel für Mac 2011 wurde zur Berechnung der Mittelwerte bzw. Medianwerte herangezogen.

Beschreibende Merkmale wurden unter der Verwendung von relativen Häufigkeiten und Mittelwerten mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) oder Medianwerten mit Interquartil-Bereich dargestellt. Gruppenvergleiche wurden unter Verwendung von Chi-Quadrat-Tests und Wilcoxon-Rangsummen-Tests durchgeführt.

Da es Beweise für ein Schwellenphänomen gab, wurde der Zusammenhang zwischen der Flussgeschwindigkeit im LAA und dem NIHSS mithilfe eines segmentierten linearen Regressionsmodells untersucht, wie es im R Package gam implementiert ist.

Univariate negative binomiale Regressionsmodelle wurden verwendet, um Faktoren zu identifizieren, die im Zusammenhang mit einem hohen NIHSS bei Aufnahme und Entlassung stehen. Alle Variablen mit dem Beweis eines Zusammenhanges in der univariaten Analyse ($p < 0,1$) wurden in ein multivariates negatives binomiales Regressionsmodell eingefügt. Eine Rückwärtsselektion ($p < 0,05$) wurde dann auf das komplette multivariate Modell angewendet, um die besten Prädiktoren zu identifizieren.

Sämtliche Analysen wurden mit der Statistik-Software Stata 12 durchgeführt (StataCorp, US).

3. Ergebnisse

3.1 Geschlecht

Im Zeitraum von 2012 bis 2014 wurden in der Abteilung für Neurologie des Universitätsklinikums Göttingen 909 Patienten untersucht, die einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten haben. 38,9% der Patienten (354/909) waren Frauen und 61,1% der Patienten (555/909) waren Männer.

3.2 Alter

Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 62 Jahren [Standardabweichung (SD) $\pm 14,2$]. Das mediane Patientenalter betrug 63 Jahre. Der älteste Patient war 92 Jahre alt, während der jüngste Patient im Alter von 18 Jahren einen Schlaganfall/TIA erlitt. Wie die Abbildung 2 zeigt, lag der Erkrankungsgipfel zwischen dem 51. und 80. Lebensjahr.

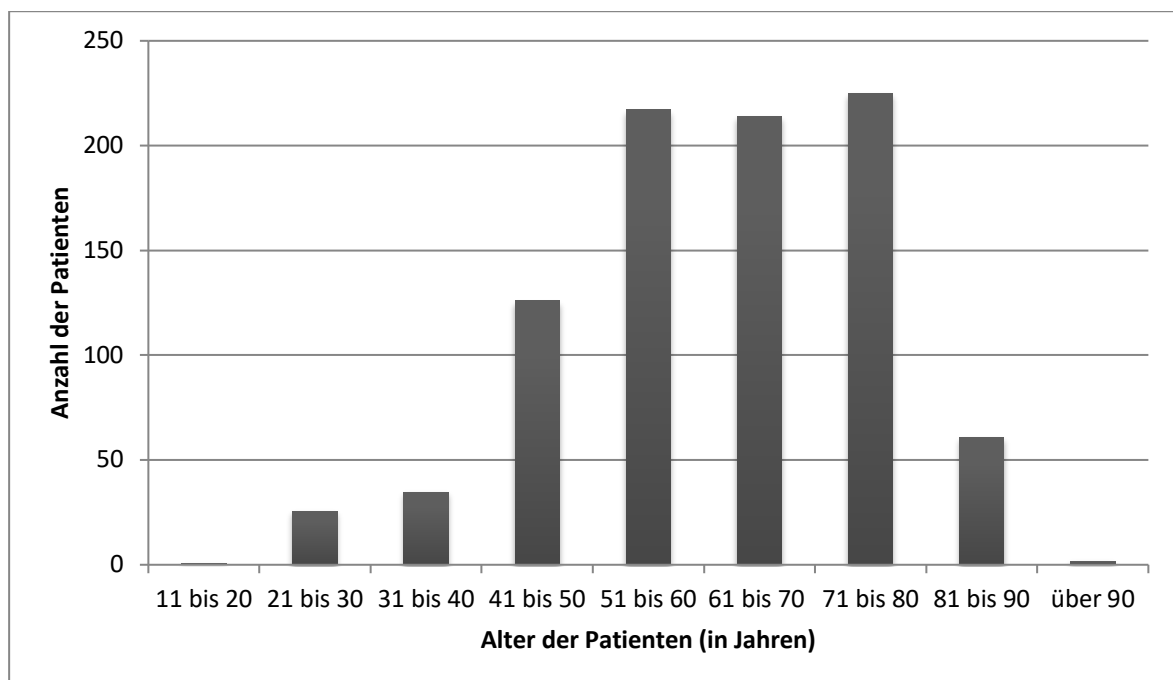


Abbildung 2: Altersverteilung des Patientenkollektivs

3.3 Body-Mass-Index

Der BMI konnte bei 626 Patienten ermittelt werden. Insgesamt lag der mediane BMI aller einbezogenen Patienten bei $26,2 \text{ kg/m}^2$, der Mittelwert bei $27,1 \text{ kg/m}^2$. Somit war das untersuchte Patientenkollektiv als eher übergewichtig einzustufen. Der durchschnittliche BMI der Frauen belief sich auf $27,4 \text{ kg/m}^2$, der durchschnittliche BMI der Männer auf $25,8 \text{ kg/m}^2$. Der Maximalwert betrug $54,6 \text{ kg/m}^2$, der niedrigste Wert lag bei $12,86 \text{ kg/m}^2$.

Wie Abbildung 3 zeigt, waren insgesamt 1,3% der Patienten (8/626) untergewichtig, 35,5% der Patienten (222/626) waren normalgewichtig. 39,5% der Patienten (247/626) waren als übergewichtig und 23,8% der Patienten (149/626) als adipös zu klassifizieren.

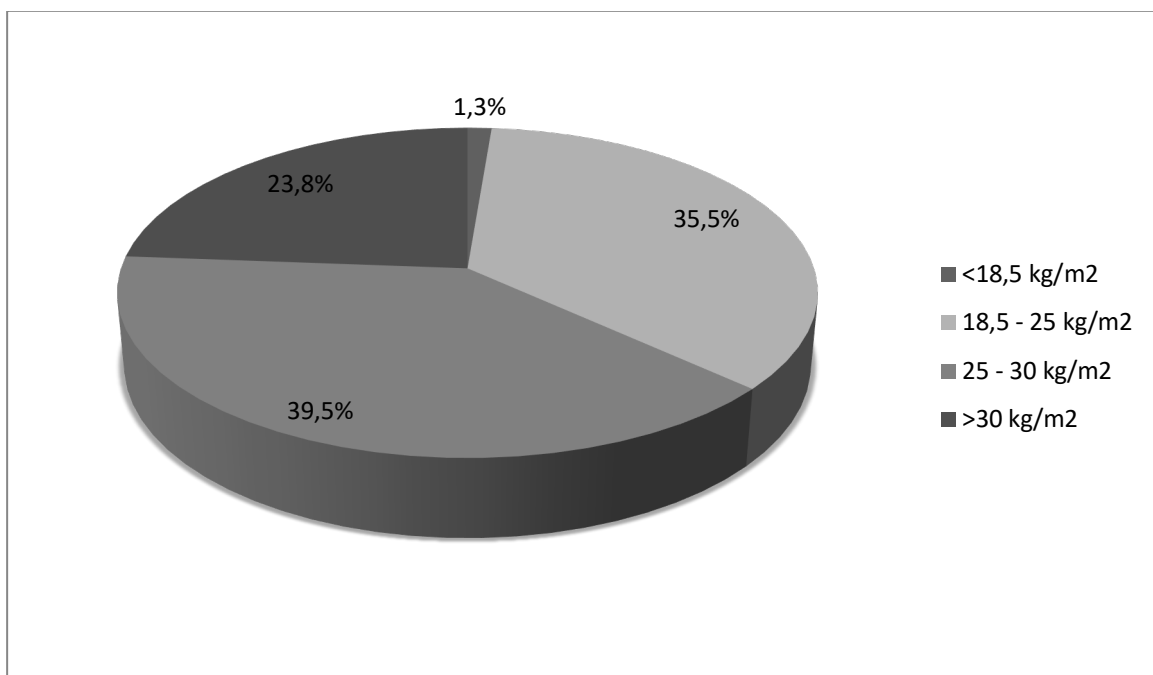


Abbildung 3: BMI-Verteilung des Patientenkollektivs (n=626) in Prozent

3.4 Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Für die Entstehung eines Schlaganfalles bzw. einer TIA sind einige Risikofaktoren bekannt. Dazu zählen die arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, ein bestehender Nikotinabusus, Adipositas sowie Vorhofflimmern und eine Hyper-/Dyslipidämie (Mozaffarian et al. 2016).

Die vorherrschenden Risikofaktoren im untersuchten Patientenkollektiv waren ein arterieller Hypertonus bei 65,8% der Patienten (598/909), eine Hyper-/Dyslipidämie bei 32,5% der Patienten (295/909), ein Nikotinabusus bei 26,5% der Patienten (241/909), ein Diabetes mellitus bei 20,4% der Patienten (185/909) und Adipositas bei 16,4% der Patienten (149/909). 15,1% der Patienten (137/909) hatten ein vordiagnostiziertes Vorhofflimmern, wobei dieses bei 45,3% der Patienten (62/137) erstmalig während des Krankenhausaufenthaltes erfasst wurde. Weitere festgestellte Risikofaktoren und Vorerkrankungen können der folgenden entnommen Tabelle 2 werden.

Tabelle 2: Vorerkrankungen und Risikofaktoren des Patientenkollektivs (n=909) in Prozent

Patienten	Anzahl (n=909) (Prozent)
aHT	598 (65,8%)
Hyper-/Dyslipidämie	295 (32,5%)
Nikotinabusus	241 (26,5%)
DM	185 (20,4%)
Adipositas	149 (16,4%)
Schlaganfall	144 (15,8%)
VHF	137 (15,1%)
KHK	133 (14,6%)
Myokardinfarkt	74 (8,1%)
TBVT	61 (6,7%)
TIA	45 (5,0%)
Herzinsuffizienz	41 (4,5%)
Gerinnungsstörungen	26 (2,9%)
mechanischer HKE	24 (2,6%)
biologischer HKE	13 (1,4%)
Endokarditis	7 (0,8%)

aHT: arterieller Hypertonus, DM: Diabetes mellitus, HKE: Herzklappenersatz, KHK: koronare Herzkrankheit, TBVT: tiefe Beinvenenthrombose, TIA: transitorische ischämische Attacke, VHF: Vorhofflimmern

3.5 Transösophageale echokardiographische Untersuchung

Als Einschlusskriterium dieser Studie erhielten alle Patienten (909) eine TEE-Untersuchung im Rahmen des stationären Aufenthaltes. Bei 88,7% dieser Patienten (806/909) konnten der

Patientenakte Daten zu Flussgeschwindigkeiten im LAA entnommen werden. Die ermittelte mediane und mittlere Flussgeschwindigkeit im LAA betrug 64 cm/s. Der Maximalwert lag bei 152 cm/s, der Minimalwert bei 14 cm/s.

Die Abbildung 4 zeigt schematisch die Verteilung der Flussgeschwindigkeiten im LAA.

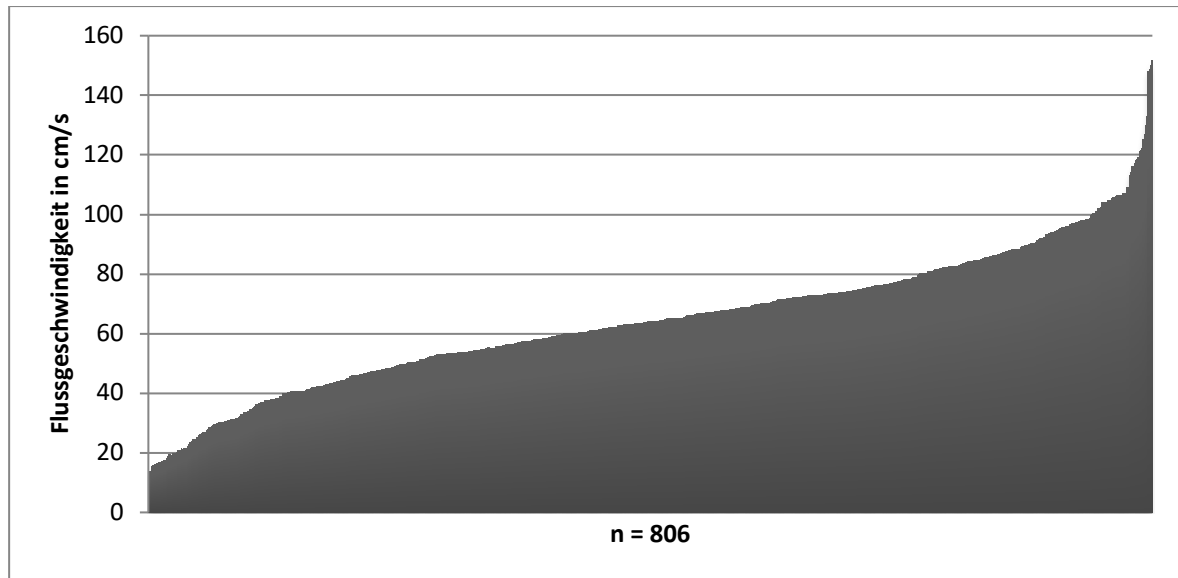


Abbildung 4: Schematische Verteilung der Flussgeschwindigkeiten im LAA

Fast die Hälfte der Patienten des Studienkollektivs wies in der TEE-Untersuchung Aortenplaques auf, während Verkalkungen der Herzklappen bei knapp einem Drittel der Patienten nachgewiesen werden konnten. Thromben im Bereich des linken Herzens und der Aorta wurden bei knapp 6% der Patienten im Rahmen der TEE-Untersuchung eruiert.

Ein PFO ließ sich bei 26,2% der Patienten (238/909) feststellen. Ein ASA fand sich bei 16,3% der Patienten (148/909) und ein PFO mit ASA bei 9,9% der Patienten (90/909).

Die folgende

Tabelle 3: TEE-Befundes Patientenkollektivs (n=909) in Prozent

Echokardiographische Daten	Anzahl (Prozent)
Aortenplaques	446 (49,1%)
PFO	238 (26,2%)
PFO spontan	195 (21,5%)
Kalzifizierte Aortenklappe	177 (19,5%)
ASA	148 (16,3%)
PFO Valsalva	118 (13,0%)
Kalzifizierte Mitralklappe	108 (11,9%)
PFO und ASA	90 (9,9%)
Thrombus LAA	35 (3,9%)
Endokarditis	17 (1,9%)
Thrombus Aorta	6 (0,7%)
Thrombus LV	5 (0,6%)
Thrombus LA	4 (0,4%)
Vorhofmyxom	3 (0,3%)

ASA: atriales Septumaneurysma, LAA: left atrial appendage = linkes Herzohr, LA: linkes Atrium, LV: linker Ventrikel, PFO: persistierendes Foramen ovale, PFO spontan: PFO mit spontanem Kontrastmittelübertritt und Echokontrast, PFO Valsalva: PFO unter Valsalva-Manöver nachweisbar

fasst die TEE-Befunde des Patientenkollektivs detailliert zusammen.

Tabelle 3: TEE-Befundes Patientenkollektivs (n=909) in Prozent

Echokardiographische Daten	Anzahl (Prozent)
Aortenplaques	446 (49,1%)
PFO	238 (26,2%)
PFO spontan	195 (21,5%)
Kalzifizierte Aortenklappe	177 (19,5%)
ASA	148 (16,3%)
PFO Valsalva	118 (13,0%)
Kalzifizierte Mitralklappe	108 (11,9%)
PFO und ASA	90 (9,9%)
Thrombus LAA	35 (3,9%)
Endokarditis	17 (1,9%)
Thrombus Aorta	6 (0,7%)
Thrombus LV	5 (0,6%)
Thrombus LA	4 (0,4%)
Vorhofmyxom	3 (0,3%)

ASA: atriales Septumaneurysma, LAA: left atrial appendage = linkes Herzohr, LA: linkes Atrium, LV: linker Ventrikel, PFO: persistierendes Foramen ovale, PFO spontan: PFO mit spontanem Kontrastmittelübertritt und Echokonstrast, PFO Valsalva: PFO unter Valsalva-Manöver nachweisbar

3.6 Schlaganfallverteilung

Der Großteil der Patienten (83,6%, 760/909) wies einen ischämischen Schlaganfall und 16,4% der Patienten (149/909) eine TIA auf.

Wie die Abbildung 5 veranschaulicht, konnten die meisten zerebralen Ischämien (61,1%, 555/909) dem Versorgungsgebiet der A. cerebri med. zugeordnet werden. In 31,0% der Fälle (282/909) befand sich die Ischämie im posterioren und bei 5,9% der Patienten (54/909) im anterioren Stromgebiet.

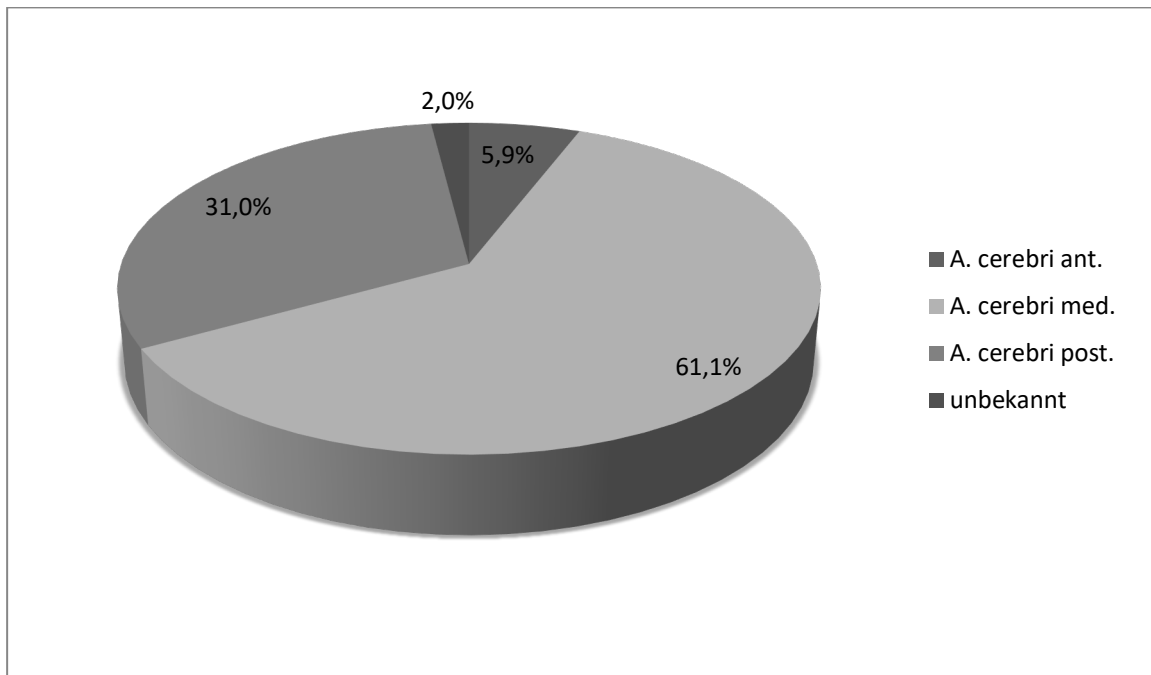


Abbildung 5: Schlaganfallverteilung (n=909) anhand der arteriellen Versorgungsgebiete in Prozent

Betrachtet man die Patienten mit TIA und ischämischem Schlaganfall getrennt voneinander, zeigten 65,1% der Patienten mit TIA (97/149) Symptome einer Minderperfusion im Bereich der A. cerebri med. Weitere 30,9% der Patienten (46/149) boten eine Minderperfusion im Bereich der A. cerebri post. dar und bei 2,7% der Patienten (4/149) war die A. cerebri ant. betroffen.

Entsprechend waren die ischämischen Schlaganfälle bei 60,3% der Patienten (458/760) im Bereich der A. cerebri med. lokalisiert, bei 31,1% der Patienten (236/760) im Bereich der A. cerebri post. und bei 6,6% der Patienten (50/760) im Bereich der A. cerebri ant.

3.7 Schlaganfallätiologie anhand der TOAST-Kriterien

Entsprechend der TOAST-Klassifikation wurden 7,3% der Schlaganfälle/TIA (66/909) unseres Patientenkollektivs einer makroangiopathischen Ursache zugeschrieben, wohingegen 16,6% der Schlaganfälle (151/909) als mikroangiopathisch klassifiziert wurden. Eine kardioembolische Ätiologie des Schlaganfalles/TIA wiesen 21,6% der Patienten (196/909) auf. Bei dem Großteil der Patienten (47,7%, 434/909) ließ sich allerdings keine Ursache für ein ischämisches Ereignis finden. Dieser Anteil wurde als kryptogen eingestuft. Bei 4,3% der Patienten (39/909) waren „andere Ursachen“, wie Dissektion, Vaskulitis oder Thrombophilie, für den Schlaganfall verantwortlich. Die ätiopathogenetische Einteilung soll in Abbildung 6 nochmals veranschaulicht werden.

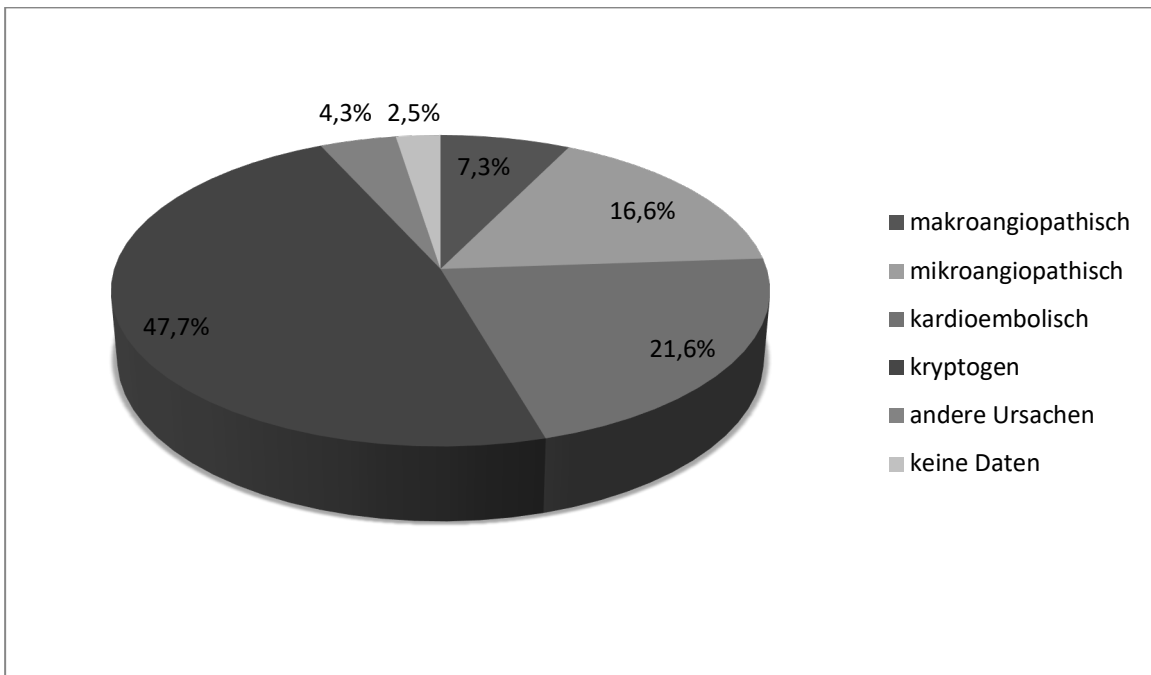


Abbildung 6: Ätiologie der Schlaganfälle/TIA anhand der TOAST-Klassifikation in Prozent

3.8 National Institutes of Health Stroke Scale

Der NIHSS ist ein Bewertungssystem im Rahmen der neurologischen Befunderhebung bei Patienten mit akutem Schlaganfall. Es werden nach standardisierten Untersuchungen Punktzahlen von 0 bis 42 vergeben. Je höher der erreichte Wert, desto ausgedehnter und schwerer der Schlaganfall (Martin-Schild et al. 2015).

Der Gesamtmittelwert für den NIHSS bei Aufnahme betrug 5 (SD \pm 6,8), bei Entlassung konnte dieser auf 3,4 (SD \pm 5,6) reduziert werden. Der Minimalwert bei Aufnahme betrug 0 und der Maximalwert 17. Bei Entlassung war ebenfalls 0 der kleinste Wert, wohingegen 15 Punkte das größte ermittelte Ergebnis darstellte.

Im Folgenden wurden verschiedene Patientencharakteristika einer univariaten negativen binomialen Regressionsanalyse zugeführt und deren Einfluss auf den NIHSS bei Aufnahme und Entlassung untersucht. Alle Variablen, die im univariaten Regressionsmodell einen Einfluss auf den NIHSS bei Aufnahme und Entlassung zu haben schienen ($p < 0,1$), wurden anschließend in einer multivariaten negativen binomialen Regressionsanalyse auf Signifikanz ($< 0,05$) geprüft.

Wie die folgende **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** veranschaulicht, hatten in der univariaten Regressionsanalyse insbesondere Patienten mit den klassischen Risikofaktoren für einen Schlaganfall, wie eine vorbekannte KHK, ein arterieller Hypertonus sowie eine Karotisstenose

von größer 50% nach NASCET einen signifikant schwereren Schlaganfall gemessen am NIHSS bei Aufnahme.

Weitere signifikante Einflussfaktoren, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen höheren NIHSS bei Aufnahme einhergingen, waren eine intravenöse Thrombolysetherapie, eine sekundär aufgetretene intrazerebrale Blutung, ein Hirninfarkt im Bereich der A. cerebri med. sowie eine reduzierte Flussgeschwindigkeit im LAA kleiner 60 cm/s.

Des Weiteren ließ sich im univariaten Regressionsmodell bei bekanntem Vorhofflimmern keine Assoziation mit einem erhöhten NIHSS feststellen. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem neu diagnostizierten Vorhofflimmern und einem erhöhten NIHSS bei Aufnahme.

Einen signifikant positiven Einfluss auf den NIHSS bei Aufnahme hatten sowohl Patienten mit einem PFO, einem PFO mit ASA und Patienten mit einer Hyperlipidämie.

Tabelle 4: Univariate negative binomiale Regressionsanalyse verschiedener Patientencharakteristika bezogen auf den NIHSS bei Aufnahme

	RR (95%-KI)	SD	p-Wert
Alter	1,02 (1,01-1,03)	0,003	<0,001
BMI	1,00 (0,98-1,02)	0,010	0,856
Rauchen	0,85 (0,72-1,02)	0,076	0,078
KHK	1,30 (1,01-1,63)	0,147	0,019
Herzinfarkt	1,01 (0,76-1,33)	0,142	0,956
aHT	1,36 (1,15-1,61)	0,116	<0,001
Hyperlipidämie	0,74 (0,63-0,88)	0,063	<0,001
DM	1,13 (0,93-1,37)	0,113	0,227
Herzinsuffizienz	1,34 (0,89-2,01)	0,277	0,161
bek. VHF	1,14 (0,84-1,54)	0,176	0,413
neu. VHF	2,15 (1,57-2,93)	0,340	<0,001
VHF (gesamt)	1,68 (1,34-2,10)	0,192	<0,001
TVBT/LAE	1,09 (0,79-1,51)	0,180	0,584
Endokarditis	1,52 (0,53-4,33)	0,811	0,433
biologischer HKE	1,68 (0,80-3,51)	0,632	0,169
mechanischer HKE	0,74 (0,45-1,20)	0,183	0,218
A. cerebri ant.	1,11 (0,80-1,54)	0,188	0,541
A. cerebri med.	1,37 (1,17-1,62)	0,115	<0,001
A. cerebri post.	0,89 (0,75-1,05)	0,076	0,174
Karotisstenose	1,81 (1,40-2,35)	0,239	<0,001
i.v. Lysetherapie	2,76 (2,23-3,41)	0,300	<0,001
sekundäre ICB	3,87 (1,57-9,55)	3,871	0,003
PFO + ASA	0,75 (0,58-0,97)	0,099	0,029
PFO	0,78 (0,65-0,93)	0,070	0,005
LAA Flow <60 cm/s	1,36 (1,24-1,46)	0,055	<0,001
Geschlecht	1,15 (0,98-1,35)	0,094	0,095

aHT: arterielle Hypertonus, ASA: atriales Septumaneurysma, bek. VHF: bekanntes Vorhofflimmern, BMI: Body-Mass-Index, DM: Diabetes mellitus, HKE: Herzklappenersatz, ICB: intracerebrale Blutung, i.v.: intravenös, KHK: koronare Herzkrankheit, LAE: Lungenarterienembolie, neu. VHF: neu diagnostiziertes Vorhofflimmern, PFO: persistierendes Foramen ovale, LAA: left atrial appendage = linkes Herzohr, RR: Relatives Risiko, SD = Standardabweichung, TVBT: tiefe Beinvenenthrombose

Untersucht man den Einfluss der gleichen Patientencharakteristika auf den NIHSS bei Entlassung, so konnte ein signifikant schlechteres Outcome in der univariaten Regressionsanalyse für Patienten mit höherem Alter, einem arteriellen Hypertonus und einem Diabetes mellitus festgestellt werden.

Weitere signifikante Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit auf einen höheren NIHSS bei Entlassung steigerten, waren eine vorbekannte KHK, ein im Vorfeld erfolgter biologischer Herzklappenersatz und das weibliche Geschlecht.

Wie bereits bei Aufnahme wirkte sich ein neu diagnostiziertes Vorhofflimmern signifikant negativ auf den NIHSS bei Entlassung aus, während ein vorbekanntes Vorhofflimmern wiederholt keinen Einfluss zeigte.

Neben einer Ischämie im Bereich der A. cerebri med., boten bei Entlassung zudem die Patienten mit einem Infarkt im Bereich der A. cerebri ant. einen signifikant höheren NIHSS.

Weitere negative Einflussfaktoren waren, wie bereits schon bei Aufnahme, eine Karotisstenose von größer 50% nach NASCET, eine intravenöse Thrombolyseetherapie, eine sekundäre intrazerebrale Blutung sowie eine reduzierte Flussgeschwindigkeit im LAA von kleiner 60 cm/s.

Einen positiven Effekt, im Sinne einer wahrscheinlichen NIHSS-Verringerung bei Entlassung, zeigten Patienten mit einem PFO, einem PFO mit ASA, einer Hyperlipidämie sowie einer positiven Raucheranamnese.

Die folgende **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** fasst die oben beschriebenen Ergebnisse nochmals zusammen.

Tabelle 5: Univariate negative binomiale Regressionsanalyse verschiedener Patientencharakteristika bezogen auf den NIHSS bei Entlassung

	RR (95%-KI)	SD	p-Wert
Alter	1,03 (1,02-1,03)	0,003	<0,001
BMI	1,00 (0,89-0,98)	0,010	0,843
Rauchen	0,74 (0,61-1,02)	0,070	0,001
KHK	1,36 (1,08-1,71)	0,160	0,009
Herzinfarkt	0,93 (0,69-1,25)	0,140	0,639
aHT	1,77 (1,49-2,12)	0,160	<0,001
Hyperlipidämie	0,73 (0,62-0,87)	0,065	0,001
DM	1,29 (1,05-1,58)	0,134	0,016
Herzinsuffizienz	1,36 (0,89-2,06)	0,288	0,153
bek. VHF	1,33 (0,97-1,83)	0,214	0,072
neu. VHF	2,54 (1,86-3,48)	0,409	<0,001
VHF (gesamt)	2,03 (1,61-2,56)	0,240	<0,001
TBVT/LAE	0,87 (0,61-1,23)	0,154	0,432
Endokarditis	1,66 (0,57-4,82)	0,903	0,350
biologischer HKE	2,11 (1,00-4,45)	0,802	0,350
mechanischer HKE	0,82 (0,49-1,36)	0,210	0,437
A. cerebri ant.	1,42 (1,02-1,99)	0,241	0,037
A. cerebri med.	1,51 (1,27-1,80)	0,133	<0,001
A. cerebri post.	0,94 (0,79-1,12)	0,084	0,498
Karotisstenose	2,46 (1,90-3,19)	0,324	<0,001
i.v. Lysetherapie	2,13 (1,71-2,67)	0,240	<0,001
sekundäre ICB	5,46 (2,21-13,48)	2,517	<0,001
PFO + ASA	0,65 (0,49-0,86)	0,092	0,002
PFO	0,62 (0,52-0,75)	0,060	<0,001
LAA Flow <60 cm/s	1,34 (1,28-1,42)	0,054	<0,001
Geschlecht	1,20 (1,02-1,42)	0,103	0,033

aHT: arterielle Hypertonus, ASA: atriales Septumaneurysma, bek. VHF: bekanntes Vorhofflimmern, BMI: Body-Mass-Index, DM: Diabetes mellitus, HKE: Herzklappenersatz, ICB: intracerebrale Blutung, i.v.: intravenös, KHK: koronare Herzkrankheit, LAE: Lungenarterienembolie, neu. VHF: neu diagnostiziertes Vorhofflimmern, PFO: persistierendes Foramen ovale, LAA: left atrial appendage = linkes Herzohr, RR: Relatives Risiko, SD = Standardabweichung, TVBT: tiefe Beinvenenthrombose

Wie bereits oben im Text beschrieben, wurden alle Patientencharakteristika, die in der univariaten Regressionsanalyse einen Einfluss ($p < 0,1$) auf den NIHSS bei Entlassung oder Aufnahme hatten,

einer multivariaten negativen binomialen Regressionsanalyse unterzogen und auf Signifikanz geprüft.

Wie die folgenden Tabellen beschreiben, zeigte sich in dieser Analyse, dass ein reduzierter Fluss im LAA von kleiner 60 cm/s, das Alter der Patienten, ein arterieller Hypertonus, eine Karotisstenose (größer 50% nach NASCET) und ein Vorhofflimmern einen signifikant negativen Einfluss auf die Schwere des Schlaganfalles gemessen am NIHSS bei Aufnahme und Entlassung hatten. Für Patienten mit Hyperlipidämie konnte ein positiver Effekt auf den NIHSS eruiert werden.

Tabelle 6: Multivariate Analyse verschiedener Charakteristika bezogen auf den NIHSS bei Aufnahme

NIHSS bei Aufnahme	RR (95%-KI)	p-Wert
LAA Flow <60 cm/s	1,21 (1,05-1,34)	0,010
Alter	1,09 (1,05-1,12)	<0,001
aHT	1,24 (1,02-1,51)	0,031
Hyperlipidämie	0,72 (0,60-0,86)	<0,001
VHF	1,34 (1,05-1,72)	0,021
Karotisstenose	1,77 (1,34-2,34)	<0,001

aHT: arterieller Hypertonus, LAA: left atrial appendage = linkes Herzohr, VHF: Vorhofflimmern

Tabelle 7: Multivariate Analyse verschiedener Charakteristika bezogen auf den NIHSS bei Entlassung

NIHSS bei Entlassung	RR (95%-KI)	p-Wert
LAA Flow <60 cm/s	1,23 (1,07-1,36)	<0,001
Alter	1,11 (1,07-1,15)	<0,001
aHT	1,53 (1,23-1,90)	<0,001
Hyperlipidämie	0,68 (0,56-0,83)	<0,001
VHF	1,37 (1,05-1,79)	0,019
Karotisstenose	2,25 (1,70-2,99)	<0,001

aHT: arterieller Hypertonus, LAA: left atrial appendage = linkes Herzohr, VHF: Vorhofflimmern

3.9 NIHSS und reduzierte Flussgeschwindigkeiten im linken Vorhofohr

Aufgrund des oben beschriebenen signifikanten Einflusses der Flussgeschwindigkeit im LAA auf den NIHSS, sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Untersuchung, wird in diesem Abschnitt nochmals genauer auf diesen Aspekt eingegangen. Ab einer Flussgeschwindigkeit von kleiner 60 cm/s wird im folgenden Text von einer reduzierten Flussgeschwindigkeit bzw. einem Low-Flow gesprochen.

Betrachtet man den NIHSS bei Patienten mit einem Low-Flow bei Aufnahme, so betrug dieser 6,1

(SD \pm 7,9), während er sich bei Patienten mit einer normalen Flussgeschwindigkeit auf 3,9 (SD \pm 5,6) belief. Auch der NIHSS bei Entlassung war bei dem Patientenkollektiv mit Low-Flow signifikant höher als bei den Patienten mit normaler Flussgeschwindigkeit (Low-Flow: 4,4; SD \pm 6,7 vs. kein Low-Flow: 2,7; SD \pm 4,7; $p < 0,001$) im LAA.

Zudem ergibt sich, wie Abbildung 7 und Abbildung 8 verdeutlichen, ein Schwellenphänomen in der Schwere des Schlaganfalles gemessen durch den NIHSS in Abhängigkeit von der Flussgeschwindigkeit im LAA. Ab einer Geschwindigkeit von 63 cm/s oder weniger (95%-KI 36-90) lässt sich ein deutlich höherer NIHSS bei Aufnahme feststellen. Dasselbe gilt für den NIHSS bei Entlassung ab einer Geschwindigkeit von 63 cm/s oder weniger (95%-KI 39-87). Dieser Aspekt verändert sich auch dann nicht, wenn man Patienten mit Vorhofflimmern und einer vorbestehenden Herzinsuffizienz aus der Analyse exkludiert. Auch dann zeigt sich weiterhin ein Schwellenphänomen. Allerdings verschiebt sich der Cut-off in der Flussgeschwindigkeit für den NIHSS-Wert bei Aufnahme auf 45 cm/s (95%-KI 34-55) und bei Entlassung auf 44 cm/s (95%-KI 35-53).

Betrachtet man den NIHSS bei Patienten mit Vorhofflimmern und den NIHSS bei Patienten mit Low-Flow im Vergleich zueinander, so zeigt sich zudem kein relevanter Unterschied in der Schwere des Schlaganfalles zwischen den beiden Patientengruppen (VHF: 7,6 vs. Low Flow: 6,1; $p = 0,058$).

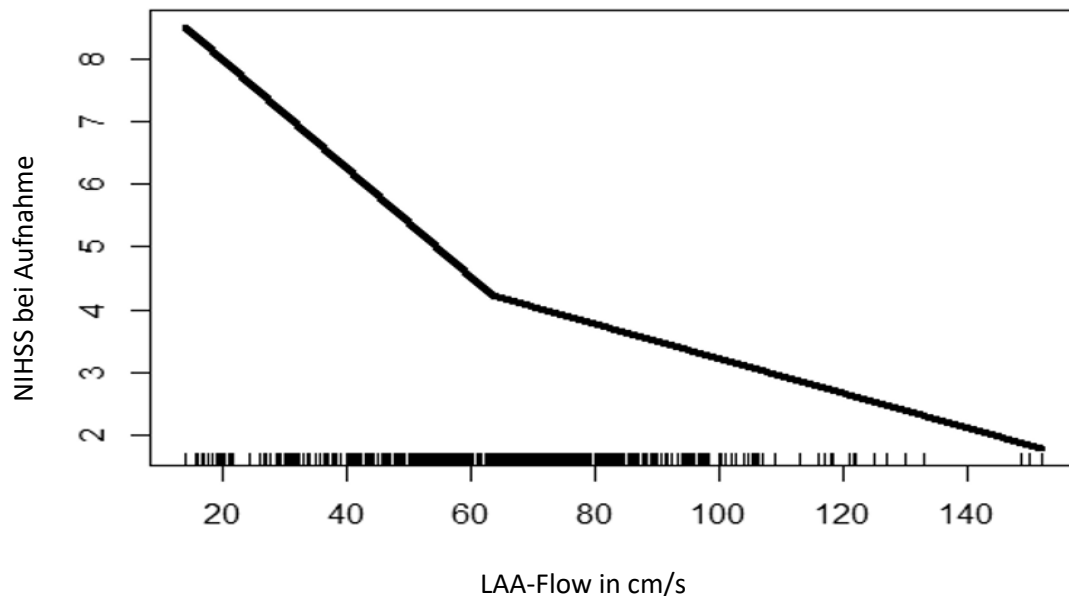


Abbildung 7: NIHSS und Flussgeschwindigkeit im LAA bei Aufnahme

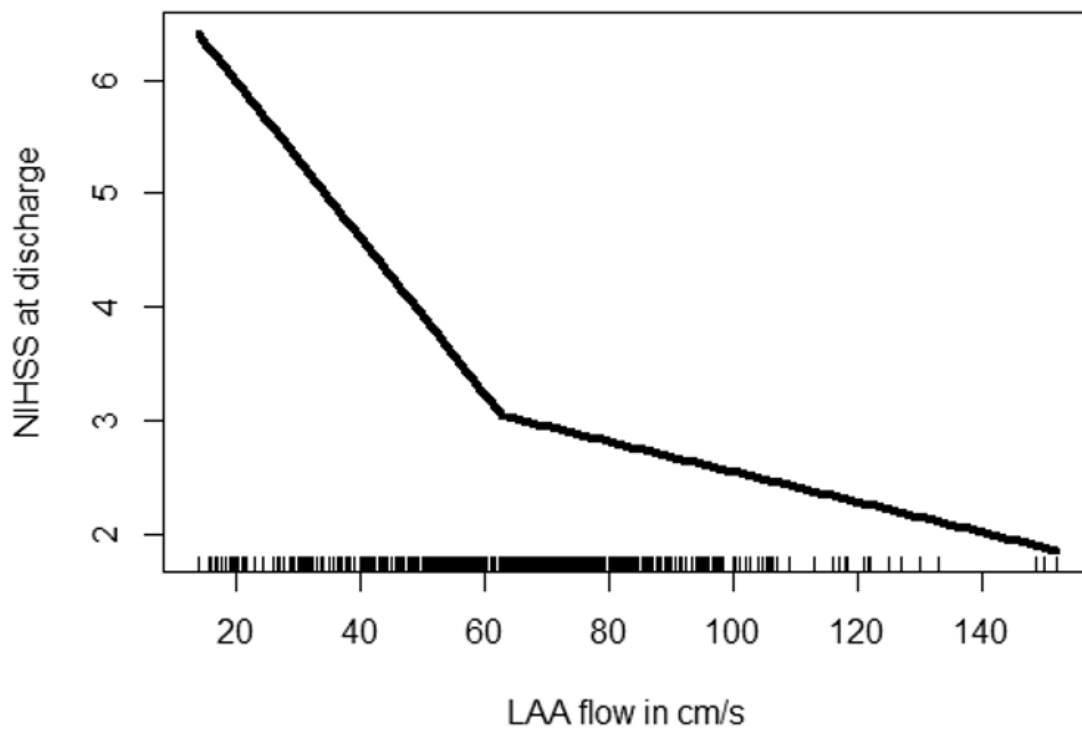


Abbildung 8: NIHSS und Flussgeschwindigkeit im LAA bei Entlassung

NIHSS bei Entlassung

Um weitere Parameter der Patienten mit einem Fluss von unter 60 cm/s zu prüfen, wurde auf Signifikanz geprüft. Man stellt einige Unterschiede zu dem Patientenkollektiv ohne Low-Flow fest. Patienten mit einem Fluss von unter 60 cm/s sind signifikant älter und weisen signifikant häufiger Vorerkrankungen wie z. B. eine Herzinsuffizienz, ein Vorhofflimmern oder eine koronare Herzerkrankung auf. Kardiale Risikofaktoren wie ein Diabetes mellitus, eine Hyperlipidämie oder ein Nikotinabusus treten im Vergleich zu den Patienten mit einem Fluss von größer 60 cm/s nicht vermehrt auf.

Die folgende Tabelle 8 soll oben genannte Sachverhalte nochmals verdeutlichen.

Tabelle 8: Charakteristika von Patienten mit einem LAA-Flow kleiner 60 cm/s

	Low Flow <60 cm/s (n=273)	Flow >60 cm/s (n=400)	p-Wert
NIHSS (A)±SD	6,1±7,1	LAA-Flow in cm/s	<0,001
NIHSS (E)±SD	4,4±6,7	2,7±4,7	<0,001
Alter (Mittelwert)	65,2	59,9	<0,001
Rauchen	88 (32,2%)	131 (32,8%)	0,482
KHK	53 (19,4%)	56 (14%)	0,037

Ergebnisse

Hyperlipidämie	100 (36,6%)	155 (38,8%)	0,246
DM	76 (27,8%)	87 (21,8%)	0,199
Herzinsuffizienz	29 (10,6%)	9 (2,3%)	<0,001
bek. VHF	45 (16,5%)	18 (4,5%)	<0,001
neu. VHF	43 (15,8%)	17 (4,3%)	<0,001
NIHSS (A): NIHSS bei Aufnahme			
NIHSS (E): NIHSS bei Entlassung			

Des Weiteren wurde in unserer Arbeit der Einfluss der Vorhofgröße auf die Flussgeschwindigkeit im LAA genauer untersucht. Insgesamt konnte bei 64,6% der Patienten (587/909) die Vorhofgröße mittels TEE erfasst werden. Die Einteilung in nicht dilatiert, leicht dilatiert, mäßig dilatiert und hochgradig dilatiert erfolgte unter Zuhilfenahme des linksatrialen Diameter Index.

Der mediane Vorhofdurchmesser betrug 1,89 cm/m² (IQR 0,45). Bei 59,6% der Patienten (350/587) wurde keine Vorhofdilatation festgestellt, bei 23,3% der Patienten (137/587) wurde eine leichte Dilatation, bei 8,5% der Patienten (50/587) eine mäßige Dilatation und bei 8,5% der Patienten (50/587) eine hochgradige Vorhofdilatation eruiert. Ein Vorhofflimmern wurde in dieser Analyse bei 3,4% der Patienten ohne Vorhofdilatation (12/350), bei 18,2% mit leichter Dilatation (25/137), bei 22% mit mäßiger Dilatation (11/50) und bei 42% mit hochgradiger Dilatation (21/50) beschrieben. Damit trat ein Vorhofflimmern bei Patienten mit mäßiger und hochgradiger Dilatation signifikant häufiger auf als bei Patienten mit fehlender oder leichtgradiger Dilatation.

In Summe konnte der Patientenakte bei 90,6% der Patienten mit bekannter Vorhofgröße (532/587) zusätzlich eine Flussgeschwindigkeit entnommen werden. Die mediane Flussgeschwindigkeit betrug bei Patienten ohne Vorhofdilatation 67,5 cm/s, bei Patienten mit leichter Dilatation 65,1 cm/s, bei Patienten mit mäßiger Dilatation 49,8 cm/s und bei Patienten mit hochgradiger Vorhofdilatation 41,2 cm/s.

In der Regressionsanalyse zeigte sich zudem eine inverse Korrelation zwischen dem Vorhofdurchmesser und der Flussgeschwindigkeit im LAA. Diese reduzierte sich um 9,8 cm/s bei jeder Erhöhung des linksatrialen Diameter Index ($p < 0,001$; 95%-KI 5,77-13,82).

Tabelle 9: Einteilung der Vorhofdilatation nach linksatrialem Diameter-Index (n=587)

	Anzahl (n=587)	Medianer Flow LAA (cm/s)	VHF
keine Dilatation	350 (59,6%)	67,5	12/350 (3,4%)
leichte Dilatation	137 (23,3%)	65,1	25/137 (18,2%)
mäßige Dilatation	50 (8,5%)	49,8	11/50 (22%)

hochgradige Dilatation	50 (8,5%)	41,2	21/59 (50%)
------------------------	-----------	------	-------------

3.10 Persistierendes Foramen ovale

Ein PFO ließ sich bei 26,2% der Patienten (238/909) feststellen. Als zentraler Bestandteil dieser Arbeit wurde dieser Teil der Studienpopulation im Folgenden detaillierter betrachtet. Patienten mit PFO wurden mit Patientin ohne PFO verglichen (73,8%, 671/909).

Untersucht wurden das Alter, die klassischen Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall/TIA, der NIHSS bei Aufnahme und Entlassung, die Infarktlokalisierung sowie die Einteilung der Schlaganfälle/TIA anhand der TOAST-Kriterien.

Betrachtet man das mediane Alter beider Patientengruppen, zeigt sich kein signifikanter Altersunterschied für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalles/TIA [PFO: 62 Jahre (50-73) vs. kein PFO: 63 Jahre (53-73); $p=0,126$; RR: 0,96 (95%-KI 0,92-1,00)].

Wie die Abbildung verdeutlichen soll, liegt der Erkrankungsgipfel in beiden Patientengruppen zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr.

Analysiert man das Alter der 238 Patienten mit PFO genauer, so war bei Diagnose des ischämischen Ereignisses kein Patient jünger als 20 Jahre oder älter als 90 Jahre.

Ab der Altersgruppe von 41 bis 50 Jahren zeigt sich ein deutlicher Anstieg der ischämischen Ereignisse bei Patienten mit PFO. Die meisten Schlaganfälle traten in der siebenten bis achten Lebensdekade auf. Eine ähnliche Verteilung in der Altersstruktur ergab sich bei den Patienten ohne PFO.

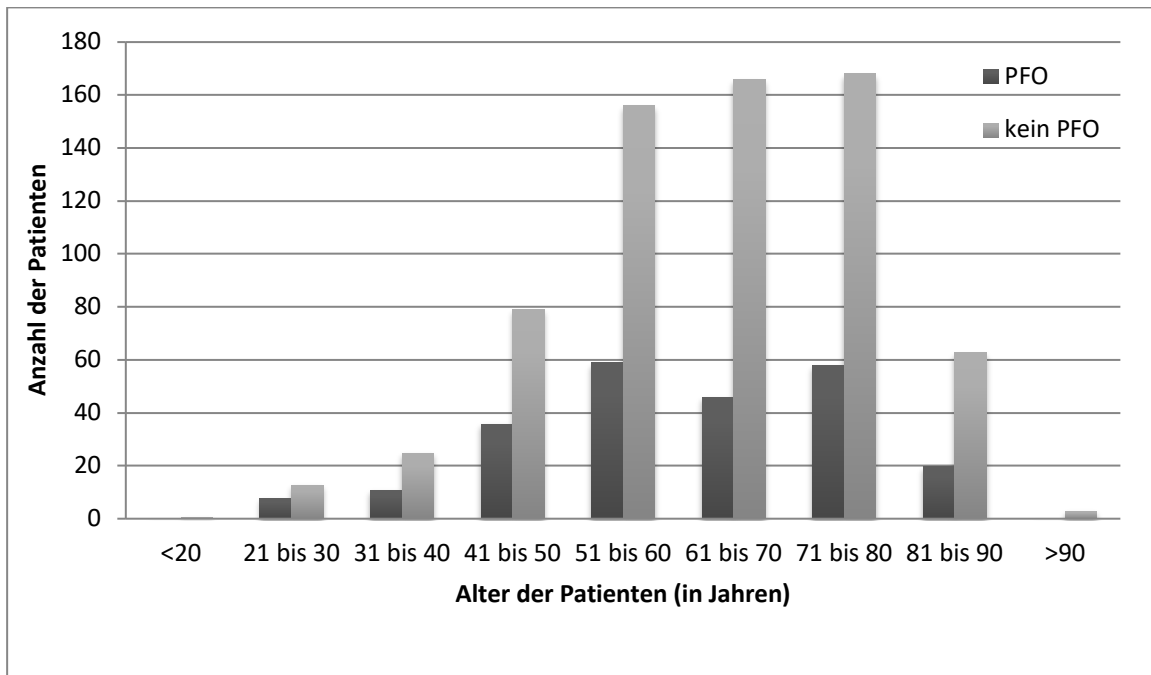


Abbildung 9: Altersverteilung der Patienten mit PFO (n=238) und ohne PFO (n=671)

Bezüglich der Risikofaktoren konnte für die Patienten mit PFO eine signifikant geringere Prävalenz für das Auftreten einer arteriellen Hypertonie und eines Nikotinabusus erfasst werden. Ein Diabetes mellitus, eine Hyper-/Dyslipidämie oder ein Vorhofflimmern zeigten lediglich eine Tendenz, aber keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz zwischen Patienten mit oder ohne PFO. Diese Ergebnisse werden in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** nochmals verdeutlicht.

Tabelle 10: Univariate negative binomiale Regressionsanalyse der klassischen Risikofaktoren von Patienten mit und ohne PFO

	PFO (n=238)	kein PFO (n=671)	RR (95%-KI)	p-Wert
Raucheranamnese	50 (21,0%)	191 (28,5%)	0,74 (0,56-0,97)	0,024
aHT	137 (57,6%)	460 (68,6%)	0,84 (0,74-0,94)	0,002
Hyperlipidämie	67 (28,2%)	227 (33,8%)	0,83 (0,66-1,04)	0,108
DM	45 (18,9%)	139 (20,7%)	0,91 (0,67-1,23)	0,551
bek. VHF	15 (6,3%)	59 (8,8%)	0,72 (0,41-1,24)	0,227
neu. VHF	10 (4,2%)	53 (7,9%)	0,53 (0,28-1,03)	0,054
BMI-Median (kg/m ²)	26 (23-30)	24 (24-30)	1,01 (0,98-1,04)	0,771

aHT: arterieller Hypertonus, bek. VHF: bekanntes Vorhofflimmern, BMI: Body-Mass-Index, DM: Diabetes mellitus, neu. VHF: neu aufgetretenes Vorhofflimmern

Analysiert man die Infarktlokalisierung der Patienten mit und ohne PFO, so konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen festgestellt werden.

Ergebnisse

Sowohl bei Patienten mit PFO als auch bei der Vergleichsgruppe ohne PFO war mit ca. 60% am häufigsten das Stromgebiet der A. cerebri med. betroffen, während ungefähr 30% der Schlaganfälle im Bereich der A. cerebri post. auftraten.

Die genaue Zuordnung der betroffenen Stromgebiete bei Patienten mit PFO und ohne PFO ist der **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** zu entnehmen.

Tabelle 11: Univariate negative binomiale Regressionsanalyse der Schlaganfallverteilung anhand der Stromgebiete bei Patienten mit und ohne PFO

	PFO (n=238)	Kein PFO (n=671)	RR (95%-KI)	p-Wert
A. cerebri ant.	11 (4,6%)	43 (6,4%)	0,72 (0,38-1,38)	0,316
A. cerebri med.	147 (61,8%)	407 (60,7%)	1,02 (0,91-1,14)	0,763
A. cerebri post.	79 (33,2%)	203 (30,3%)	1,10 (0,09-1,36)	0,400

Des Weiteren wurde die Schwere des Schlaganfalles gemessen am NIHSS bei Patienten mit und ohne PFO verglichen. Hier ließ sich sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung ein signifikant niedrigerer NIHSS bei Patienten mit PFO evaluieren.

Ein weiterer signifikanter Einfluss konnte in unserer Arbeit für die Entstehung einer TIA erfasst werden. Diese trat im Patientenkollektiv mit PFO signifikant häufiger auf als in der Vergleichsgruppe ohne PFO.

Exkludiert man die Patienten mit TIA und PFO aus der oben beschriebenen Analyse des NIHSS bei Aufnahme und Entlassung, so zeigt sich bei Entlassung weiterhin ein signifikant geringerer NIHSS bei Patienten mit PFO im Vergleich zu Patienten ohne PFO, während bei Aufnahme nur noch eine Tendenz für einen niedrigeren NIHSS bei Patienten mit PFO im Vergleich zu Patienten ohne PFO eruiert werden konnte.

In **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** werden oben genannte Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 12: Univariate negative binomiale Regressionsanalyse des NIHSS bei Aufnahme und Entlassung bei Patienten mit oder ohne PFO

	PFO (n=238)	kein PFO (n=671)	RR (95%-KI)	p-Wert
NIHSS (A)	2 (0-5)	3 (1-7)	0,74 (0,62-0,88)	0,001
NIHSS (E)	1 (0-3)	1 (0-5)	0,60 (0,49-0,72)	<0,001
NIHSS (AoTIA)	4 (2-7)	4 (2-9)	0,82 (0,67-1,01)	0,058
NIHSS (EoTIA)	2 (1-4)	2 (1-6)	0,67 (0,54-0,83)	<0,001

NIHSS (A): NIHSS bei Aufnahme, NIHSS (E): NIHSS bei Entlassung, NIHSS (AoTIA): NIHSS bei Aufnahme ohne TIA, NIHSS (EoTIA): NIHSS bei Entlassung ohne TIA

Ein weiterer Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen bezog sich auf die Schlaganfallätiologie. Hier zeigte sich in der univariaten Analyse bei Patienten ohne PFO signifikant häufiger eine Makroangiopathie oder ein kardioembolisches Ereignis als Ursache für den Schlaganfall, während die kryptogenen Schlaganfälle signifikant häufiger bei Patienten mit PFO auftraten. Die genaue prozentuale Verteilung der jeweiligen Schlaganfallätiologien zwischen den beiden Vergleichsgruppen sind der folgenden **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** zu entnehmen.

Tabelle 13: Univariante negative binomiale Regressionsanalyse der Schlaganfallätiologien bei Patienten mit und ohne PFO

Ätiologie	PFO (n=238)	kein PFO (n=671)	p-Wert
makroangiopathisch	9 (3,8%)	57 (8,5%)	0,019
mikroangiopathisch	42 (17,6%)	109 (16,2%)	0,477
kardioembolisch	36 (15,1%)	160 (23,8%)	0,004
kryptogen	134 (56,3%)	300 (44,7%)	0,003
„andere“	10 (4,2%)	29 (4,3%)	0,941

Aufgrund der signifikant [$p < 0,002$; RR: 1,41 (95%-KI 1,13-1,76)] häufigeren Prävalenz eines PFO in der Gruppe der Patienten mit kryptogenem Schlaganfall (30,9%, 134/434), im Vergleich zu den übrigen Schlaganfallätiologien (21,9%, 104/475), wurde die Patientengruppe mit kryptogenem Schlaganfall/TIA und PFO nochmals genauer betrachtet.

Untersucht wurden 134 Patienten mit PFO und kryptogenem Schlaganfall im Vergleich zu 300 Patienten ohne PFO mit kryptogenem Schlaganfall. Wie bereits im Abschnitt zuvor wurden das Alter, die klassischen Risikofaktoren für einen Schlaganfall, der NIHSS bei Aufnahme und Entlassung sowie die Infarktlokalisierung für beide Patientengruppen erfasst und auf Signifikanz geprüft.

Wie die folgende **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** zeigt, konnte lediglich für einen arteriellen Hypertonus eine signifikant geringere Prävalenz für Patienten mit PFO und kryptogenem Schlaganfall im Vergleich zur Kontrollgruppe eruiert werden. Alle weiteren demographischen und neurologischen Charakteristika zeigten keinen signifikanten Unterschied innerhalb der beiden Vergleichsgruppen.

Tabelle 14: Univariate negative binomiale Regressionsanalyse von demographischen und neurologischen Charakteristika bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall mit und ohne PFO

	PFO (n=134) (Spanne)	kein PFO (n=300) (Spanne)	RR (95%-KI)	p-Wert
Alter (Median in Jahren)	58 (48-70)	60 (51-71)	0,97 (0,92-1,02)	0,228
BMI-Median (kg/m ²)	26 (23-30)	26 (24-28)	1,02 (0,98-1,06)	0,716
NIHSS (A)	2 (0-5)	2 (0-5)	1,02 (0,80-1,29)	0,895
NIHSS (E)	1 (0-3)	1 (0-3)	0,93 (0,72-1,20)	0,576
	PFO (n=134) (Prozent)	kein PFO (n=300) (Prozent)	RR (95%-KI)	p-Wert
Rauchen	35 (26,1%)	101 (33,7%)	0,78 (0,56-1,07)	0,117
aHT	65 (48,5%)	179 (59,7%)	0,81 (0,66-0,99)	0,030
Hyperlipidämie	37 (27,6%)	97 (32,3%)	0,85 (0,62-1,18)	0,325
DM	2 (1,5%)	3 (1,0%)	1,49 (0,25-8,83)	0,657
bek. VHF	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
neu. VHF	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
TIA	35 (26,1%)	79 (26,3%)	0,99 (0,70-1,40)	0,963
A. cerebri ant.	6 (4,5%)	16 (5,3%)	0,84 (0,34-2,10)	0,707
A. cerebri med.	85 (63,4%)	172 (57,3%)	1,11 (0,94-1,30)	0,232
A. cerebri post.	33 (24,6%)	89 (29,7%)	0,83 (0,59-1,17)	0,281

aHT: arterieller Hypertonus, BMI: Body-Mass-Index, bek. VHF: bekanntes Vorhofflimmern, DM: Diabetes mellitus, neu. VHF: neu aufgetretenes Vorhofflimmern, NIHSS (A): NIHSS bei Aufnahme, NIHSS (E): NIHSS bei Entlassung, TIA: transitorische ischämische Attacke

3.11 Persistierendes Foramen ovale mit oder ohne atriales Septumaneurysma

Insgesamt wiesen 16,3% der Patienten (148/909) ein ASA auf. Davon boten 9,9% der Patienten (90/909) ein ASA in Kombination mit einem PFO. Untersucht wurde, ob sich die Gruppe mit isoliertem PFO gegenüber der Gruppe mit PFO und ASA bezüglich des Alters, der klassischen Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall/TIA, der Schwere des Schlaganfalles, der Infarktlokalisierung sowie bezüglich der TOAST-Kriterien signifikant unterscheidet.

Im Rahmen dieser Analyse konnte lediglich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Patientenalters festgestellt werden. Hier zeigte sich ein signifikant jüngeres Patientenkollektiv bei Auftreten des ischämischen Ereignisses in der Patientengruppe mit isoliertem PFO gegenüber dem

Patientenkollektiv mit PFO und ASA. Alle weiteren oben genannten Faktoren traten weder in der einen noch in der anderen Patientengruppe signifikant vermehrt auf. Die detaillierten Ergebnisse können der **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** entnommen werden.

Tabelle 15: Univariate negative binomiale Regressionsanalyse von demographischen und neurologischen Charakteristika bei Patienten mit PFO mit oder ohne ASA

	PFO mit ASA (n=90) (Spanne)	PFO ohne ASA (n=148) (Spanne)	RR (95%-KI)	p-Wert
Alter (Median in Jahren)	66 (52-77)	59 (50-71)	1,07 (1,00-1,16)	0,035
BMI-Median (kg/m ²)	26 (23-30)	26 (24-30)	1,00 (0,95-1,06)	0,923
NIHSS (A)	2 (0-5)	2 (0-5)	0,94 (0,68-1,28)	0,683
NIHSS (E)	1 (0-3)	1 (0-3)	1,03 (0,74-1,45)	0,858
NIHSS (AoTIA)	4 (2-6)	4 (1-7)	1,03 (0,71-1,49)	0,885
NIHSS (EoTIA)	2 (1-5)	2 (1-4)	1,15 (0,78-1,71)	0,481

	PFO mit ASA (n=90) (Prozent)	PFO ohne ASA (n=148) (Prozent)	RR(95%-KI)	p-Wert
Rauchen	15 (16,7%)	35 (23,6%)	0,70 (0,40-1,22)	0,797
aHT	52 (57,8%)	85 (57,4%)	1,00 (0,80-1,26)	0,958
Hyperlipidämie	24 (26,7%)	43 (29,1%)	0,92 (0,60-1,40)	0,691
DM	12 (13,3%)	33 (22,3%)	0,60 (0,33-1,10)	0,087
bek. VHF	6 (6,7%)	9 (6,1%)	1,10 (0,40-3,00)	0,857
neu. VHF	3 (3,3%)	7 (4,7%)	0,70 (0,19-2,66)	0,603
TIA	28 (31,1%)	35 (23,6%)	1,32 (0,86-2,00)	0,206
A. cerebri ant.	4 (4,4%)	7 (4,7%)	0,94 (0,28-3,12)	0,919
A. cerebri med.	54 (60,0%)	93 (62,8%)	0,95 (0,77-1,18)	0,662
A. cerebri post.	30 (33,3%)	49 (33,1%)	1,01 (0,69-1,46)	0,972

aHT: arterieller Hypertonus, bek. VHF: bekanntes Vorhofflimmern, BMI: Body-Mass-Index, DM: Diabetes mellitus, neu. VHF: neu aufgetretenes Vorhofflimmern, NIHSS (A): NIHSS bei Aufnahme, NIHSS (E): NIHSS bei Entlassung, NIHSS (AoTIA): NIHSS bei Aufnahme ohne TIA, NIHSS (EoTIA): NIHSS bei Entlassung ohne TIA, TIA: transitorische ischämische Attacke

Zudem erfolgte die Einteilung der Patienten mit Schlaganfall/TIA mit PFO und ASA sowie mit isoliertem PFO anhand der TOAST-Kriterien. Auch hier zeigte sich in der univariaten Regressionsanalyse kein Unterschied in der Schlaganfallätiologie zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Sowohl bei den Patienten mit PFO und ASA als auch bei den Patienten mit

isoliertem PFO wurden über 50% der Schlaganfälle als kryptogen eingestuft. Die genaue Verteilung der Schlaganfallätiologien zwischen den beiden Vergleichsgruppen ist der **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** zu entnehmen.

Tabelle 16: Univariate negative binomiale Regressionsanalyse der Schlaganfallätiologie bei Patienten mit PFO mit oder ohne ASA

Ätiologie	PFO mit ASA (n=90)	PFO ohne ASA (n=148)	p-Wert
makroangiopathisch	4 (4,4%)	5 (3,4%)	0,526
mikroangiopathisch	12 (13,3%)	30 (20,3%)	0,913
kardioembolisch	15 (16,7%)	21 (14,2%)	0,717
kryptogen	53 (58,9%)	81 (54,7%)	0,973
„andere“	1 (1,1%)	9 (6,1%)	0,301

Hinsichtlich der Prävalenz trat der kryptogene Schlaganfall bei Patienten mit PFO und ASA (12,2%, 53/434) signifikant häufiger auf [$p=0,026$; RR: 1,57 (95%-KI 1,05-2,34)] im Vergleich zu den übrigen Schlaganfallätiologien bei einem PFO mit ASA (7,8%, 37/475). Aufgrund dessen wurde diese Patientengruppe mit kryptogenem Schlaganfall/TIA und PFO mit ASA auch hier detaillierter betrachtet und wieder hinsichtlich der demographischen und neurologischen Charakteristika auf Signifikanz geprüft.

Wie die folgende Tabelle zeigt, konnte weder für das Patientenalter, für die kardiovaskulären Risikofaktoren, den NIHSS, noch für die Infarktlokalisierung ein signifikanter Unterschied in der Gruppe mit isoliertem PFO gegenüber der Gruppe mit PFO und ASA bei kryptogenem Schlaganfall festgestellt werden.

Tabelle 17: Univariate negative binomiale Regressionsanalyse der demographischen und neurologischen Charakteristika von Patienten mit kryptogenem Schlaganfall mit PFO mit oder ohne ASA

	PFO mit ASA (n=53) (Spanne)	PFO ohne ASA (n=81) (Spanne)	RR (95%-KI)	p-Wert
Alter (Median in Jahren)	59 (47-72)	57 (48-69)	1,04 (0,95-1,15)	0,333
BMI-Median (kg/m ²)	25 (23-29)	26 (23-30)	0,99 (0,92-1,06)	0,474
NIHSS (A)	2 (0-5)	1 (0-5)	1,18 (0,79-1,78)	0,420
NIHSS (E)	1 (0-3)	1 (0-3)	1,07 (0,69-1,66)	0,858

	PFO mit ASA (n=53) (Prozent)	PFO ohne ASA (n=81) (Prozent)	RR (95%-KI)	p-Wert
Rauchen	13 (24,5%)	22 (27,2%)	0,90 (0,50-1,63)	0,734
aHT	25 (47,2%)	40 (49,4%)	0,96 (0,67-1,37)	0,802
Hyperlipidämie	14 (26,4%)	23 (28,4%)	0,93 (0,53-1,64)	0,802
DM	0 (0,0%)	2 (2,5%)	-	0,249
bek. VHF	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
neu. VHF	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
TIA	14 (26,4%)	21 (25,9%)	1,02 (0,57-1,82)	0,950
A. cerebri ant.	4 (7,5%)	2 (2,5%)	3,06 (0,58-16,10)	0,165
A. cerebri med.	32 (60,4%)	53 (65,4%)	0,92 (0,70-1,20)	0,552
A. cerebri post.	12 (22,6%)	21 (25,9%)	0,87 (0,47-1,62)	0,666

aHT: arterieller Hypertonus, bek. VHF: bekanntes Vorhofflimmern, BMI: Body-Mass-Index, DM: Diabetes mellitus, neu. VHF: neu aufgetretenes Vorhofflimmern, NIHSS (A): NIHSS bei Aufnahme, NIHSS (E): NIHSS bei Entlassung, TIA: transitorische ischämische Attacke

3.12 Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation

6,3% der Patienten (57/909) hatten zum Zeitpunkt des ischämischen Ereignisses bereits den Thrombozytenaggregationshemmer ASS in ihrer bestehenden Medikation. Insgesamt wurde zum Zeitpunkt der Entlassung bei 67,8% der Patienten (616/909) ASS neu angesetzt.

Eine antikoagulatorische Therapie mit Marcumar hatten bei Aufnahme 5,9% der Patienten (54/909). Bei Entlassung bestand bei 34,9% der Patienten (317/909) die Indikation zur Antikoagulation mit Marcumar. NOAK, wie z. B. Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban oder Dabigatran nahmen 1% der Patienten (9/909) zum Aufnahmezeitpunkt ein. Weitere 7,2% der Patienten (65/909) erhielten NOAK bei Beendigung ihres Krankenhausaufenthaltes.

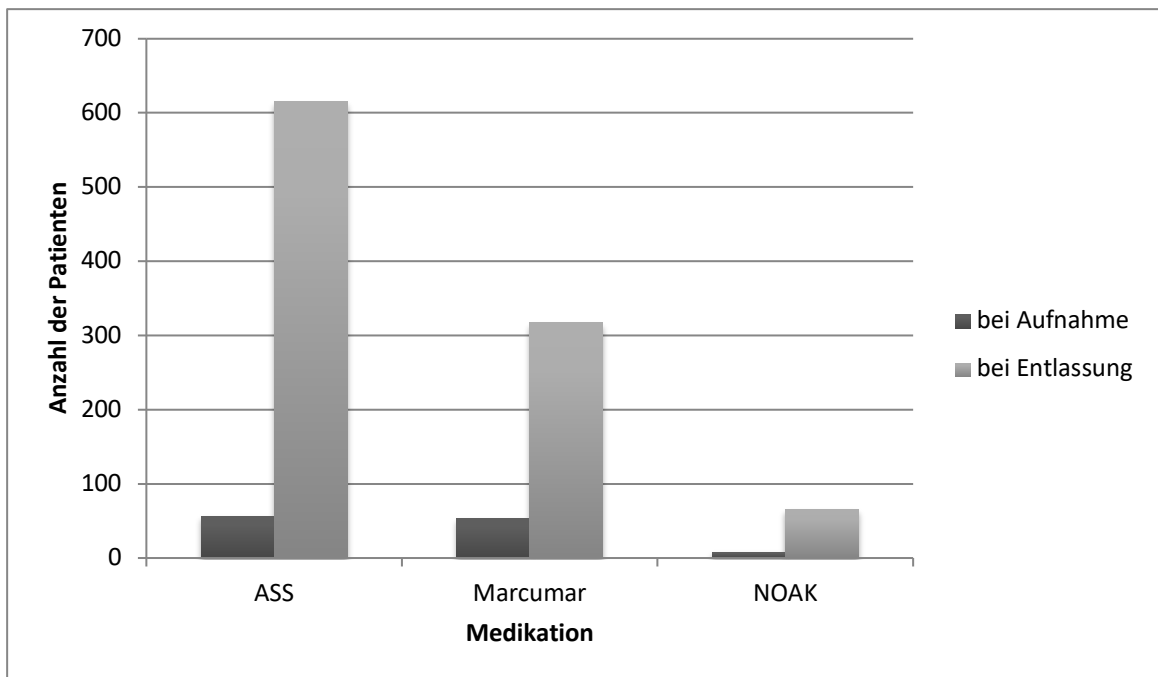


Abbildung 10: Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien bei Aufnahme und Entlassung

4. Diskussion

Schlaganfälle stellen eine der häufigsten Todesursache weltweit dar. Ein Großteil dieser Schlaganfälle wird als kryptogen eingestuft. Die Rolle des PFO als Ursache für einen kryptogenen Schlaganfall wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In diesem Kontext legten wir einen besonderen Fokus dieser retrospektiven Arbeit auf die Patientengruppe mit dem echokardiographischen Nachweis eines PFO.

Ein weiterer zentraler Punkt dieser Untersuchung bestand in der Analyse der Flussgeschwindigkeiten im LAA und deren Auswirkung auf die Schwere des Schlaganfalles. Die entsprechenden Ergebnisse unserer Arbeit sollen nun im Folgenden diskutiert werden.

4.1 TOAST-Klassifikation

Liegt eine Gefäßverengung von über 50% nach NASCET vor oder ist eines der zuführenden, hirnversorgenden Gefäße verschlossen, werden diese Schlaganfälle als makroangiopathisch klassifiziert (Adams et al. 1993). In dieser Studienpopulation konnten 7,3% der Schlaganfälle einer makroangiopathischen Ursache zugeschrieben werden. Dieser Anteil ist in anderen Arbeiten zum Thema Schlaganfall mit 20% bis 25% dreimal so hoch wie in unserer Studie (Grau et al. 2001; Hart et al. 2014). Abweichungen von den Literaturangaben ergeben sich in unserer Arbeit aufgrund der Vorselektion des Patientenkollektivs. So haben wir nicht alle Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall in die Analyse einbezogen, die in den Jahren von 2012 bis 2014 in der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurden. Wir erfassten lediglich diejenigen Patienten, die sich einer TEE-Untersuchung unterzogen haben. Diese wurde insbesondere bei Patienten durchgeführt, bei denen initial keine direkte Ursache für den Schlaganfall eruiert werden konnte. Ergab sich allerdings im Rahmen der Duplexsonographie eine makroangiopathische Ursache des Schlaganfalles, so wurde bei einem Großteil dieser Patienten keine TEE angeschlossen. Hieraus resultiert die geringe Anzahl von Makroangiopathien in unserem Patientenkollektiv.

Interessanterweise zeigten in unserer Studienpopulation Patienten mit einer Karotisstenose größer 50% nach NASCET sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse einen signifikant schwereren Schlaganfall gemessen am NIHSS. Dies konnte in der Arbeit von Ferrari und Kollegen bestätigt werden (Ferrari et al. 2008). Dementsprechend stellt die Karotisstenose, insbesondere was die Morbidität der Patienten angeht, einen unabhängigen Risikofaktor dar.

Lakunäre Infarkte werden als Mikroangiopathie eingestuft. Sie sind in 25% der Fälle ursächlich für einen Schlaganfall (Hart et al. 2014; Schöberl et al. 2017). In unserem Patientenkollektiv belief sich der Anteil der Patienten mit Mikroangiopathie auf 16,6% und ist damit ebenfalls geringer als in

vergleichbaren Arbeiten. Auch hier muss die oben beschriebene Vorselektion des Patientenkollektivs als ursächlich für die Abweichung angesehen werden.

Kann eine kardiale Emboliequelle nachgewiesen werden, wird der Schlaganfall entsprechend der TOAST-Klassifikation als kardioembolisch gewertet (Adams et al. 1993). In unserem Patientenkollektiv ließ sich bei 21,6% der Patienten eine kardiale Emboliequelle nachweisen. Dies deckt sich mit den Angaben der Literaturrecherche. Diese ergab, dass Thromben kardiogener Genese in bis zu 25% der Fälle für einen ischämischen Schlaganfall verantwortlich gemacht werden (Grau et al. 2001; Liao et al. 2007). Hauptursache eines kardioembolischen Schlaganfalles ist bei älteren Patienten mit 20% bis 35% das Vorhofflimmern (Kolominsky-Rabas et al. 2001; Lang et al. 2017; Schöberl et al. 2017; Tayal et al. 2008). In unserer Studienpopulation wiesen allerdings 67,0% (132/197) der Patienten mit kardioembolischer Schlaganfallursache ein Vorhofflimmern auf.

Besteht eine Vaskulitis, eine Dissektion oder eine Thrombophilie, können diese Schlaganfälle der Kategorie „andere Ursachen“ zugeordnet werden (Adams et al. 1993). Diese Untergruppe machte in unserer Studienpopulation 4,3% der Patienten aus. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Angaben aus anderen Arbeiten, bei denen in etwa 5% aller Fälle der Schlaganfall einer „anderen definitiven Ursache“ zugeschrieben werden kann (Hart et al. 2014).

Wird keine Ursache für das ischämische Ereignis gefunden oder gibt es konkurrierende Ursachen, werden diese Schlaganfälle als kryptogen bezeichnet (Adams et al. 1993). Dies trifft auf ungefähr 20% bis 40% der Patienten mit Schlaganfall zu (Hart et al. 2014; Marks und Khera 2016; Sacco et al. 1989). Insbesondere bei juvenilen Patienten ist die Assoziation zu kryptogenen Schlaganfällen deutlich höher als bei älteren Patienten (50% vs. 35%) (Schöberl et al. 2017). Bezogen auf unser gesamtes Patientenkollektiv ließ sich bei 47,7% der Patienten eine kryptogene Ursache für den Schlaganfall feststellen. 35,7% dieser Patientenuntergruppe mit kryptogenem Schlaganfall (155/434) waren jünger als 55 Jahre. Gemessen an allen Schlaganfallentitäten in unserer Studienpopulation macht dieser juvenile Anteil 17,1% der Patienten (155/909) aus. Das mediane Alter der Patienten in unserer Untersuchung mit kryptogenem Schlaganfall betrug 60 Jahre, während sich die Schlaganfälle anderer Ätiologien im Median auf 65 Jahre beliefen. Im Vergleich zu anderen Arbeiten sind die Patienten mit kryptogenem Schlaganfall unserer Studie somit älter bei Eintritt des ischämischen Ereignisses als in der Literatur beschrieben (60 Jahre vs. 50 Jahre) (Wechsler 2008).

Die exakte Definition eines echten kryptogenen Schlaganfalles unterliegt individuellen diagnostischen Entscheidungen. So gibt es kein einheitliches Vorgehen, ab welchem diagnostischen Aufwand ein Schlaganfall als kryptogen einzustufen ist bzw. eine intensivierete Spezialdiagnostik

angeschlossen werden sollte (Saver 2016; Schöberl et al. 2017). Da angenommen wird, dass den großen kryptogenen Schlaganfällen ein embolisches Ereignis zugrunde liegt, wurde im Rahmen dessen eine neue Schlaganfallentität eingeführt: Der embolische Schlaganfall unklarer Genese – ESUS (Hart et al. 2014). In diesem Zusammenhang wird in der Literatur die Rolle des nicht-diagnostizierten Vorhofflimmerns diskutiert. Vorhofflimmern tritt initial bei 30% der Patienten intermittierend auf und geht bei 75% der Patienten in ein permanentes Vorhofflimmern über. Da die Gefahr, einen Schlaganfall zu erleiden, bei allen Untergruppen des Vorhofflimmerns (auch bei paroxysmalem Vorhofflimmern) gleich groß ist, ist die Diagnose eines intermittierenden Vorhofflimmerns in diesem Zusammenhang essentiell. Es wird davon ausgegangen, dass bei einem Großteil der kryptogenen Schlaganfälle ein paroxysmales Vorhofflimmern vorausgegangen ist, welches im Rahmen der Standarddiagnostik mit einem 24-Stunden-EKG nicht detektiert wurde. Fälschlicherweise wird der Schlaganfall als kryptogen eingestuft. Vermutet wird, dass dies 25% der Patienten mit kryptogenem Schlaganfall betrifft, denen im Anschluss die entsprechende Sekundärprophylaxe fehlt (Duning et al. 2008). In diesem Zusammenhang wurden von Gladstone et al. 572 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall untersucht. Die eine Studiengruppe wurde mit einem 30-Tage-Event-Rekorder ausgestattet, während die Kontrollgruppe ein 24-Stunden-Monitoring erhielt. Durch das Langzeitmonitoring wurde bei 16,1% der Patienten im Verlauf ein Vorhofflimmern detektiert, während in der Kontrollgruppe lediglich 3,2% der Patienten ein neu diagnostiziertes Vorhofflimmern boten ($p < 0,001$) (Gladstone et al. 2014). Ein ähnliches Resultat zeigten die Studien von Sanna et al. und Wachter et al. (Sanna et al. 2014; Wachter et al. 2017).

Auch in unserer retrospektiven Analyse war der Anteil an kryptogenen Schlaganfällen mit 47,7% hoch. Eine Verzerrung ergibt sich allerdings auch hier aufgrund der oben beschriebenen Vorauswahl des Patientenkollektivs. Wir erfassten lediglich diejenigen Patienten, die im Rahmen des stationären Aufenthaltes eine TEE-Untersuchung erhielten. Diese wurde insbesondere bei Patienten durchgeführt, bei denen initial keine direkte Ursache für den Schlaganfall eruiert werden konnte. Zwar konnte bei ca. der Hälfte der Patienten unseres Kollektivs im Verlauf eine Ursache ermittelt werden, während die übrigen Schlaganfälle weiterhin als kryptogen eingestuft werden mussten. In diesem Fall führt die Vorauswahl zu einer Beeinflussung der Ergebnisse zugunsten des kryptogenen Schlaganfalles, was den großen Anteil dieser Patientengruppe in unserem Patientenkollektiv erklären würde.

4.2 Persistierendes Foramen ovale

Ein Großteil der Patienten mit PFO ist asymptomatisch und die Detektion stellt häufig einen Zufallsbefund dar. Die Prävalenz für ein PFO in der Bevölkerung variiert anhand von echokardiographischen Studien zwischen 15% bis 25% (Bang et al. 2015; Di Tullio 2010; Meissner et al. 2006). Studien, die Ergebnisse von Autopsien auswerteten, gaben sogar Werte zwischen 15% bis 35% an (Hagen et al. 1984; Penther 1994). Dies deckt sich mit den von uns erhobenen Daten, bei denen wir ein PFO bei 26,2% der Patienten (238/909) mit ischämischem Schlaganfall feststellen konnten.

Zudem ist die Prävalenz eines PFO bei Patienten mit kryptogenen Schlaganfällen deutlich höher als in der übrigen Schlaganfallpopulation (Kim et al. 2015; Lamy et al. 2002; Lechat et al. 1988; Overell et al. 2000; Webster et al. 1988). Auch diese Ergebnisse konnten in unserer Arbeit bestätigt werden. In der detaillierten Analyse der TOAST-Kriterien bei Patienten mit PFO und ohne PFO zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten eines kryptogenen Schlaganfalles bei Patienten mit PFO im Vergleich zu der Patientengruppe ohne PFO ($p=0,003$).

Besonders häufig zeigt sich die Konstellation aus PFO und kryptogenem Schlaganfall bei Patienten unter 55 Jahren und fehlenden kardiovaskulären Risikofaktoren (Kent und Thaler 2010; Overell et al. 2000). Diese Ergebnisse konnten in unserer Analyse nicht bestätigt werden. In der univariaten Analyse wiesen Patienten mit PFO und kryptogenem Schlaganfall ein medianes Alter von 58 Jahren auf, während die Patienten mit kryptogenem Schlaganfall ohne Nachweis eines PFO im Median 60 Jahre alt waren. Vereinzelt andere Studien konnten ebenso keinen altersabhängigen Unterschied in der Prävalenz des Schlaganfalles für Patienten mit einem PFO feststellen (de Belder et al. 1992; Handke et al. 2007; Jones et al. 1994; Lethen et al. 1997).

Wie bereits oben erwähnt scheinen in zahlreichen Studien die klassischen vaskulären Risikofaktoren, wie eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus und eine Hyperlipidämie bei Patienten mit PFO und Schlaganfall weniger oft vertreten zu sein (Bang et al. 2015; Consoli et al. 2015; Di Tullio et al. 2013; Handke et al. 2007; Kim et al. 2015; Lamy et al. 2002). Dies konnte in unserer retrospektiven Analyse bestätigt werden. In der univariaten Regression von Schlaganfallpatienten mit PFO gegenüber den Patienten ohne PFO zeigte sich eine signifikant geringere Prävalenz eines arteriellen Hypertonus und eines Nikotinabusus ($p<0,05$). Ein vorbestehender Diabetes mellitus und eine Hyper-/Dyslipidämie zeigten lediglich eine Tendenz, aber keinen signifikanten Unterschied. Als Ursache wird in der Literatur vor allem das überwiegend juvenile Patientenkollektiv angesehen, das aufgrund der Altersstruktur seltener an kardiovaskulären Grunderkrankungen leidet. Da in unserem Patientenkollektiv der Schlaganfall mit

PFO nicht überwiegend bei jungen Patienten auftrat, kann dieser kausale Zusammenhang in unserer Arbeit eher nicht in Betracht gezogen werden. Entsprechend müssen allerdings auch die Literaturergebnisse kritisch gesehen werden und dürfen nicht pauschalisiert werden. Eine mögliche Verzerrung ergibt sich gegebenenfalls durch die Auswahl der Studienpatienten, da in die Untersuchungen häufig Patienten eingeschlossen wurden, die jünger als 55 Jahre waren (Cabanes et al. 1993; Job et al. 1994; Lechat et al. 1988; Webster et al. 1988). Umso wichtiger erscheint es, bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall (unabhängig vom Alter) und fehlenden kardiovaskulären Risikofaktoren eine intensive Diagnostik einzuleiten, um die Ursache des Schlaganfalles und gegebenenfalls einen Zusammenhang zum PFO zu detektieren und eine adäquate Rezidivprophylaxe einzuleiten.

Auch bleibt es weiterhin unklar, ob es sich bei dem Auftreten eines PFO bei kryptogenen Schlaganfällen um einen kausalen Faktor oder eine Koinzidenz handelt. Eine große Metaanalyse zeigte, dass ein PFO bei bis zu einem Drittel aller Schlaganfälle lediglich zufällig gefunden wird (Alsheikh-Ali et al. 2009). Dieses Drittel wird von einigen Autoren als unbeteiligter Zeuge beschrieben (Consoli et al. 2015). Weitere Studien, die die TEE und die transkraniale Dopplersonographie zur Diagnostik verwendeten, konnten ebenfalls keine Assoziation zwischen einem PFO und einem kryptogenen Schlaganfall herstellen (Di Tullio et al. 2007; Jones et al. 1994; Yeung et al. 1996). Eine andere Arbeit deklariert explizit, dass ein PFO nicht als signifikanter Risikofaktor für einen Schlaganfall angesehen werden sollte (Di Tullio et al. 2013), während in der Meta-Analyse von Overell und Kollegen ein relatives Risiko für einen Schlaganfall bei Patienten mit PFO von 1,83 (95%-KI 1,25-2,66) unabhängig vom Alter eruiert wurde. Betrachtete man in dieser Studie die unter 55-jährigen Patienten mit PFO, so stieg das relative Risiko sogar auf 3,10 (95%-KI 2,29-4,21) an (Overell et al. 2000).

Da die Rolle des PFO bei kryptogenen Schlaganfällen, wie oben beschrieben, in der Literatur kontrovers diskutiert wird, gibt es immer mehr Überlegungen, wie man High-Risk-PFO-Patienten besser erfassen könnte. Dies geschieht zum Teil unter Zuhilfenahme des RoPe-Scores (Kent und Thaler 2011). Um dieses Punktesystem noch weiter zu ergänzen und die Rolle des PFO als Risikofaktor beim kryptogenen Schlaganfall besser zu erfassen, wurden zusätzlich im Rahmen von Studien bestimmte echokardiographische Befunde festgelegt, die Hochrisikopatienten mit PFO für einen Schlaganfall detektieren sollen. Zu diesen echokardiographischen Parametern gehören der Nachweis eines ASA, eines bestehenden Rechts-Links-Shunts (ohne Valsalva-Manöver) und die Messung der Shuntgröße unter Zuhilfenahme eines Microbubble-Tests. Wessler und Kollegen untersuchten in diesem Zusammenhang 1294 Patienten mit PFO und kryptogenem Schlaganfall. Ca. die Hälfte der Patienten wies einen RoPe-Score größer 6 auf, während die andere Hälfte einen

RoPe-Score kleiner 6 bot. Beide Patientengruppen wurden im Folgenden einer echokardiographischen Untersuchung unterzogen und hinsichtlich der oben genannten Parameter untersucht. Überraschenderweise ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Das Fazit der oben genannten Studie war, dass die sogenannten high-risk TEE-Befunde nicht häufiger bei Patienten mit kleinem RoPe-Score zu detektieren waren (Wessler et al. 2014). Diese Ergebnisse konnten in anderen Studien bestätigt werden (Di Tullio et al. 2007; Homma et al. 2002; Kent und Thaler 2010). In der prospektiven CODICIA-Studie wurde bei Patienten mit PFO und massivem Rechts-Links-Shunt das Rezidivrisiko nach einem kryptogenen Schlaganfall untersucht. Auch in dieser Analyse konnte keine Assoziation zwischen dem Shuntvolumen und einer erhöhten Rezidivrate festgestellt werden (Serena et al. 2008).

Einschränkungen für die Risikostratifizierung mittels TEE ergeben sich vor allem dadurch, dass die Ergebnisse stark untersucherabhängig sind. So bestehen z. B. starke Unterschiede in der Erfahrung der Untersucher. Des Weiteren spielen auch qualitative Unterschiede, die durch die Verwendung verschiedener Ultraschallgeräte entstehen können, eine wichtige Rolle bei der Auswertung der TEE-Befunde. Überdies fehlen einheitliche Definitionen. So wird ein ASA in der Literatur als Aussackung des Vorhofseptums beschrieben, mit einer Beweglichkeit von größer 10 mm oder größer 15 mm (Hara et al. 2005; Homma et al. 2002). Hier müssen in Zukunft einheitliche Definitionen festgelegt werden, um die unterschiedlichen Analysen vergleichen und entsprechende Schlussfolgerungen ziehen zu können.

In unserer Studienpopulation war das Outcome der Patienten mit PFO und Schlaganfall relativ gut. Die Patienten hatten gemessen am NIHSS einen signifikant leichteren Schlaganfall bei Aufnahme und Entlassung als die Patienten ohne PFO. Diese Ergebnisse konnten auch reproduziert werden, wenn man die Patienten mit PFO und TIA aus der Analyse exkludierte. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt Consoli et al. (Consoli et al. 2015). Auch Lamy et al. konnte oben genannte Ergebnisse zum NIHSS bei Patienten mit PFO und bei Patienten mit PFO und ASA eruieren (Lamy et al. 2002). Betrachtete man in unserer Studie allerdings den NIHSS für die Patienten mit PFO und kryptogenem Schlaganfall im Vergleich zu den Patienten mit kryptogenem Schlaganfall ohne PFO, so war dieses Ergebnis nicht mehr reproduzierbar.

Bezüglich des Überlebens und der Rezidivrate konnte Homma et al. in der PICCS-Studie kein signifikant schlechteres Outcome für Patienten mit PFO evaluieren (Homma et al. 2002). Obwohl die Prävalenz für ein PFO bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall relativ groß ist, erleidet anscheinend nur ein geringer Anteil von 1% bis 2% der Patienten einen erneuten Schlaganfall unter medikamentöser oder interventioneller Therapie (Homma und Sacco 2005; Kent et al. 2016; Kim et al. 2015). Aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Untersuchung können keine Aussagen

zum Rezidivrisiko oder zur Mortalität unseres Patientenkollektivs gemacht werden. Lediglich in Bezug auf die Schwere des Schlaganfalles gemessen am NIHSS bei Aufnahme und Entlassung zeigt sich, dass Patienten mit Schlaganfall und PFO kein schlechteres Outcome haben als Patienten ohne PFO.

Zur Rezidivprophylaxe des ischämischen Schlaganfalles bei Patientin mit PFO gab es bis vor kurzem keine einheitliche Behandlungsrichtlinie. Die medikamentöse Therapie schien in älteren Studien dem interventionellen Verschluss nicht unterlegen zu sein. Zumal als Nebenwirkung der Intervention ein gehäuftes Auftreten von Vorhofflimmern beobachtet wurde. Allerdings umfassten diese Analysen lediglich einen kurzen Nachbeobachtungszeitraum (Carroll et al. 2013; Furlan et al. 2012; Meier et al. 2013). Aktuelle prospektive Studien (REDUCE, CLOSE, RESPECT, DEFENSE-PFO), mit weitaus längeren Beobachtungsintervallen von 2 bis 6 Jahren, konnten nun einen signifikanten Benefit des interventionellen Verschlusses gegenüber der rein medikamentösen Therapie zur Sekundärprophylaxe feststellen (Lee et al. 2018; Mas et al. 2017; Søndergaard et al. 2017). Diese aktuellen Studienergebnisse und die Notwendigkeit einer einheitlichen Therapie veranlasste 2018 die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie zur Herausgabe einer gemeinsamen Empfehlung in Form einer S2e-Leitlinie. In dieser wird der interventionelle Verschluss des PFO nach stattgehabtem kryptogenen Schlaganfall bei Patienten unter 60 Jahren als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Nach erfolgter Intervention soll zudem eine duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS für 1-3 Monate angeschlossen werden, gefolgt von einer ASS-Monotherapie für 12-24 Monate (DGN 2018). Aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Untersuchung konnten in unserer Arbeit keine Vergleiche zwischen interventioneller Therapie und medikamentöser Therapie zur Rezidivprophylaxe des Schlaganfalles bei Patienten mit PFO durchgeführt werden. Da in unserem Patientenkollektiv insgesamt 26% der Patienten ein PFO aufwiesen, scheint das PFO im Rahmen der Schlaganfallgenese eine bedeutende Rolle zu spielen. Umso wichtiger ist es, dass einheitliche Behandlungsempfehlungen vorliegen, um eine adäquate Rezidivprophylaxe einzuleiten.

4.3 Atriales Septumaneurysma mit oder ohne PFO

Ein weiterer Fokus unserer Analyse wurde auf die Patientengruppe mit ASA und PFO und isoliertem ASA gelegt. Laut Literatur stellt das gleichzeitige Auftreten eines PFO in Kombination mit einem ASA einen weiteren möglichen Risikofaktor für die Entstehung eines Schlaganfalles dar (Wechsler 2008). In der Gesamtbevölkerung zeigt sich eine solche Anomalie mit einer Prävalenz von etwa 2% bis 3% (Agmon et al. 1999). Im Rahmen der Schlaganfalldiagnostik fiel allerdings eine deutlich erhöhte Prävalenz für ein ASA auf (Sun und Homma 2016). Daraus schlussfolgernd wird immer häufiger angenommen, dass ein ASA, insbesondere in der Kombination mit einem PFO, eine signifikante

Steigerung des Schlaganfallrisikos mit sich bringt (Cabanès et al. 1993; Di Tullio et al. 1992; Handke et al. 2007; Lamy et al. 2002; Lechat et al. 1988; Mas et al. 2001; Overell et al. 2000; Webster et al. 1988). Interessanterweise konnte diese Risikoerhöhung nicht nur bei kryptogenen Schlaganfällen nachgewiesen werden, sondern auch bei Schlaganfällen anderer Genese (Overell et al. 2000).

Schaut man sich die Ergebnisse von Overell et al. einmal genauer an, so ist die Risikoerhöhung für einen ischämischen Schlaganfall bei Patienten mit isoliertem PFO und isoliertem ASA annähernd gleich (Odds-Ratio PFO: 3,16 vs. Odds-Ratio ASA: 3,65). Liegt allerdings eine Kombination aus PFO und ASA vor, so steigt die Odds-Ratio auf 23,26 an (Overell et al. 2000). In einer anderen prospektiven multizentrischen Studie betrug die Odds-Ratio 7,4 (95%-KI 3,6-15,2) für ein PFO mit ASA (Lamy et al. 2002). Andere Analysen, wie z. B. die PICCS-Studie und die NOMAS-Studie, konnten keine signifikante Risikoerhöhung für ein ischämisches Ereignis bei Patienten mit ASA und PFO erfassen (Di Tullio et al. 2013; Di Tullio et al. 2007; Meissner et al. 2006).

In unserem Patientenkollektiv wiesen insgesamt 16,3% der Patienten ein ASA auf. Von diesen Patienten mit ASA, boten 60,8% ein ASA in Kombination mit einem PFO. Ähnliche Ergebnisse ergeben sich aus der Studie von Lamy et al.. Insgesamt wiesen in deren Studienpopulation 10,5% der Patienten ein ASA auf (61/581). Von diesen 61 Patienten boten 83,6% eine Kombination aus ASA mit PFO (51/61) (Lamy et al. 2002). Anschließend wurden im Rahmen unserer Studie die beiden Patientengruppen bezüglich ihrer Anamnese und ihren Risikofaktoren miteinander verglichen. Hier zeigte sich lediglich, dass Patienten mit einem PFO und ASA signifikant jünger waren (59 Jahre) als die Patienten mit isoliertem ASA (66 Jahre). Da auch hier der überwiegende Anteil der Schlaganfälle als kryptogen eingestuft wurde (58,9% PFO/ASA und 54,7% ASA), decken sich die Ergebnisse mit den Literaturangaben. Wie bereits im Abschnitt zuvor intensiv erörtert, tritt der kryptogene Schlaganfall bei Patienten mit PFO eher bei jüngeren Patienten auf und ist mit zunehmendem Alter in der Prävalenz abnehmend (Kim et al. 2015; Lamy et al. 2002; Lechat et al. 1988; Overell et al. 2000; Webster et al. 1988).

Im weiteren Vergleich der beiden Patientengruppen wies weder die eine noch die andere Gruppe signifikante Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren oder bezüglich der Schlaganfallschwere gemessen am NIHSS auf. Hier ergaben sich auch keine Unterschiede, wenn man Patienten mit kryptogenen Schlaganfällen oder Schlaganfällen anderer Genese differenzierter betrachtete. Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, dass ein ASA als Pathomechanismus für einen ischämischen Schlaganfall eine nicht so große Schlüsselrolle einnimmt wie bisher angenommen bzw. oben beschrieben. Auch Homma et al. konnte in seiner Arbeit kein erhöhtes Risiko für Patienten mit ASA und PFO im Vergleich zu einem alleinigen PFO feststellen (Homma et al. 2002). In der French Study von Mas et al. wurde das Rezidivrisiko für Patienten nach

ischämischem Schlaganfall analysiert. Da die Rezidivrate in der Patientengruppe mit ASA nach 4 Jahren 0 betrug, sollte das ASA als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Schlaganfalls kritisch gesehen werden (Mas et al. 2001).

Auch der signifikant niedrigere NIHSS bei Aufnahme und Entlassung bei Patienten mit PFO und ASA deutet daraufhin, dass das ASA eine nicht ganz so relevante Rolle bei der Entstehung eines Schlaganfalles einnimmt, wie bisher angenommen. Dies unterstützt die These, dass auch andere Ursachen für eine Embolie, wie eine tiefe Beinvenenthrombose oder eine nicht-diagnostizierte Thrombophilie, als Ursache in Betracht gezogen werden sollten. In jedem Fall muss ein multifaktorielles Geschehen bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO mit ASA in Erwägung gezogen werden. Berthet et al. nimmt beispielsweise an, dass ein PFO mit ASA zu einer erhöhten Vulnerabilität des Vorhofs führt und das wiederum mit einer erhöhten Gefahr für ein Vorhofflimmern assoziiert ist. Aufgrund der dadurch bedingten Stase kommt es im Verlauf zu einer intrakardialen Thrombenbildung und einer erhöhten Gefahr für einen kardioembolischen Schlaganfall (Berthet et al. 2000). Alsheikh-Ali und Kollegen gehen sogar soweit und behaupten, dass ein Großteil der kryptogenen Schlaganfälle mit PFO und mit PFO und ASA inzidentell auftreten und kein spezieller Pathomechanismus dahinter steht (Alsheikh-Ali et al. 2009).

4.4 Low-Flow im linken Herzohr

Vorhofflimmern gilt als unabhängiger und belegter Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle und soll das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, um das Fünffache erhöhen (Wang et al. 2003; Wolf et al. 1991). Aufgrund der fehlenden Kontraktilität des Vorhofs kommt es zu einer Stase und dadurch bedingt zu einer Gefahr der Thrombusbildung (Agmon et al. 1999; Mügge et al. 1994; Pollick und Taylor 1991). Diese entstehen vorzugsweise im LAA. Damit stellt das LAA aus pathophysiologischer Sicht mit bis zu 90% die häufigste Quelle für kardioembolische Schlaganfälle bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern dar (Blackshear und Odell 1996).

Aufgrund dessen wurde das LAA im Rahmen unserer Studie genauer betrachtet. Die Anzahl der detektierten Thromben in der TEE-Untersuchung war relativ gering. Lediglich 3,8% unserer Patienten boten einen Thrombus im LAA und 0,4% im linken Vorhof.

Da in der Literatur eine Flussgeschwindigkeit von unter 20 cm/s mit einer deutlich erhöhten Gefahr der Thrombenbildung assoziiert ist, wurde im Folgenden auch diese intensiver analysiert (Agmon et al. 1999; Bernhardt et al. 2005; Zabalgoitia et al. 1998). Hier ergaben sich bei unserem Patientenkollektiv auf den ersten Blick zunächst relativ unauffällige Ergebnisse mit einer medianen Flussgeschwindigkeit im LAA von 64 cm/s. Unterzog man die Flussgeschwindigkeiten nun einer univariaten Regressionsanalyse, so zeigte sich überraschenderweise ab einer Flussgeschwindigkeit von kleiner 60 cm/s ein signifikant schlechterer NIHSS bei Aufnahme und Entlassung. Diese

Beobachtung hielt nicht nur im univariaten sondern auch im multivariaten Regressionsmodell stand und ist damit als unabhängiger Risikofaktor zu werten. In weiteren speziellen Analysen konnten diese Ergebnisse nochmals untermauert werden. In diesen zeigte sich ein eindeutiges Schwellenphänomen ab einer Geschwindigkeit unterhalb von 60 cm/s. Dieser Umstand blieb ebenfalls bestehen, wenn man die Patienten mit Vorhofflimmern oder Herzinsuffizienz von der Analyse exkludierte. Der Cut-off der Flussgeschwindigkeit verschiebt sich dann für den NIHSS-Wert bei Aufnahme und Entlassung auf 45 cm/s und 44 cm/s. Zudem war in unserer Untersuchung die Schlaganfallschwere gemessen am NIHSS vergleichbar mit der Schlaganfallschwere von Patienten mit Vorhofflimmern. Dies ist interessant, da bisherige Studien davon ausgegangen sind, dass die Mortalität und Morbidität nach kardioembolischem Schlaganfall durch Vorhofflimmern wesentlich größer ist als bei anderen Schlaganfallursachen (Lin et al. 1996).

Unsere Werte weichen damit von den bisherigen Angaben in der Literatur ab, in der eine Flussgeschwindigkeit von kleiner 20 cm/s als relevant angesehen wird (Agmon et al. 1999; Blackshear und Odell 1996; Zabalgoitia et al. 1998). In der prospektiven Studie von Bernhardt et al. zeigte sich zwar auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer verminderten Flussgeschwindigkeit und einem thromboembolischen Ereignis, allerdings betrug die mittlere Spitzengeschwindigkeit in diesem Fall 27 cm/s. Des Weiteren konnte Bernhardt et al. in seiner Analyse feststellen, dass 75% der Thromboembolien ab einer Flussgeschwindigkeit von kleiner 20 cm/s entstehen (Bernhardt et al. 2005). Darüber hinaus ist in den oben genannten Studien die reduzierte Flussgeschwindigkeit im Rahmen eines Vorhofflimmerns beschrieben worden.

Die von uns erhobenen Ergebnisse weisen darauf hin, dass nicht nur Vorhofflimmern ein Risikofaktor für einen schweren Schlaganfall darstellt, sondern dass eine verminderte Flussgeschwindigkeit von unter 60 cm/s im linken Vorhof ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für einen schweren Schlaganfall zu werten ist. Da diese Ergebnisse auch Bestand haben, wenn man die Patienten mit Vorhofflimmern exkludiert, scheint es sich bei unseren Resultaten nicht um ein Sekundärphänomen bei einem bestehenden Vorhofflimmern zu handeln.

Die Wahrscheinlichkeit, dass auch hier ein multifaktorielles Geschehen stattfindet, ist sehr groß. Höchstwahrscheinlich spielen im Rahmen der Pathogenese strukturelle Veränderungen im linken Herzen eine größere Rolle als bisher angenommen. Für diese Hypothese sprechen auch unsere Ergebnisse. In der genaueren Betrachtung der Flussgeschwindigkeiten im Zusammenhang mit der linken Vorhofgröße zeigte sich in unserer Arbeit eine signifikante inverse Korrelation. Je größer sich der Vorhofdurchmesser darstellte, umso geringer wurde die Flussgeschwindigkeit im linken Vorhof.

Dies steht im Einklang mit Ergebnissen aus anderen Studien, die zeigen konnten, dass Patienten mit moderat dilatiertem Vorhof bereits multiple Schlaganfälle in verschiedenen Territorien haben können (Gagne Brosseau et al. 2014). Auch Kishima et al. geht davon aus, dass morphologische Veränderungen im linken Herzen zu einem verminderten Fluss im LAA führen. Erstaunlicherweise konnten bei fast 30% der Patienten mit Low-Flow strukturelle Veränderungen im linken Herzen diagnostiziert werden. Des Weiteren konnte Kishima et al. einen Zusammenhang zwischen einem Vorhofflimmern und einer verminderten Flussgeschwindigkeit sowie einer bestehenden Herzinsuffizienz und einem Low-Flow feststellen (Kishima et al. 2015). Auch dies deckt sich mit den Ergebnissen aus unserer Studie, in der ein Vorhofflimmern bei Patienten mit mäßig und stark dilatiertem linken Vorhof signifikant häufiger auftrat als bei den Patienten mit leichter oder fehlender Dilatation. Eine andere Studie untersuchte den Einfluss eines dilatierten linken Vorhofes in Bezug auf die Schlaganfallrezidivrate. In dieser konnte ein mäßig und stark dilatierter linker Vorhof als unabhängiger Risikofaktor für ein kardioembolisches und kryptogenes Schlaganfallrezidiv gewertet werden. Eine Assoziation zwischen einem bestehenden Vorhofflimmern und der Vorhofgröße wurde in der Arbeit von Yaghi und Kollegen allerdings nicht eruiert (Yaghi et al. 2015).

Man könnte nun mutmaßen, ob das kombinierte Auftreten einer endothelialen Dysfunktion, einer Dilatation des linken Vorhofes und einer Reduzierung der Flussgeschwindigkeit auf unter 60 cm/s im LAA im Rahmen einer multifaktoriellen Genese die Bildung von kardialen Thromben impliziert. In diesem Kontext könnte ein Vorhofflimmern sowohl ein Teil als auch ein Indikator solch einer Herzerkrankung sein. Dementsprechend sollte die intensive Suche nach einem Vorhofflimmern bei Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall und der Kombination aus hohen NIHSS und einer Flussgeschwindigkeit von kleiner 60 cm/s im LAA an Bedeutung zunehmen. Um hier auch passagere Flimmerepisoden detektieren zu können, sollte für diese Patientengruppe eine Untersuchung mit einem kardialen Eventrekorder in Erwägung gezogen werden.

Abschließend besteht noch die Möglichkeit, dass eine Verminderung der Flussgeschwindigkeit im LAA bei Patienten mit Schlaganfall ein Ausdruck für eine neurogene Herzkrankheit ist. Demnach könnte eine Dysregulation des autonomen Nervensystems für eine kardiale Schädigung ursächlich sein und so Einfluss auf die Funktion des Herzens nehmen (Samuels 2007). Weitere Arbeiten untermauerten diese These, indem sie zeigen konnten, dass nach einem schweren Schlaganfall erhöhte Werte für kardiales Troponin T zu finden waren. Diese Ergebnisse wurden verstärkt durch die Tatsache, dass gleichzeitig keine entsprechenden Schädigungen der Koronararterien festgestellt werden konnten (Mochmann et al. 2016). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt besteht unseres Wissens

nach kein Beweis dafür, dass eine autonome Fehlregulation nach einem großen Schlaganfall einen Einfluss auf die Flussgeschwindigkeit im LAA hat. Dieses Thema sollte Ziel weiterer Forschungen und Studien sein.

Des Weiteren muss diskutiert werden, ob die Patientengruppe mit einem isolierten Low-Flow im LAA von einer oralen Antikoagulation oder einem interventionellen Verschluss des LAA profitieren könnte. Ob eine solche Therapie automatisch bei allen Patienten mit Schlaganfall und einem Low-Flow ohne gesichertes Vorhofflimmern Sinn ergibt, sollte Thema von weiteren Studien und Untersuchungen sein.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es sich bei einem Schlaganfall um eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland handelt. Aufgrund des demographischen Wandels ist er in seiner Inzidenz weiterhin steigend (Maas und Safdieh 2009). Umso wichtiger erscheint in Zusammenschau mit der Literatur eine adäquate Primärprophylaxe zur Vermeidung von kardioembolischen Ereignissen und Arteriosklerose. Inwieweit die kryptogenen Schlaganfälle dabei eine Rolle spielen, lässt sich nur erahnen und muss weiterhin Bestandteil prospektiver Studien sein. Die Vermutung, dass es sich auch bei diesen Schlaganfällen um ein embolisches Geschehen handelt, wird mittlerweile durch zahlreiche Arbeiten bestärkt (Hart et al. 2014; Schöberl et al. 2017). Welche Rolle in diesem Zusammenhang ein PFO und ein ASA spielen, wird bisher kontrovers diskutiert. In unserer retrospektiven Analyse von 909 Patienten scheinen ein PFO und ein ASA eher einen untergeordneten Einfluss auf die Schlaganfallsschwere zu haben. Allerdings zeigen aktuelle prospektive Studien, dass bei jungen Patienten, ohne relevante andere Risikofaktoren, das Vorhandensein eines PFO als Ursache für die Entstehung eines Schlaganfalls angesehen werden muss. Auch wir kommen zu dem Schluss, dass jene strukturellen Veränderungen am Herzen bedeutend für die Entstehung eines Schlaganfalles sind, allerdings vermutlich eher im Rahmen eines multifaktoriellen Geschehens. Da sich jedoch aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Studie analytische Einschränkungen ergeben, bleibt auch hier abzuwarten, welche Schlüsse und therapeutischen Konsequenzen in Zukunft durch prospektive randomisierte Studien gezogen werden. Ein besonderes Augenmerk möchten wir in diesem Zusammenhang nochmals auf den Low-Flow im LAA legen. Hier zeigen unsere Ergebnisse deutliche Abweichungen von den in der Literatur angegebenen Werten. So definiert sich in unserer Studie ein klinisch relevanter Low-Flow durch eine Flussgeschwindigkeit von kleiner 60 cm/s, während dieser in der Literatur bisher mit kleiner 20 cm/s angegeben wird (Agmon et al. 1999; Bernhardt et al. 2005; Zabalgaitia et al. 1998). Auch hier erscheint es wichtig, diese Ergebnisse im Rahmen prospektiver Analysen zu evaluieren und

ergebnisabhängig über eine orale antikoagulative Therapie im Sinne einer Primär- und Sekundärprophylaxe nachzudenken.

5. Zusammenfassung

Schlaganfälle stellen eine der häufigsten Todesursachen weltweit dar. Trotz intensivierter Diagnostik muss ein Großteil der Schlaganfälle als kryptogen eingestuft werden. Im Rahmen dessen scheint die Rolle eines PFO mit oder ohne ASA unklar und wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Weiterhin stehen morphologische Veränderungen im linken Vorhof mit Veränderungen der Flussgeschwindigkeiten in Verdacht, eine Rolle in der Pathogenese des kryptogenen Schlaganfalles zu spielen.

In diesem Kontext untersuchten wir retrospektiv 909 Patienten (354 Frauen, 555 Männer, medianes Alter 63 Jahre), die in den Jahren 2012 bis 2014 in der Universitätsmedizin Göttingen wegen eines Schlaganfalles oder einer TIA echokardiographisch und kardiologisch untersucht und behandelt wurden. An Risikofaktoren wiesen diese Patienten vor allem einen arteriellen Hypertonus (65,7%), eine Hyper-/Dyslipidämie (32,5%), einen Nikotinabusus (26,5%) und einen Diabetes mellitus (20,4%) auf. Entsprechend der TOAST-Klassifikation wurden 7,3% der Schlaganfälle als makroangiopathisch, 16,6% als mikroangiopathisch, 21,6% als kardioembolisch, 47,7% als kryptogen und 4,3% als „andere Ursachen“ eingestuft.

Unter Zuhilfenahme von Regressionsanalysen haben wir Einflussfaktoren ermittelt, die Auswirkungen auf die Schwere des Schlaganfalles gemessen am NIHSS hatten. Im Rahmen dessen ergab sich in der multivariaten Betrachtung ein signifikant höherer NIHSS bei Aufnahme und Entlassung bei Patienten mit einer reduzierten Flussgeschwindigkeit im linken Vorhof von kleiner 60 cm/s. Zudem war der NIHSS vergleichbar mit der Schlaganfallsschwere von Patienten mit Vorhofflimmern. Ein abrupter Anstieg des NIHSS, im Sinne eines Schwellenphänomens, zeigte sich ab einer Flussgeschwindigkeit von 63 cm/s. Exkludierte man aus dieser Analyse Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz, um einen gegenseitigen Einfluss auszuschließen, setzte dieses Schwellenphänomen ab einer Geschwindigkeit von kleiner 45 cm/s ein. Zusätzlich konnte eine signifikante inverse Korrelation zwischen Vorhofgröße und Flussgeschwindigkeit festgestellt werden. Es handelt sich somit um einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung eines schweren Schlaganfalles.

Ein weiterer zentraler Bestandteil dieser Arbeit war die Analyse von Patienten, die ein PFO (26,2%) aufwiesen. Hier zeigte sich, dass kryptogene Schlaganfälle in der Patientengruppe mit PFO signifikant häufiger auftraten als in der Vergleichsgruppe ohne PFO ($p=0,003$). Patienten mit PFO hatten weniger kardiovaskuläre Vorerkrankungen und einen signifikant niedrigeren NIHSS bei Aufnahme und Entlassung im Vergleich zu Patienten ohne PFO. Exkludierte man hierbei die Patienten mit TIA, welche relativ häufiger bei Patienten mit PFO bestand, so zeigte sich weiterhin eine geringere Schlaganfallsschwere gemessen am NIHSS bei dieser Patientensubgruppe.

Zusammengefasst kommen wir zu dem Schluss, dass ein PFO bedeutend für die Entstehung eines Schlaganfalles ist, allerdings eher im Rahmen eines multifaktoriellen Geschehens. Aufgrund dessen sollte insbesondere bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und fehlenden kardiovaskulären Risikofaktoren eine intensive Diagnostik eingeleitet werden, um entsprechende Veränderungen am Herzen echokardiographisch zu detektieren. Ein weiteres Augenmerk muss im Rahmen von prospektiven Studien auf die reduzierte Flussgeschwindigkeit im LAA gelegt werden, da diese mit einem signifikant schwereren Schlaganfall gemessen am NIHSS einhergeht. Es erscheint wichtig, diese Ergebnisse im Rahmen prospektiver Analysen zu evaluieren und ergebnisabhängig über eine orale antikoagulative Therapie im Sinne einer Primär- und Sekundärprophylaxe nachzudenken.

6. Literaturverzeichnis

Adams HP, Gordon DL (1991): Epidemiology of and stroke-preventive strategies for atherothromboembolic brain infarction in the elderly. *Clin Geriatr Med* 7, 401-416

Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE (1993): Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 23, 35-41

Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, Seward JB (1999): Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* 34, 1867-1877

Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, Seward JB (2002): Clinical and Echocardiographic Characteristics of Patients With Left Atrial Thrombus and Sinus Rhythm. *Circulation* 105, 27-31

Ahlhelm FJ, Naumann N, Haass A, Grunwald I, Schulte-Altendorneburg G, Faßbender K, Reith W (2006): Hirninfarkt. *Radiologe* 46, 905-918

Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM (2009): Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 40, 2349-2355

Bai AD, Steinberg M, Showler A, Burry L, Bhatia RS, Tomlinson GA, Bell CM, Morris AM (2017): Diagnostic Accuracy of Transthoracic Echocardiography for Infective Endocarditis Findings Using Transesophageal Echocardiography as the Reference Standard: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 30, 639-646

Balucani C, Bianchi R, Ramkishun C, Weedon J, Law S, Szarek M, Rojas-Soto D, Tariq S, Levine SR (2015): Rapidly improving stroke symptoms: a pilot, prospective study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24, 1211-1216

Bang OY, Lee MJ, Ryoo S, Kim SJ, Kim JW (2015): Patent Foramen Ovale and Stroke-Current Status. *J Stroke* 17, 229-237

Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA (1999): Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation* 100, 427-436

Bash S, Villablanca JP, Jahan R, Duckwiler G, Tillis M, Kidwell C, Saver J, Sayre J (2005): Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *Am J Neuroradiol* 26, 1012-1021

Battipaglia I, O'Neill J, Hogarth AJ, Tayebjee MH (2017): Empirical anticoagulation for patients in sinus rhythm at high risk of ischaemic stroke: A review of current literature. *World J Cardiol* 9, 422-428

Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH, et al. (2014): A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Eng J Med* 372, 11-20

Berman SA, Hayman LA, Hinck VC (1980): Correlation of CT cerebral vascular territories with function: I. Anterior cerebral artery. *Am J Roentgenol* 135, 253-257

Berman SA, Hayman LA, Hinck VC (1984): Correlation of CT cerebral vascular territories with function: 3. Middle cerebral artery. *Am J Roentgenol* 142, 1035-1040

- Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Luderitz B, Omran H (2005): Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk a prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 45, 1807-1812
- Berthet K, Lavergne T, Cohen A, Guize L, Bousser MG, Le Heuzey JY, Amarenco P (2000): Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 31, 398-403
- Blackshear JL, Odell JA (1996): Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 61, 755-759
- Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, Despland PA, Van Melle G, Kappenberger L (1991): Cardiac sources of embolism and cerebral infarction--clinical consequences and vascular concomitants: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 41, 855-859
- Bonati LH, Kessel-Schaefer A, Linka AZ, Buser P, Wetzel SG, Radue E-W, Lyrer PA, Engelter ST (2006): Diffusion-weighted imaging in stroke attributable to patent foramen ovale: significance of concomitant atrial septum aneurysm. *Stroke* 37, 2030-2034
- Buser P, Osswald S, Pfisterer M, Zerkowski HR, Brett W, Osterhues HH: *Kardiologie und Kardiochirurgie*. 1. Auflage; Steinkopff-Verlag, Heidelberg 2003
- Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, Chedru F, Guerin F, Bousser MG, de Recondo J (1993): Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 24, 1865-1873
- Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB (1986): Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke* 17, 648-655
- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL (2013): Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 368, 1092-1100
- Chapeau C, Gutkowska J, Schiller PW, Milne RW, Thibault G, Garcia R, Genest J, Cantin M (1985): Localization of immunoreactive synthetic atrial natriuretic factor (ANF) in the heart of various animal species. *J Histochem Cytochem* 33, 541-550
- Consoli D, Paciaroni M, Galati F, Aguggia M, Melis M, Malferrari G, Consoli A, Vidale S, Bosco D, Cerrato P, et al. (2015): Prevalence of Patent Foramen Ovale in Ischaemic Stroke in Italy: Results of SISIFO Study. *Cerebrovasc Dis* 39, 162-169
- Das M, Wildberger JE (2016): Diagnostik der akuten Lungenembolie. *Radiologe* 56, 543-556
- de Belder MA, Tourikis L, Leech G, Camm AJ (1992): Risk of patent foramen ovale for thromboembolic events in all age groups. *Am J Cardiol* 69, 1316-1320
- de Lucas EM, Sanchez E, Gutierrez A, Mandly AG, Ruiz E, Florez AF, Izquierdo J, Arnaiz J, Piedra T, Valle N, et al. (2008): CT protocol for acute stroke: tips and tricks for general radiologists. *Radiographics* 28, 1673-1687

DGN (2018): Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie). S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien/3637-II-030-142-kryptogener-schlaganfall-und-offenes-foramen-ovale-2018>; abgerufen am 13.06.2019

Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, Horton R, Sanchez JE, Bai R, Mohanty S, et al. (2012): Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate With the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation? *J Am Coll Cardiol* 60, 531-538

Di Tullio MR (2010): Patent foramen ovale: echocardiographic detection and clinical relevance in stroke. *J Am Soc Echocardiogr* 23, 144-155; quiz 220

Di Tullio MR, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S (1992): Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 117, 461-465

Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S (2007): Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 49, 797-802

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

Duning T, Kirchhof P, Knecht S (2008): Vorhofflimmern in der Neurologie - Bedeutung und Management. *Nervenheilkunde* 27, 175-186

Dziadkowiak E, Chojdak-Lukasiewicz J, Guzinski M, Noga L, Paradowski B (2016): The Usefulness of the TOAST Classification and Prognostic Significance of Pyramidal Symptoms During the Acute Phase of Cerebellar Ischemic Stroke. *Cerebellum* 15, 159-164

Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, et al. (2009): Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 40, 2276-2293

Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, Haberl RL, Pfister HW, Schmiedek P (1991): Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 338, 597-600

Ernst G, Stollberger C, Abzieher F, Veit-Dirscherl W, Bonner E, Bibus B, Schneider B, Slany J (1995): Morphology of the left atrial appendage. *Anat Rec* 242, 553-561

Eschenfelder CC, Zeller JA, Stingele R (2006): Schlaganfall: Ursachen und Klassifikation. *Hamostaseologie* 26, 298-308

Etherton MR, Rost NS, Wu O (2017): Infarct topography and functional outcomes. *J Cereb Blood Flow Metab* 38, 1517-1532

Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP (1994): Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 23, 961-969

- Feigenbaum H (1977): Principles of echocardiography. *Am J Med* 62, 805-812
- Ferrari J, Flamm-Horak A, Lischka-Lindner A, Knoflach M, Schnabl S, Lang W (2008): Verschlechterung bei Patienten nach Aufnahme an einer Stroke Unit – Ergebnisse aus dem Österreichischen Stroke Unit Register. *Wien Med Wochenschr* 158, 425-428
- Ferro JM, Massaro AR, Mas J-L (2010): Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol* 9, 1085-1096
- Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, Nedeltchev K, Gralla J, De Marchis GM, Kappeler L, Mono M-L, Brekenfeld C, Schroth G, et al. (2010): What is a minor stroke? *Stroke* 41, 661-666
- Fisher CM (1998): Commentary. *Neurology* 50, 841-841
- Flachskampf FA, Badano L, Daniel WG, Feneck RO, Fox KF, Fraser AG, Pasquet A, Pepi M, Perez de Isla L, Zamorano JL, et al. (2010): Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010. *Eur J Echocardiogr* 11, 557-576
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, et al. (2012): Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. *N Engl J Med* 366, 991-999
- Gagne Brosseau M-S, Boulanger J-M, Leblanc N, Berger L, Benzazon M (2014): Left atrium dilatation and multiple vascular territory strokes. *Can J Neurol Sci* 41, 704-708
- George MG, Tong X, Kuklina EV, Labarthe DR (2011): Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995-2008. *Ann Neurol* 70, 713-721
- Gin KG, Huckell VF, Pollick C (1993): Femoral vein delivery of contrast medium enhances transthoracic echocardiographic detection of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 22, 1994-2000
- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Cote R, et al. (2014): Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 370, 2467-2477
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001): Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 32, 2559-2566
- Haass A (2005): Grundzüge der akuten Schlaganfalltherapie. *Radiologe* 45, 430-438
- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD (1984): Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 59, 17-20
- Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A (2007): Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 357, 2262-2268
- Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, Gray W, Nakamura M, Mooney M, Poulouse A, et al. (2005): Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol* 46, 1768-1776
- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ (2014): Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 13, 429-438

Hayman LA, Berman SA, Hinck VC (1981): Correlation of CT cerebral vascular territories with function: II. Posterior cerebral artery. *AJR Am J Roentgenol* 137, 13-19

Homma S, Sacco RL (2005): Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 112, 1063-1072

Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP (2002): Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 105, 2625-2631

Jander N, Kneissl GD: Echokardiographie. In: Vallbracht C, Kaltenbach M (Hrsg.): Herz Kreislauf kompakt; Steinkopff Verlag, Darmstadt 2006, 487

Jean-Baptiste E, Perini P, Suissa L, Lachaud S, Declémy S, Mahagne MH, Mousnier A, Hassen-Khodja R (2013): Prognostic value of preoperative border-zone (watershed) infarcts on the early postoperative outcomes of carotid endarterectomy after acute ischemic stroke. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 45, 210-217

Ji R, Lh S, Ma P, Ab S (2013): Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: Risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol* 70, 51-57

Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, Flachskampf FA, Doherty C, Stockmanns A, Hanrath P (1994): Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 74, 381-384

Jones EF, Calafiore P, Donnan GA, Tonkin AM (1994): Evidence that patent foramen ovale is not a risk factor for cerebral ischemia in the elderly. *Am J Cardiol* 74, 596-599

Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS (1997): Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 48, 891-895

Kamel H, Healey JS (2017): Cardioembolic Stroke. *Circ Res* 120, 514-526

Kassner SE (2006): Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 5, 603-612

Kent DM, Thaler DE (2010): Is patent foramen ovale a modifiable risk factor for stroke recurrence? *Stroke* 41, 26-31

Kent DM, Thaler DE (2011): The Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) Study: Developing risk models for application to ongoing randomized trials of percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke. *Trials* 12, 185-185

Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas J-L, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MSV, et al. (2013): An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 81, 619-625

Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, Saver JL, Smalling RW, Jüni P, Mattle HP, et al. (2016): Device Closure of Patent Foramen Ovale after Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 67, 907-91

Kim YD, Song D, Nam HS, Lee K, Yoo J, Hong G-R, Lee HS, Nam CM, Heo JH (2015): D-dimer for prediction of long-term outcome in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Thromb Haemost* 114, 614-622

- Kishima H, Mine T, Ashida K, Sugahara M, Kodani T, Masuyama T (2015): Does Left Atrial Appendage Morphology Influence Left Atrial Appendage Flow Velocity? *Circ J* 79, 1706-1711
- Kistler JP (1994): The Risk of Embolic Stroke -- Another Piece of the Puzzle. *N Engl J Med* 331, 1517-1519
- Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann K-G, von Stockert TR (1998): A Prospective Community-Based Study of Stroke in Germany—The Erlangen Stroke Project (ESPro). *Stroke* 29, 2501-2506
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU (2001): Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 32, 2735-2740
- Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, Coste J, Mas JL (2002): Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke* 33, 706-711
- Lang C, Seyfang L, Ferrari J, Gattringer T, Greisenegger S, Willeit K, Toell T, Krebs S, Brainin M, Kiechl S, et al. (2017): Do Women With Atrial Fibrillation Experience More Severe Strokes? Results From the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke* 48, 778-780
- Lavy S, Melamed E, Cahane E, Carmon A (1973): Hypertension and diabetes as risk factors in stroke patients. *Stroke* 4, 751-759
- Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y (1988): Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 318, 1148-1152
- Lee PH, Song J-K, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim D-H, Song J-M, Kang D-H, Kwon SU, Kang D-W, et al. (2018): Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol* 71, 2335-2342
- Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, Sliwka U, Kohn G, Noth J, Hanrath P (1997): Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 80, 1066-1069
- Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M (2007): Noninvasive Cardiac Monitoring for Detecting Paroxysmal Atrial Fibrillation or Flutter After Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 38, 2935-2940
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB (1996): Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 27, 1760-1764
- Maas MB, Safdieh JE (2009): Ischemic Stroke: Pathophysiology and Principles of Localization. *Neurology* 13, 1-16
- Mair G, Wardlaw JM (2014): Imaging of acute stroke prior to treatment: current practice and evolving techniques. *Br J Radiol* 87, 20140216
- Mair G, Boyd EV, Chappell FM, von Kummer R, Lindley RI, Sandercock P, Wardlaw JM (2015): Sensitivity and specificity of the hyperdense artery sign for arterial obstruction in acute ischemic stroke. *Stroke* 46, 102-107

Marks SJ, Khera S (2016): Cryptogenic Stroke: Making the Management Less Cryptic. *Cardiol Rev* 24, 153-157

Martin-Schild S, Siegler JE, Kumar AD, Lyden P (2015): Troubleshooting the Nihss: Question-and-Answer Session with One of the Designers. *Int J Stroke* 10, 1284-1286

Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J (2001): Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 345, 1740-1746

Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, Béjot Y, Vuillier F, Detante O, et al. (2017): Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 377, 1011-1021

Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen G, Ibrahim R, Schuler G, Walton AS, et al. (2013): Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism. *N Engl J Med* 368, 1083-1091

Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covalt JL, Petterson TM, et al. (2006): Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 47, 440-445

Meyer S, Poryo M, Flotats-Bastardas M, Ebrahimi-Fakhari D, Yilmaz U (2017): Schlaganfall bei Kindern und Jugendlichen. *Radiologe* 57, 569-576

Mochmann H-C, Scheitz JF, Petzold GC, Haeusler KG, Audebert HJ, Laufs U, Schneider C, Landmesser U, Werner N, Endres M, et al. (2016): Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients With Elevated Cardiac Troponin: The Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Study. *Circulation* 133, 1264-1271

Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, Msaouel P, Zaman MO, Gevorgyan R, Tobis JM (2014): Accuracy of conventional transthoracic echocardiography for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *Echocardiography* 31, 1036-1048

Momjian-Mayor I, Baron J-C (2005): The Pathophysiology of Watershed Infarction in Internal Carotid Artery Disease. *Stroke* 36, 567-577

Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Despres J-P, Fullerton HJ, et al. (2016): Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 133, e38-e360

Mügge A, Kuhn H, Nikutta P, Grote J, Lopez JA, Daniel WG (1994): Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 23, 599-607

Nabauer M (2013): Echokardiographie als Primärdiagnostik für Erkrankungen der Herzklappen. *Radiologe* 53, 857-863

Nah H-W, Kang D-W, Kwon SU, Kim JS (2010): Diversity of single small subcortical infarctions according to infarct location and parent artery disease: analysis of indicators for small vessel disease and atherosclerosis. *Stroke* 41, 2822-2827

Overell JR, Bone I, Lees KR (2000): Interatrial septal abnormalities and stroke: A meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 55, 1172-1179

Penther P (1994): [Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 87, 15-21

Perini P, Bonifati DM, Tasselli S, Sogaro F (2017): Routine Shunting During Carotid Endarterectomy in Patients With Acute Watershed Stroke. *Vasc Endovascular Surg* 51, 288-294

Poittevin M, Bonnin P, Pimpie C, Rivière L, Sebré C, Dohan A, Pocard M, Charriaut-Marlangue C, Kubis N (2015): Diabetic Microangiopathy: Impact of Impaired Cerebral Vasoreactivity and Delayed Angiogenesis After Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion on Stroke Damage and Cerebral Repair in Mice. *Diabetes* 64, 999

Pollick C, Taylor D (1991): Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation* 84, 223-231

Putala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T (2009): Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-Ever Ischemic Stroke. *Stroke* 40, 1195-1203

Rodrigues AC, Picard MH, Carbone A, Arruda AL, Flores T, Klohn J, Furtado M, Lira-Filho EB, Cerri GG, Andrade JL (2013): Importance of adequately performed Valsalva maneuver to detect patent foramen ovale during transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 26, 1337-1343

Rothwell PM, Johnston SC (2006): Transient ischemic attacks: stratifying risk. *Stroke* 37, 320-322

Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA (1989): Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 25, 382-390

Samuels MA (2007): The brain-heart connection. *Circulation* 116, 77-84

Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, et al. (2012): The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 379, 2352-2363

Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, et al. (2014): Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 370, 2478-2486

Saver JL (2016): Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 375, e26

Schätzer-Klotz D: Echokardiographie. In: Schieffer HJ, Heisel A (Eds.): 40 Jahre Kardiologie an den Universitätskliniken des Saarlandes/Homburg 1959 – 1999; Steinkopff-Verlag, Heidelberg 1999, 41-45

Schlienger J-L (2013): Complications du diabète de type 2. *Presse Med* 42, 839-848

Schluter M, Hinrichs A, Thier W, Kremer P, Schroder S, Cahalan MK, Hanrath P (1984): Transesophageal two-dimensional echocardiography: comparison of ultrasonic and anatomic sections. *Am J Cardiol* 53, 1173-1178

Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, Hofmann T, Noltenius H, Meinertz T (1996): Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol* 77, 1202-1209

Schnieder M, Siddiqui T, Karch A, Bähr M, Hasenfuss G, Liman J, Schroeter MR (2017): Clinical Relevance of Patent Foramen Ovale and Atrial Septum Aneurysm in Stroke: Findings of a Single-Center Cross-Sectional Study. *Eur Neurol* 78, 264-269

Schnieder M, Siddiqui T, Karch A, Bähr M, Hasenfuss G, Schroeter MR, Liman J (2018): Low flow in the left atrial appendage assessed by transesophageal echocardiography is associated with increased stroke severity-Results of a single-center cross-sectional study. *Int J Stroke* 14, 423-429

Schöberl F, Ringleb PA, Wakili R, Poli S, Wollenweber FA, Kellert L (2017): Juvenile stroke—a practice-oriented overview. *Dtsch Arztebl Int* 114, 527-534

Serena J, Marti-Fabregas J, Santamarina E, Rodriguez JJ, Perez-Ayuso MJ, Masjuan J, Segura T, Gallego J, Davalos A (2008): Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke* 39, 3131-3136

Sherif HMF (2013): The developing pulmonary veins and left atrium: implications for ablation strategy for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 44, 792-799

Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjöstrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, et al. (2017): Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 377, 1033-1042

Sperber C, Karnath H-O (2016): Topography of acute stroke in a sample of 439 right brain damaged patients. *Neuroimage Clin* 10, 124-128

Strambo D, Zambon AA, Roveri L, Giacalone G, Di Maggio G, Peruzzotti-Jametti L, La Gioia S, Galantucci S, Comi G, Sessa M (2015): Defining Minor Symptoms in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 39, 209-215

Sun Y-P, Homma S (2016): Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J* 80, 1665-1673

Swain S, Turner C, Tyrrell P, Rudd A (2008): Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack: summary of NICE guidance. *BMJ* 337, a786

Szabo K, Kern R, Hennerici MG (2007): Recent advances in imaging in management of symptomatic internal carotid artery disease. *Int J Stroke* 2, 97-103

Takada T, Yasaka M, Nagatsuka K, Minematsu K, Yamaguchi T (2001): Blood flow in the left atrial appendage and embolic stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Neurol* 46, 148-152

Tayal AH, Tian M, Kelly KM, Jones SC, Wright DG, Singh D, Jarouse J, Brillman J, Murali S, Gupta R (2008): Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology* 71, 1696-1701

Valton L, Larrue V, le Traon AP, Massabau P, Geraud G (1998): Microembolic signals and risk of early recurrence in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 29, 2125-2128

Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, Seegers J, Wasser K, Schulte A, Jürries F, et al. (2017): Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 16, 282-290

Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR (2008): Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 372, 1303-1309

Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ (2003): A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 290, 1049-1056

Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, Glasgow GL (1988): Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 2, 11-12

Wechsler LR (2008): PFO and stroke: what are the data? *Cardiol Rev* 16, 53-57

Weir CJ, Murray GD, Adams FG, Muir KW, Grosset DG, Lees KR (1994): Poor accuracy of stroke scoring systems for differential clinical diagnosis of intracranial haemorrhage and infarction. *Lancet* 344, 999-1002

Wessler BS, Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Di Tullio MR, Elkind MSV, Homma S, Lutz JS, Mas J-L, Mattle HP, et al. (2014): Transesophageal echocardiography in cryptogenic stroke and patent foramen ovale: analysis of putative high-risk features from the risk of paradoxical embolism database. *Circ Cardiovasc Imaging* 7, 125-131

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991): Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22, 983-988

Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, Homma S, Kamel H, Sacco RL, Elkind MS (2015): Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 46, 1488-1493

Yeung M, Khan KA, Shuaib A (1996): Transcranial Doppler ultrasonography in the detection of venous to arterial shunting in acute stroke and transient ischaemic attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61, 445-449

Zabalgaitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG (1998): Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 31, 1622-1626

Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Marco Schroeter und bei PD Dr. med. Jan Liman für die Bereitstellung des Themas der Doktorarbeit bedanken und für die Unterstützung bei jeglichen Fragen und organisatorischen Belangen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. med. Marlena Schnieder, die mir sowohl während der Datenerhebung als auch während des Schreibens meiner Dissertation jederzeit mit konstruktiven Vorschlägen und Verbesserungsmöglichkeiten zur Seite stand.

Des Weiteren möchte ich mich bei André Karch für die Bearbeitung der Rohdaten und die Hilfe bei der Erstellung der Statistik bedanken.

Ein weiteres Dankeschön möchte ich an Rita Ladenthin, Matthias Gaudig und Dr. med. Ina Siddiqui richten, die mir immer mit Rat und Tat bei der Bearbeitung dieser Arbeit zur Seite standen.

Ohne diese Personen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen!

Lebenslauf

Ich, Tariq Siddiqui, wurde am 16.05.1986 als drittes Kind von Asif Siddiqui und Brigitte Siddiqui (geborene Berger) in München geboren. Ich bin verheiratet mit Dr. med. Ina Siddiqui und Vater von 2 Kindern. Von 1992 bis 1996 besuchte ich die Grundschule Ottobrunn in München und im Anschluss von 1996 bis 2005 das Gymnasium Ottobrunn in München. Dort absolvierte ich 2005 die allgemeine Hochschulreife. Von 2005 bis 2008 begann ich eine Ausbildung zum staatlich anerkannten Physiotherapeuten in der Gesellschaft für erwachsenengerechte Bildung (GFEB) in München. Diese schloss ich 2008 erfolgreich ab und nahm im November 2008 meine Arbeit als Physiotherapeut in der orthopädischen Praxis „Physiotherapie am Stiglmaierplatz“ in München auf. Im Oktober 2010 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Im September 2012 absolvierte ich erfolgreich den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Den klinischen Abschnitt des Studiums führte ich an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg fort und schloss diesen im Mai 2017 erfolgreich mit dem Staatsexamen ab. Die wissenschaftliche Arbeit begann ich im Juni 2015 in der Abteilung für Kardiologie und Pneumologie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Marco Schroeter. Im September 2017 fing ich meine Facharztausbildung für Anästhesie und Notfallmedizin im Helios Klinikum Herzberg/Osterode an.