

Diplomarbeit

**Langzeitprognose von Schlaganfallpatient*innen nach
Verschluss eines persistierenden Foramen ovale**

eingereicht von

Nora Schöngrundner

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. DDr. Markus Kneihsl
Assoz.-Prof. PD DDr. Thomas Gattringer**

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.02.2023

Nora Schöngrundner eh.

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	1
	Abkürzungsverzeichnis	3
	Abbildungsverzeichnis	4
	Tabellenverzeichnis.....	5
	Zusammenfassung	6
	Abstract	8
2	Einleitung.....	9
3	Grundlagen	10
3.1	Der Schlaganfall	10
3.1.1	Definition	10
3.1.2	Epidemiologie	10
3.1.3	Pathophysiologie	11
3.1.4	Risikofaktoren	11
3.1.5	Klinische Symptome	14
3.1.6	Akutdiagnostik und Therapie	15
3.1.7	Ätiologie und Sekundärprophylaxe.....	17
3.1.8	Kryptogener Schlaganfall.....	19
3.2	Persistierendes Foramen Ovale	21
3.2.1	Definition	21
3.2.2	Ätiologie und assoziierte Faktoren.....	21
3.2.3	Diagnostik und Therapie	23
3.2.4	Prognose	29
3.2.5	Ziele der Studie	30
4	Material und Methoden	31
4.1	Studiendesign und Datenerhebung	31

4.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	32
4.1.2	Erhebung der Co-Variablen	33
4.1.3	Follow-up	34
4.1.4	Datendokumentation	36
4.2	Statistische Analyse	36
5	Ergebnisse.....	38
5.1	Eigenschaften des Studienkollektivs	38
5.1.1	Demographie und Risikofaktoren	38
5.1.2	Beschreibung des Indexschlaganfalls.....	40
5.1.3	Medikation bei Entlassung	41
5.1.4	Komplikationen während des Krankenhausaufenthalts	42
5.1.5	Restshunts nach interventionellem PFO-Verschluss.....	43
5.2	Follow-up.....	45
5.2.1	Charakterisierung der Rezidivschlaganfälle.....	47
5.3	Subgruppenanalysen.....	49
5.3.1	Vaskuläres Event vs. kein vaskuläres Event	49
5.3.2	Ischämischer Hirninfarkt vs. kein Hirninfarkt während Follow-up.....	52
5.3.3	Vorhofflimmerarrhythmie während Follow-up	54
6	Diskussion	56
6.1	Interpretation der Ergebnisse.....	56
6.2	Limitationen.....	60
6.3	Schlussfolgerungen.....	61
7	Literaturverzeichnis	62

Abkürzungsverzeichnis

ASA	Atriales Septumaneurysma
ASS	Azetylsalizylsäure
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ESUS	Embolic stroke of undetermined source
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
INR	International normalized ratio
LDL	Low Density Lipoprotein
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OAK	Orale Antikoagulation
openMEDOCS	Medical documentation and communications system
PAE	Pulmonalarterienembolie
PFO	Persistierendes Foramen ovale
ROPE-Score	Risk of Paradoxical Embolism Score
TCD	Transkraniale Duplexsonographie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Diagramm zur Selektion des finalen Studienkollektivs	38
Abbildung 2: RoPE-Score der eingeschlossenen Patient*innen, Anzahl und Prozentanteil der erreichten Punkte	41
Abbildung 3: Zeitdauer zwischen dem PFO-Verschluss und dem vaskulären Rezidivevent in Jahren	46
Abbildung 4: Zeitdauer zwischen PFO-Verschluss und Auftreten der Vorhofflimmerarrhythmie	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Berechnung des RoPE-Scores	24
Tabelle 2: Klinische Parameter zur Beschreibung des Studienkollektivs Teil 1.....	33
Tabelle 3: Klinische Parameter zur Beschreibung des Studienkollektivs Teil 2.....	34
Tabelle 4: Erhobene Follow-up Parameter	36
Tabelle 5: Deskriptive Statistik zu Demographie, vaskulären Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Dauermedikation vor dem Indexschlaganfall, ASA und RoPE-Score	40
Tabelle 6: Medikation bei Entlassung aus dem Krankenhaus.....	42
Tabelle 7: Komplikationen des PFO-Verschlusses während des Krankenhausaufenthaltes	42
Tabelle 8: Restshunts nach interventionellem PFO-Verschluss; t=0 Kontrolle direkt nach dem PFO-Verschluss, t=6 Kontrolle 6 Monate nach dem PFO-Verschluss	44
Tabelle 9: Aufgetretene Rezidivereignisse im Follow-up Zeitraum	46
Tabelle 10: Ätiologie der detektierten Schlaganfallrezidive	47
Tabelle 11: Subgruppenvergleich vaskuläres Event während dem Follow-up vs. kein vaskuläres Event.....	51
Tabelle 12: Subgruppenvergleich ischämischer Schlaganfall während dem Follow-up vs. kein ischämischer Schlaganfall	54

Zusammenfassung

Einleitung: Bei selektionierten Patient*innen mit kryptogenem Schlaganfall und persistierendem Foramen ovale (PFO) stellt der interventionelle PFO-Verschluss eine wichtige Behandlungsmethode dar. Diverse große randomisierte Studien konnten eine Überlegenheit dieser Therapieform verglichen mit alleiniger medikamentöser Therapie feststellen. Jedoch sind die untersuchten Follow-up Zeiträume (2-5,3 Jahre) relativ kurz und aussagekräftige Langzeitdaten klinischer Routinekohorten fehlen. Diese Arbeit soll deshalb zerebrovaskuläre Rezidivevents von Patient*innen mit kryptogenem Schlaganfall und konsekutivem PFO-Verschluss im Langzeit-Follow-up charakterisieren.

Methoden: In die Analyse wurden sämtliche Patient*innen eingeschlossen, bei denen am LKH-Universitätsklinikum Graz im Zeitraum von 2004 bis 2021 ein interventioneller PFO-Verschluss durchgeführt wurde. Über das medizinische Krankenhausinformationssystem wurden zuvor definierte demographische und klinische Parameter in der finalen Studienkohorte retrospektiv erhoben. Im Rahmen des Follow-ups wurde das Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen und kardialen Folgeerkrankungen untersucht. Das statistische Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Resultate: Von 515 eingeschlossenen Patient*innen mit stattgehabtem PFO-Verschluss (Indexevent: ischämischer Schlaganfall, $n=506$; TIA, $n=9$) wurden bei 40 (7,8%) vaskuläre Events (ischämische Hirninfarkte, transiente ischämische Attacken, Myokardinfarkte, periphere Embolien) während dem Follow-up Zeitraum (Median der Nachbeobachtungszeit: 9,6 Jahre, Median bis zum Auftreten von Rezidivereignissen: 2,1 Jahre) beobachtet. Die häufigsten Ätiologien von Rezidivschlaganfällen ($n=22$) waren Makro- ($n=6$, 23,1%) und Mikroangiopathien ($n=4$, 15,3%). 42,9% der Rezidivinfarkte waren als kryptogen einzustufen wobei bei keinem*keiner dieser Patient*innen ein Restshunt nachgewiesen werden konnte. Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivschlaganfalls waren Nikotinkonsum ($p=0,002$) und Hyperlipidämie ($p=0,043$). Bei 6 (1,2%) Fällen trat innerhalb eines Jahres nach dem PFO-Verschluss eine Vorhofflimmerarrhythmie auf, wobei bei diesen Patient*innen keine vaskulären Rezidivereignisse beobachtet wurden.

Diskussion: In der Langzeit-Verlaufsuntersuchung von Schlaganfallpatient*innen mit PFO-Verschluss konnte eine moderate Anzahl an zerebrovaskulären Rezidivevents identifiziert werden. Postinterventionelle Vorhofflimmerarrhythmien waren selten und hatten keinen Einfluss auf das Langzeitoutcome. Rezidivschlaganfälle waren häufig mit klassischen Risikofaktoren bzw. Schlaganfallmechanismen assoziiert. Daher sollte auch nach

erfolgtem PFO-Verschluss im Kontext eines kryptogenen Schlaganfalls eine engmaschige Kontrolle von Risikofaktoren im Sinne einer vaskulären Nachsorge im Langzeitverlauf erfolgen.

Abstract

Introduction: Transcatheter PFO-closure is an established treatment option for selected patients with cryptogenic stroke and Patent Foramen Ovale (PFO). For secondary stroke prevention, large randomized controlled trials have shown superiority of PFO-closure compared to medical therapy alone. However, the investigated follow-up periods (2-5.3 years) were relatively short, and meaningful long-term data are still lacking. Therefore, this work aims to characterize long-term follow-up data of patients with cryptogenic stroke and consecutive PFO-closure.

Methods: All patients who underwent interventional PFO-closure at the University Hospital Graz from 2004 to 2021 were included in this study. Previously defined demographic and clinical parameters were retrospectively collected in the final study cohort via the hospital information system. During follow-up, the incidence and etiology of recurrent cerebrovascular events and occurrence of atrial fibrillation were assessed. Statistical significance level was set at $p < 0.05$.

Results: Of all included patients ($n=515$; index event: stroke, $n=506$; TIA, $n=9$), 40 (7,8%) had vascular events (ischemic cerebral infarcts, transient ischemic attacks, myocardial infarcts, peripheral emboli) during a median long-term follow-up period of 9,6 years and a median time to recurrence of 2,1 years. The most frequent etiologies of recurrent stroke ($n=22$) were macroangiopathy ($n=6$, 23.1%) and microangiopathy ($n=4$, 15.3%). 42.9% of the recurrent events were classified as cryptogenic. No residual shunt could be detected in any patient with recurrent stroke. A significant positive association was found with the vascular risk factors nicotine ($p=0.002$) and hyperlipidemia ($p=0.043$). In 6 (1.2%) cases atrial fibrillation occurred within one year after PFO closure, but no vascular recurrent events were observed in these patients.

Discussion: The safety of interventional PFO-closure in patients with cryptogenic stroke was confirmed in this work using a real-world cohort. Atrial fibrillation was rare and had no significant impact on long-term outcome. Vascular recurrent events occurred in a moderate number and were frequently associated with classic risk factors respectively stroke mechanisms. Therefore, even after PFO closure in the context of cryptogenic stroke, risk factors should be monitored closely in the sense of vascular follow-up in the long term.

2 Einleitung

Schlaganfälle sind die häufigste Ursache für bleibende Behinderung in der Bevölkerung und die dritthäufigste Todesursache weltweit.¹⁻⁵ Dies führt zu Herausforderungen bei der Behandlung der Patient*innen und einer großen finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem.^{3,6}

Bei ischämischen Schlaganfällen kann in ungefähr 40% der Fälle keine tatsächliche Ursache gefunden werden, solche Ereignisse werden als kryptogene Schlaganfälle bezeichnet.^{1,7} Ein persistierendes Foramen ovale (PFO) scheint hier ein Risikofaktor für das Auftreten eines kryptogenen Schlaganfalls zu sein.⁸⁻¹⁴ Dieser Faktor scheint vor allem bei jüngeren Patient*innen eine Rolle zu spielen.¹⁵ Bei einem PFO handelt es sich um ein Relikt des embryonalen Kreislaufes,⁷ wobei es als anatomische Variante bei ungefähr 25% der Gesamtbevölkerung zu finden ist.^{11,14} Es wird davon ausgegangen, dass es über einen kardialen Rechts-Links Shunt auf Vorhofebene zu einer paradoxen Embolie und folglich zu einem Schlaganfall kommen kann.^{1,7,11} In Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patient*innen mit kryptogenem Schlaganfall signifikant häufiger ein PFO vorkommt als in der Vergleichsgruppe.^{1,7,12,13}

Es wurde daher angenommen, dass mit einem interventionellen PFO-Verschluss die Rezidivrate von Schlaganfällen gesenkt werden kann.^{1,16} Die Datenlage hinsichtlich der Rezidivraten nach PFO-Verschluss war aber lange kontrovers.⁷ So konnte eine Überlegenheit der Rezidivprophylaxe durch den interventionellen Schirmverschluss des PFO verglichen mit einer konservativen medikamentösen Therapie mit Azetylsalicylsäure (ASS) bzw. oraler Antikoagulation (OAK) in prospektiven randomisierten Studien nicht sicher nachgewiesen werden.^{17,18} Erst daraus abgeleitete Metaanalysen zeigten schließlich eine signifikante Reduktion der Schlaganfallrezidive durch einen interventionellen PFO-Verschluss im Vergleich zu ausschließlicher medikamentöser Therapie.¹⁹⁻²¹

Bei einem PFO und einem gleichzeitig vorhandenen atrialen Septumaneurysma (ASA) scheint das Risiko für einen Rezidiv Schlaganfall erhöht zu sein.¹

Bisherige Arbeiten, die Rezidiv Schlaganfälle bei Patient*innen nach PFO Verschluss untersuchen, haben aber nur einen Follow-up Zeitraum von maximal 10 Jahren. Da vor allem bei jüngeren Menschen nach einem kryptogenem Schlaganfall ein PFO Verschluss durchgeführt wird, sind Langzeit Follow-up Daten von großer Bedeutung.¹⁶

3 Grundlagen

3.1 Der Schlaganfall

3.1.1 Definition

Ein Schlaganfall ist definiert als neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Schädigung des zentralen Nervensystems. Ausgelöst werden kann dies durch einen ischämischen Hirninfarkt, bedingt durch eine retinale, spinale oder zerebrale Minderdurchblutung.^{4,22,23} Ein weiterer Auslöser kann eine Hirnblutung sein, wo es zu einer Blutansammlung im Hirngewebe oder Ventrikelsystem kommt.^{4,22} Ungefähr 80% aller Schlaganfälle sind auf eine ischämische Genese zurückzuführen.^{22,24} Von einer transienten ischämischen Attacke (TIA) spricht man, wenn sich die Schlaganfallsymptomatik innerhalb eines Zeitraumes von maximal 24 Stunden zurückbildet und in der Bildgebung des Gehirns kein Gewebsuntergang im Sinne eines Infarktes nachgewiesen werden kann.⁴

3.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz für Schlaganfälle in Europa beträgt 95 bis 290 pro 100.000 Einwohner*innen pro Jahr. Ungefähr 1,1 Millionen Europäer*innen erleiden demnach jedes Jahr einen Schlaganfall.²² Innerhalb Europas weisen süd- und osteuropäische Länder die höchsten Inzidenzen und Mortalitätsraten auf. Ein Umstand, der unter anderem durch mangelnde flächendeckende Infrastruktur hinsichtlich der Schlaganfallversorgung und niedrigeren Wohlstand erklärt werden kann.²⁵

Die Schlaganfallinzidenz wird stark durch Alter und Geschlecht der Bevölkerung beeinflusst. Vom 40. bis zum 80. Lebensjahr nimmt die Schlaganfallinzidenzrate um den Faktor 100 zu. Altersangepasste Inzidenzraten sind europaweit bei Männern 1,2-2-mal höher als bei Frauen, dies kann zum Teil durch die erhöhte Prävalenz von vaskulären Risikofaktoren bei der männlichen Bevölkerung erklärt werden. Bedingt durch die höhere Lebenserwartung und die mit dem Alter ansteigende Schlaganfallinzidenz erleiden in absoluten Zahlen aber dennoch häufiger Frauen einen Schlaganfall.²²

Österreichweit starben im Jahre 2021 31.304 Personen an Herz-Kreislaufkrankungen, diese Gruppe stellt nach wie vor die häufigste Todesursache dar. Insgesamt 4532 Menschen sind im selben Jahr an einem Schlaganfall verstorben, davon waren 1928 (42,5%) Männer und 2604 (57,5%) Frauen.²⁶ Für das Jahr 2075 gehen Prognosen von einem Anstieg der Schlaganfallinzidenzen um circa 200% aus, abhängig von der Bevölkerungs- und Altersentwicklung in Österreich.⁵

3.1.3 Pathophysiologie

Eine komplette Unterbrechung der Blutversorgung des Gehirns kann schon nach 5 bis 10 Minuten zu einem irreversiblen Zellschaden führen.²⁷ Obwohl das Gehirn nur einen relativ geringen Anteil des Körpergewichts ausmacht, benötigt es ungefähr 20% des im Körper verfügbaren Sauerstoffs. Durch den Mangel an Sauerstoff kommt es zu Exzitotoxizität, oxidativem Stress, einer Entzündungsreaktion und Apoptose.¹⁸ Abhängig von der Versorgung des betroffenen ischämischen Gehirnabschnitts durch Kollateralgefäße und den lokalen Perfusionsdrücken, umfassen zerebrale Infarkte zumeist nicht das komplette dem verschlossenen Gefäß zuzuordnende Territorium. Von dem verbleibenden Blutfluss im ischämischen Hirnareal ist maßgeblich abhängig, ob wichtige Hirnfunktionen von Synapsen und Ionenkanälen sowie der Energiemetabolismus aufrecht erhalten werden können.²⁸

Im Randbereich des ischämischen Hirnareals liegt der zerebrale Blutfluss durch die Kollateralgefäßversorgung bei 12 bis 22 ml/100g/min, der Funktionsverlust der Neurone ist hier noch reversibel. Dieses Areal mit noch erhaltenem Metabolismus wird als Penumbra bezeichnet. Für die Schlaganfalltherapie ist dies von wesentlicher Bedeutung, da eine Wiederherstellung des Blutflusses innerhalb des Behandlungszeitfensters einen Untergang der Neurone in der Penumbra verhindern kann.²⁸⁻³⁰ Bei Durchblutungsraten von unter 6-10 ml/100g/min ist das Hirngewebe irreversibel geschädigt und es kommt zu Zellnekrosen.³⁰ Bei diesem Areal handelt es sich um den Infarktkern.²⁹

Für die Entstehung ischämischer Schlaganfälle gibt es unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen. Arteriosklerose in Großgefäßen, Kardioembolien oder Kleingefäßkrankungen sind die häufigsten Schlaganfallätiologien.^{15,22}

3.1.4 Risikofaktoren

Für die Entstehung eines ischämischen Schlaganfalls sind diverse Risikofaktoren von Bedeutung. Diese können generell in *beeinflussbar* und *nicht beeinflussbar* eingeteilt werden.^{31,32}

Nicht beeinflussbare Risikofaktoren:

Das Alter spielt eine wesentliche Rolle für das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen. Ab dem 55. Lebensjahr verdoppelt sich das Risiko mit jeder weiteren Dekade.^{25,31,32}

Generell sind Männer häufiger von Schlaganfällen betroffen als Frauen. Nur in den Altersgruppen von 35-44 Jahren und bei den über 85-jährigen ist die weibliche Bevölkerung häufiger betroffen.³²

Die Ethnizität scheint eine wichtige Rolle zu spielen- auch wenn eine separate Betrachtung dieses Aspekts unabhängig von anderen Faktoren schwierig ist. Bei der afroamerikanischen Bevölkerung sowie bei Teilen der hispanischen Bevölkerung konnten Arbeiten eine erhöhte Schlaganfallinzidenz und Mortalität im Vergleich mit der aus Europa stammenden amerikanischen Bevölkerung feststellen.^{31,33,34}

Bedeutend für die Schlaganfallgenese sind auch genetische Faktoren. Sowohl zerebrovasculäre Ereignisse in der Vorgeschichte der Mutter als auch in der des Vaters gehen mit einer erhöhten Prävalenz einher.³¹ Hinweis gebend für den Einfluss der Genetik auf das individuelle Schlaganfallrisiko sind Zwillingsstudien. Hier konnte gezeigt werden, dass monozygote Zwillinge verglichen mit dizygoten Zwillingen eine fünffache Erhöhung der Prävalenz für Hirninfarkte aufweisen.³⁵

Einige seltene Gendefekte wurden beschrieben, bei denen nur an einem einzelnen Gen ein Defekt zu finden ist. Gerade bei jungen Schlaganfallpatient*innen, die keine typischen Risikofaktoren aufweisen, aber bei denen Verwandte in jungen Jahren Hirninfarkte erlitten haben, sollte diese Genese in Betracht gezogen werden.³⁶ Als Beispiel für eine monogenetische Erbkrankheit aus der Gruppe der Hämoglobinopathien wäre die Sichelzellanämie zu nennen.³⁷ Diese Erkrankung begünstigt das Auftreten zerebraler Infarkte thrombotischer Genese deutlich.³⁶ 25% der Patient*innen mit Sichelzellanämie haben im Alter von 45 Jahren bereits einen Schlaganfall erlitten, weshalb diese Gruppe ein besonders junges Hirninfarkt Kollektiv darstellt.³⁷ Jedoch spielt diese Erkrankung im mitteleuropäischen Raum nur eine geringe Rolle, hierzulande werden jedes Jahr nur wenige Kinder mit Sichelzellanämie geboren.³⁸

Beeinflussbare Risikofaktoren:

Den beeinflussbaren Risikofaktoren kommt eine besondere Bedeutung zu, da die Identifikation solcher Faktoren und diverse Maßnahmen zur Risikoreduktion wesentlich die individuelle Schlaganfallgefährdung senken können. So sind für 90% des globalen Schlaganfallrisikos modifizierbare Risikofaktoren verantwortlich²⁴

Bluthochdruck wird als wichtigster beeinflussbarer Risikofaktor gewertet, von einer arteriellen Hypertonie wird ab einem systolischen Wert > 135mmHg und einem diastolischen > 85 mmHg gesprochen.^{39,40} Prinzipiell gilt, je höher der Blutdruck, desto höher ist das Risiko der betreffenden Person für einen Hirninfarkt.^{30,39} Lebensstilmodifikationen und pharmakologische Bluthochdrucktherapien stellen daher eine wichtige Option zur Schlaganfallprävention dar.^{31,39}

Diverse Studien konnten zeigen, dass Hyper- und Dyslipidämien für ein erhöhtes zerebrovaskuläres Risiko verantwortlich sind.^{39,41} Dafür spricht auch, dass eine medikamentöse Senkung des Cholesterinspiegels im Serum durch Statine eine Reduktion der Schlaganfallinzidenz bewirken konnte.^{42,43}

Diabetes Mellitus, eine global verbreitete Stoffwechselerkrankung mit zunehmender Prävalenz im Alter, ist neben arterieller Hypertonie ein Hauptrisikofaktor für ischämische Hirninfarkte.^{44,45} Vor allem die Anzahl der an Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankten nimmt weltweit stark zu. Bedingt wird dieser Anstieg durch die immer älter werdende Bevölkerung, den steigenden Anteil an Übergewichtigen und Bewegungsmangel. Zusätzlich hat sich die Diabetesbehandlung verbessert, was zu einer erhöhten Lebenserwartung dieser Patient*innen führt. Eine der Hauptkomplikationen von Diabetes Mellitus stellen kardiovaskuläre Erkrankungen dar, verursacht werden diese durch makro- und mikrovaskuläre Gefäßveränderungen.⁴⁶ Dadurch ist das Risiko für Schlaganfälle um das 2 bis 3-fache erhöht, sodass bei 20% der Diabetiker*innen Hirninfarkte als Todesursache festgestellt werden können.^{24,46} Mikrovaskuläre Gefäßveränderungen können Nephropathien, Retinopathien, Neuropathien und Vaskulopathien verursachen. Resultierend daraus ergeben sich erhebliche soziale und finanzielle Konsequenzen für die Patient*innen.⁴⁶

Embolische Schlaganfälle treten bei vorhandener Vorhofflimmerarrhythmie um das 4 bis 5-fache häufiger auf.⁴⁷ Bei dieser zunehmend häufiger diagnostizierten Arrhythmie des Herzens wird die Thrombenbildung im linken Herzohr durch Stase des Blutes begünstigt. In Form eines Embolus können die im linken Herzohr entstandenen Thromben einen ischämischen Schlaganfall verursachen, was bei 25% aller ischämischen Hirninfarkte als Ischämieursache identifiziert wurde.³⁹ Die Framingham Studie mit einem Follow-up Zeitraum von 34 Jahren konnte zeigen, dass Vorhofflimmerarrhythmien, welche häufiger bei der älteren Bevölkerung über 70 Jahre auftritt, in dieser Altersgruppe noch häufiger mit einem ischämischen Schlaganfall assoziiert sind.⁴⁸

Das Zigarettenrauchen wurde vielfach als Risikofaktor für das Auftreten von Schlaganfällen bestätigt.⁴⁹⁻⁵¹ Mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten steigt auch das Hirninfarktrisiko. Laut der Framingham Studie gibt es bereits 2 Jahre nach Rauchstopp eine signifikante Reduktion des Schlaganfallrisikos. Fünf Jahre nach der letzten konsumierten Zigarette haben Ex-Raucher der Studie zufolge dasselbe Risiko wie Nichtraucher.⁵⁰ Ein komplexes Zusammenspiel verschiedener hyperkoagulatorisch wirkender Veränderungen an den Gefäßwänden und bei der Blutgerinnung konnten identifiziert werden.⁵² Reaktive

Sauerstoff- und Stickstoffspezien sowie andere im Zigarettenrauch enthaltene Inhaltsstoffe haben pathologische Effekte auf das Endothel der Blutgefäße. Die dadurch bedingte endotheliale Dysfunktion äußert sich durch eine geringere Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid, einem Vasodilatator und antithrombotisch wirkendem Molekül, sowie in der Bildung atherosklerotischer Plaques. Zusätzlich fördert Zigarettenrauch die Thrombenbildung durch eine gesteigerte Thrombozytenaktivierung, -aggregation und -adhäsion. Das Risiko für Plaquerupturen ist zudem noch durch eine gesteigerte Entzündungsreaktion erhöht.⁵³

Übergewicht, metabolisches Syndrom, Ernährung und körperliche Inaktivität wurden mit Schlaganfällen assoziiert.²⁴ Eine ungesunde Ernährung ist gerade in den Industriestaaten ein wesentlicher Risikofaktor für Schlaganfälle. Laut einem Bericht der American Heart Association kann das Essverhalten nur von 0,1% der US-amerikanischen Bevölkerung als gesund beschrieben werden.⁵⁴ Vor allem eine mediterrane Diät mit Vollkornprodukten, Olivenöl, Hülsenfrüchten, frischem Obst und Gemüse konnte in Studien eine deutliche Reduktion von kardiovaskulären Events und Tod nachweisen.^{55,56}

3.1.5 Klinische Symptome

Die klassische klinische Präsentation eines Schlaganfalls ist durch das plötzliche Auftreten von fokalen, neurologischen Ausfallserscheinungen gekennzeichnet.⁵⁷ Neben dem akuten Beginn der Symptomatik treten häufig halbseitige Schwächen von Armen und Beinen, Sprachstörungen und faziale Schwächen auf.⁵⁸ Dabei können die Symptome auf das jeweilige betroffene Hirnareal zurückgeführt werden. Beispielsweise kann sich eine Ischämie in dem Versorgungsgebiet der Arteria cerebri posterior, zu dem Thalamusanteile, Okzipital- und Temporallappen gehören, in Form von homonymen Gesichtsfeldstörungen, Extinktionsphänomenen und sensiblen Defiziten kontralateral manifestieren.^{59,60} Jedoch gibt es auch untypische klinische Präsentationsformen, dazu gehören ein nicht plötzlicher Symptombeginn, Missempfindungen, Bewegungsstörungen und Krampfanfälle.⁵⁷ Auch andere Krankheiten wie metabolische oder infektiöse Enzephalopathien, Synkopen oder Migräne können die Symptomatik eines Schlaganfalls imitieren, diese sogenannten „stroke mimics“ sind in 20-25% der Fälle ursächlich für das klinische Erscheinungsbild eines Schlaganfalls.^{6,57,61} In diesem Zusammenhang sind auch Hypoglykämien zu nennen, welche mit fokalen neurologischen Defiziten vergesellschaftet sein können.

Bei Diabetiker*innen können Hypoglykämien durch Insulingaben oder Sulfonylharnstoffe bedingt sein, weitere Ursachen sind Alkoholkonsum, Morbus Addison oder Insulinome.⁵⁷

Diverse klinische Präsentationsformen des akuten ischämischen Schlaganfalls können andere Krankheitsbilder vortäuschen, was Probleme in der Schlaganfalldiagnostik mit sich bringt beziehungsweise die Diagnosestellung verzögert. Solche klinischen Erscheinungsbilder werden als „stroke chameleons“ bezeichnet und stellen quasi das Gegenteil der oben erwähnten „stroke mimics“ dar.^{23,62} „Stroke chameleons“ können sich beispielsweise in Form von Unwohlsein, Bewusstlosigkeit oder allgemeiner Schwäche äußern.⁶²

3.1.6 Akutdiagnostik und Therapie

Diverse Studien konnten zeigen, dass in den Notaufnahmen 2-26% aller akuten Schlaganfälle falsch diagnostiziert werden.⁶³⁻⁶⁶ Folglich erhalten Patient*innen nicht oder verzögert eine adäquate Therapie mit negative Konsequenzen für das finale Outcome der Betroffenen.⁶³

In der Akutdiagnostik von Schlaganfallpatient*innen ist eine rasche Einschätzung und Bewertung der Symptomatik von großer Bedeutung. Die Anamnese sollte vor allem auf die Beantwortung von wichtigen Schlüsselfragesellungen, wie Dauer und Beginn bzw. Akuität der Symptome, Medikamente und Vorerkrankungen fokussiert sein. Nach Möglichkeit sollte dies unter Einbeziehung von Angehörigen erfolgen. Die Untersuchung beinhaltet neben der Sicherung der Vitalfunktionen eine fokussierte neurologische Untersuchung.⁶⁷ Hierbei hat sich der Einsatz der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) als schnell einsetzbares und verlässliches Diagnosetool zur Einschätzung des Schweregrades des Schlaganfalls bewährt.^{68,69} Bei Anwendung der NIHSS werden verschiedene Parameter beurteilt: Bewusstseinslage, Befolgen von Aufforderungen, Beantwortung von Fragen, Augenbewegungen, Gesichtsfeld, Fazialisparesen, Motorik der Arme und Beine, Sensibilität, Koordination, Sprache, Dysarthrie, Ataxie und Neglect. Für jeden Parameter werden Punkte vergeben, ein Maximalwert von 42 Punkten kann erreicht werden.⁷⁰

Laut der Guideline der American Heart Association sollen alle Patient*innen mit Schlaganfallverdacht eine notfallmäßige Bildgebung des Gehirns erhalten, bevor spezifische Therapien eingeleitet werden. Zur Unterscheidung einer intrakraniellen Blutung von einem ischämischen Hirninfarkt haben sich sowohl die CT ohne Kontrastmittel als auch die

MRT bewährt. ⁶⁹ Die CT ist verglichen mit der MRT eine günstigere, häufiger verfügbare, einfachere und schnellere Untersuchung, die vor allem gut zur Detektion bzw. dem Ausschluss von intrakraniellen Blutungen geeignet ist. ^{71,72} Die MRT weist eine höhere Sensitivität für die Diagnose einer akuten Ischämie auf, wobei durch fortgeschrittene Imaging-Methoden (Perfusionsdarstellungen) CT- und MRT- basierte Therapieentscheidungen zur Behandlung des akuten Schlaganfalls getroffen werden können. ^{72,73}

Akute zerebrale Ischämien sind als medizinische Notfälle zu sehen, bei denen Zeit eine große Rolle spielt. ^{71,73} Für die Therapie gilt daher der Leitsatz „Time is brain“, da der Nutzen von reperfundierenden Therapien für die Patient*innen schon nach wenigen Stunden drastisch abnimmt. Individuell bestehen aber große Unterschiede hinsichtlich der Kollateralgefäßversorgung, weshalb keine generellen Angaben wie lange eine Reperfusion sinnvoll ist gemacht werden können. ⁶⁷

Primäres Ziel der Schlaganfalltherapie ist es jenes Gewebe zu retten, in dem die Ischämie noch potenziell reversibel ist. ⁶⁷ Zur Selektion von geeigneten Patient*innen wird anhand der zerebralen Bildgebung die Ausdehnung der Ischämie inklusive Kollateralgefäßversorgung, Penumbra und Ausdehnung des Infarktkerns sowie die Lokalisation des arteriellen Okklusion bestimmt. Anhand dieser Parameter und dem bereits vergangenen Zeitfenster kann eine therapeutische Entscheidung getroffen werden. ⁷³ Zur Auswahl stehen als rekanalisierende Therapie die intravenöse Thrombolyse oder mechanische Revaskularisation zur Verfügung. ^{71,73}

Die intravenöse Thrombolyse wird laut der Guideline der American Heart Association für einen Zeitraum bis 4,5 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptomatik empfohlen. Jedoch kann für ein bestimmtes Patientengut, welches unter anderem anhand von Advanced Imaging Darstellungen identifiziert werden kann, auch ein Einsatz nach diesem Zeitfenster sinnvoll sein. ⁶⁹ Intravenös verabreicht wird hierfür der rekombinante Gewebsplasminogen-Aktivator Alteplase in einer Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von einer Stunde. ^{69,71,74} Die Maximaldosis beträgt 90 mg, innerhalb der ersten Minute der Infusion werden 10% des Medikamentes als Bolus verabreicht. ⁶⁹ Intrakranielle Blutungen sind eine wesentliche Komplikation der intravenösen Thrombolyse. Das Risiko für symptomatische Blutungen wird mit 2-7% angegeben. ⁷⁵ Thrombolytische Medikamente können auch intraarteriell zur Auflösung des Thrombus appliziert werden. Diese Therapieform wurde mittlerweile durch mechanische Rekanalisationen ersetzt, könnte jedoch als Add-on Therapie nach teilerfolgreicher mechanischer Thrombektomie ein Revival erfahren ⁷⁶

Die mechanische Thrombusentfernung stellt eine wesentliche therapeutische Option zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls dar.⁶⁷ Vor allem bei proximalen Verschlüssen von großen intrakraniellen Gefäßen hat sich die Durchführung der mechanischen Rekanalisation gegenüber der intravenösen Thrombolyse bewährt.^{76,77} Deshalb stellt die Thrombektomie heutzutage das Standardtherapieverfahren für geeignete Schlaganfallpatient*innen mit Großgefäßverschlüssen dar. Bei der mechanischen Thrombektomie kommen Stent-Retriever und/oder Katheter mit Aspirationsmöglichkeit zur Anwendung. Separat betrachtet konnte keine Unterlegenheit der alleinigen Aspirationstherapie verglichen mit alleiniger Stent-Retriever Thrombektomie gezeigt werden.⁷⁸ Eine Kombination beider Verfahren brachte verglichen mit der alleinigen Anwendung von Stent-Retrievern ebenfalls keinen Vorteil hinsichtlich einer erfolgreichen Reperfusion.⁷⁹

Es konnte gezeigt werden, dass sich durch die endovaskuläre Thrombektomie das klinische Outcome und das Risiko für schwere Behinderungen oder Tod von Hirninfarktpatient*innen wesentlich verbessern lässt. Das Risiko für symptomatische Hirnblutungen ist durch diese Therapieform nicht wesentlich erhöht.⁸⁰ Die Guidelines der American Heart Association beziehungsweise diverse Studien empfehlen diese Therapieform bei ausgewählten Patient*innen mit Großgefäßverschlüssen in der vorderen Blutzirkulation innerhalb von 6h nach Symptombeginn sowie in ausgewählten Fällen zudem im Zeitraum 6-24 Stunden nach Last seen well. Auch die Effektivität der mechanischen Thrombektomie bei Verschlüssen der A. basilaris konnte mittlerweile in großen randomisierten Studien bestätigt werden.^{69,81}

Generell wird für alle Schlaganfallpatient*innen die sofortige Behandlung an einer speziellen Stroke Unit empfohlen.^{67,69} Diese Einrichtungen garantieren eine multiprofessionelle stationäre Versorgung mit Ärzt*innen, Pfleger*innen und Therapeut*innen, eine Verbesserung des Patient*innen Outcomes durch diese Art der Behandlung konnte gezeigt werden.⁸²

3.1.7 Ätiologie und Sekundärprophylaxe

Ursächlich für ischämische Schlaganfälle sind in der Regel Blutgerinnsel, die Arterien im Gehirn blockieren.⁸³ Embolien stellen hierbei die häufigste Ursache für Hirninfarkte dar, meist ist das Herz der Ursprung für die Gerinnsel. Diese als Kardioembolie bezeichnete Genese kann durch verschiedene Pathologien und Erkrankungen des Herzes verursacht

werden. Dazu zählen Vorhofflimmerarrhythmien, Herzklappenerkrankungen und Kardiomyopathien. Auf kardialer Ebene können auch paradoxe Embolien durch einen angeborenen Herzfehler oder ein PFO über einen Rechts-Links Shunt zum Einstrom von venösen Thromben in die arterielle Strombahn führen.⁷⁴

Großgefäßerkrankungen, meist bedingt durch Arteriosklerose, sind eine weitere Ursache für ischämische Schlaganfälle. Vor allem bei jüngeren Patient*innen kann die Makroangiopathie aber durch eine arterielle Dissektion bedingt sein.²⁸ Meist sind die A. carotis interna oder A. vertebralis von der Dissektion betroffen, ein Auslöser wie Trauma oder Bindegewebserkrankungen kann oftmals nicht identifiziert werden.⁷⁴

Zerebrale Kleingefäßerkrankungen sind ursächlich für 20-30% aller ischämischen Schlaganfälle. Typischerweise werden durch die Mikroangiopathie lakunäre subkortikale Infarkte verursacht.²⁸ Bedingt sind diese per Definition unter 20 (25)mm im Durchmesser großen Ischämien durch Okklusion der kleinen perforierenden Arterien im Gehirn. Pathophysiologisch sind endotheliale Dysfunktion, Inflammation, Vasokonstriktion und Proliferation jene Mechanismen, die eine Okklusion verursachen. Vor allem bei älteren Personen ist diese Genese von Bedeutung. Als wichtige Risikofaktoren konnten arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus identifiziert werden.⁸⁴ Seltener Ursachen für Schlaganfälle sind genetisch bedingte oder erworbene Gerinnungsstörungen und hämatologische Erkrankungen.²⁸

Wesentlich für die Sekundärprophylaxe ischämischer Hirninfarkte ist die Kenntnis der zugrundeliegenden Ätiologie. Davon abhängig kann ein adäquates Risikofaktorenmanagement und Maßnahmen zur Schlaganfallprävention etabliert werden. Prinzipiell kann zwischen allgemeinen und von der Schlaganfallentstehung abhängigen Strategien der Sekundärprophylaxe unterschieden werden.⁸⁵

Thrombozytenaggregationshemmer, vor allem der am weitesten verbreitete Wirkstoff Azetylsalizylsäure, werden zur sekundären Prävention von vaskulären Events eingesetzt. Studien konnten eine Reduktion der Schlaganfallrezidivrate um ein Fünftel feststellen, jedoch wurden je 1000 behandelten Patient*innen zwei zusätzliche extrakranielle Blutungen beobachtet.^{86,87} Eine wichtige Rolle bei der Sekundärprophylaxe spielt die Hypertoniebehandlung. Schon eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um 5mmHg brachte signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse.^{88,89} Es konnte gezeigt werden, dass die medikamentöse Senkung des LDL Cholesterinspiegels unter 70mg/dL eines von vier bedeutenden vaskulären Events nach einem ischämischen Schlaganfall verhindern kann.⁹⁰ Für Diabetiker*innen wirkt sich eine strikte Blutzuckerkontrolle positiv auf das Risiko

für vaskuläre Events aus, die in diesem Patient*innenkollektiv häufig simultan vorkommenden anderen kardiovaskuläre Risikofaktoren bedürfen ebenfalls einer regelmäßigen Kontrolle. Neben allen pharmakologischen Interventionsmöglichkeiten spielt auch die individuelle Lebensstilmodifikation in der Sekundärprävention eine wichtige Rolle. Gesunde Ernährung, Rauchstopp, regelmäßige körperliche Bewegung sowie der Erhalt eines normalen Körpergewichts können maßgeblich dazu beitragen zerebrovaskuläre Zweitereignisse zu verhindern.⁸⁵

Bei Patient*innen mit kardialer Emboliequelle ist die Vorhofflimmerarrhythmie die häufigste Schlaganfallursache. Bei all jenen Patient*innen ist generell die orale Antikoagulation empfohlen.⁸⁵ Nur bei Vorliegen einer seltenen Kontraindikation (z.B. wahrscheinliche zerebrale Amyloidangiopathie) wird auf das Einleiten einer Antikoagulationstherapie verzichtet und der Herzohrverschluss als Alternative evaluiert.⁹¹

3.1.8 Kryptogener Schlaganfall

Der Terminus kryptogen beschreibt, dass es sich um einen Schlaganfall handelt, bei dem trotz umfassender Diagnostik keine definitive Ursache für das Ereignis gefunden werden kann.⁹² In der TOAST Klassifikation werden auch jene Hirninfarkte, bei denen eine unvollständige Diagnostik durchgeführt wurde oder mehrere Ätiologien in Frage kommen als kryptogen gewertet. Da seit Veröffentlichung dieser Klassifikation aber Fortschritte in Bezug auf Verständnis und Therapie des ischämischen Schlaganfalls gemacht wurden, wurde der Begriff ESUS (embolic stroke of undetermined source) etabliert. Er bezieht sich auf die Annahme, dass ein Großteil unklarer Schlaganfälle embolischen Ursprungs sei. So werden nicht lakunäre Schlaganfälle, bei denen weder eine über 50-prozentige Stenose einer hirnversorgenden Arterie, noch eine wahrscheinliche kardioembolische Genese oder andere spezifische Ursache gefunden vorhanden ist, als ESUS klassifiziert.⁹³

Eine initial häufig unentdeckte Schlaganfallursache ist die paroxysmale Vorhofflimmerarrhythmie, die durch prolongierte Herzrhythmusdiagnostik teils erst Wochen bis Monate nach dem Schlaganfall detektiert werden kann. Diverse Risikofaktoren bestehend aus Alter, Echokardiographie / EKG-Parametern und Blutbiomarkern (NT-proBNP) können Hinweise für das Vorliegen einer paroxysmalen Vorhofflimmerarrhythmie bei initial kryptogenem Schlaganfall liefern und Patient*innen identifizieren, die von aufwändigen kardialen Langzeitmonitorings profitieren.⁹⁴⁻⁹⁷ Weitere potentiell unentdeckte Schlaganfallursachen sind geringgradige, jedoch morphologisch aggressive, Plaqueformationen in

den hirnzuführenden Gefäßen, die durch Atheroembolien zu einer zerebralen Durchblutungsstörung führen können.^{98,99}

Insbesondere beim juvenilen Schlaganfall spielt das PFO bei fehlenden konkurrierenden Schlaganfallursachen eine wesentliche Rolle.¹⁵

3.2 Persistierendes Foramen Ovale

3.2.1 Definition

Bei einem Foramen ovale handelt es sich um eine in der Fetalperiode bestehende Verbindung zwischen den beiden Vorhöfen des Herzens. Im Normalfall verschließt sich diese Verbindung nach der Geburt, da durch die vermehrte Lungendurchblutung und den Abfall des Lungengefäßwiderstandes der Druck im linken jenen im rechten Vorhof übersteigt. Ein spontaner Verschluss des Foramen ovale kann bei ungefähr 75% der Bevölkerung beobachtet werden. Jedoch bleibt bei 15-35% der erwachsenen Bevölkerung diese interatriale Verbindung erhalten, sie wird als persistierendes Foramen ovale (PFO) bezeichnet.^{100,101}

3.2.2 Ätiologie und assoziierte Faktoren

In der Fetalzeit ist das Foramen ovale eine normale vorkommende und wichtige Struktur des Herzens, das wesentlich für die Oxygenierung des Fetus ist. Über einen Shunt durch das Foramen ovale und den Ductus arteriosus wird das aus dem mütterlichen Kreislauf stammende oxygenierte Blut innerhalb der fetalen Zirkulation von den Pulmonalgefäßen wegtransportiert.¹⁰² Eine Persistenz des Foramen ovale bis ins Erwachsenenalter durch ein Ausbleiben des Verschlusses in der Neonatalperiode muss nicht zwingend von pathologischer Bedeutung sein. Die meisten Erwachsenen mit PFO haben keinerlei Symptome oder sekundäre Manifestationen.¹⁰³

Durch die bei einem PFO bestehende Verbindung zwischen den beiden Vorhöfen kann es, wenn der Druck im rechten Atrium jenen im linken übersteigt, zu einem Shunt von venösem Blut in die arterielle Strombahn kommen. Dieser Mechanismus ist gefürchtet, da venöse Thromben über den Shunt eine paradoxe Embolie in der arteriellen Blutzirkulation verursachen können.^{100,101} Paradoxe Embolien über ein PFO werden daher als Ursache für die Entstehung von Schlaganfällen gesehen.⁹³ Es konnte gezeigt werden, dass vorwiegend bei jüngeren Patient*innen (<55 Jahre) aber auch in der älteren Bevölkerung > 55 Jahre ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem PFO und ischämischen Schlaganfällen besteht.^{104,105} Das Risiko für Schlaganfälle steigt hierbei mit der Größe des PFO und dem Vorhandensein eines atrialen Septumaneurysmas (ASA) an.^{104,106} Ein ASA ist ein Relikt des atrialen Septums, das sich im Rahmen des Herzzyklus in die Vorhöfe vorwölben kann und bei 2,2% der Normalbevölkerung vorkommt. Bei über 30% der Patient*innen mit PFO und kryptogenem Schlaganfall findet sich aber zusätzlich auch ein

ASA.⁹³ Es wird vermutet, dass ein ASA die Trennung zwischen Septum primum und secundum erweitert und somit ein Rechts-Links Shunt zwischen den Vorhöfen begünstigt werden kann.¹² Die Schlaganfallrezidivrate scheint für das Patient*innenkollektiv mit ASA erhöht zu sein, ein großes PFO wiederum zeigte nur geringen Einfluss.^{103,107}

Diverse Studien haben einen Zusammenhang zwischen einem PFO und Migräne mit Aura aufgezeigt.^{108,109} Es wurde festgestellt, dass ein PFO bei 40-60% der Migränepatient*innen mit Aura vorhanden ist. Die generelle Migräneprävalenz in der Bevölkerung liegt mit ungefähr 4% deutlich darunter. Jedoch konnte ein durch ein PFO bedingter Rechts-Links Shunt bei Migränepatient*innen ohne Aura nicht häufiger festgestellt werden.¹⁰⁹

Das Vorhandensein eines PFO wurde mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Dekompressionserkrankung in Verbindung gebracht.^{110,111} Hierbei handelt es sich um eine Krankheit, die nach einem Tauchgang auftreten kann. Die klinischen Symptome können sich milde, beispielsweise in Form von Gelenkschmerzen manifestieren. Es können aber auch sehr schwerwiegenden Formen mit ZNS oder Lungenbeteiligung bis hin zu bleibenden Behinderungen oder Tod auftreten.¹¹⁰ Dekompressionskrankheiten können auftreten, wenn sich eine Person von einem Ort mit höherem vorherrschenden Druck an einen Ort mit niedrigerem Druck bewegt. Typischerweise ist dies bei schnellem Aufstieg in Höhenlagen oder bei Tauchern während des Auftauchvorganges der Fall.¹¹² Das Gasgemisch, welches beim Tauchen verwendet wird, enthält die inerten Gase Stickstoff oder/ und Helium. Diese Gase spielen keine Rolle in den physiologischen Prozessen des Körpers, lösen sich aber bei dem erhöhten Partialdrücken unter Wasser in Geweben und Blutgefäßen des Tauchers. Durch den beim Auftauchvorgang abnehmende Umgebungsdruck kann es dann zur Blasenbildung in Blut und anderen Geweben kommen. Dieser Mechanismus kann zur Dekompressionskrankheit führen, weshalb zur Prävention beim Auftauchen an vordefinierten Punkten Pausen eingehalten werden sollen.¹¹³ Bei einem PFO kann es durch den Rechts-Links Shunt bei erhöhtem Druck im rechten Herzen zu einer Gasembolie kommen.¹¹² Normalerweise würden Blasen aus der venösen Zirkulation über die Lungen gefiltert und schlussendlich abgeatmet werden. Da diese Filterfunktion durch die paradoxe Embolie bei Patient*innen mit PFO umgangen werden kann, ist bei diesen Personen das Risiko für Dekompressionserkrankungen erhöht.¹¹³

3.2.3 Diagnostik und Therapie

Zur Evaluierung der Wahrscheinlichkeit eines PFO als Ursache eines kryptogenen Schlaganfalls wurde der RoPE- (Risk of Paradoxical Embolism) Score entwickelt.¹⁰¹ Dieses Scoringsystem basiert auf den Daten von über 3000 eingeschlossenen Patient*innen aus 12 Studien. Die zugrundeliegende Studie konnte zeigen, dass die Prävalenz für ein PFO bei jüngeren kryptogenen Schlaganfallpatient*innen ohne typische vaskuläre Risikofaktoren mit Hinweisen auf einen kortikalen Schlaganfall in der Bildgebung erhöht ist. Als fehlende vaskuläre Risikofaktoren wurden Diabetes, arterielle Hypertonie, Rauchen und Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte identifiziert. Anhand dieser Faktoren lässt sich der RoPE- Score berechnen, wobei bei jenen Patient*innen mit der Maximalpunktzahl die PFO Prävalenz in der Studie 82% betrug. Patient*innen, die nur 0 oder 1 Punkt von den maximalen 10 Punkten erreichten, wiesen eine PFO Prävalenz von nur 12% auf. Hinsichtlich der Rezidivereignisse konnte gezeigt werden, dass ein hoher RoPE-Score und damit eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen PFO bedingten Indexschlaganfall mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit für Rezidivereignisse einhergeht.¹¹ Limitiert wird der Score durch Nichtberücksichtigung der Größe des PFO und ob eine zusätzliches ASA vorliegt.¹⁰⁶ **Tabelle 1** illustriert die Berechnung des RoPE-Scores, die Punkte werden für den/die jeweilige/n Patient*in erhoben und addiert.

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

Tabelle 1: Berechnung des RoPE-Scores, adaptiert von Kent D M et al.¹¹

Zur Diagnostik eines PFO sind die transkranielle Duplexsonographie (TCD, via Rechts-Links-Shunt Testung), die transthorakale Echokardiographie (TTE) sowie die transösophageale Echokardiographie (TEE) geeignet.^{114,115} Die genaueste Methode zur Detektion eines PFO wäre die Darstellung der interatrialen Verbindung mit einem Führungsdraht im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung. Da dieser Eingriff mit seiner Invasivität nur für die Diagnostik eines PFO aber nicht zu rechtfertigen ist, werden die genannten nicht-invasiven Verfahren im klinischen Alltag eingesetzt.¹¹⁶ Im Rahmen der beiden echokardiographischen Verfahren TTE und TEE können die Größe des Rechts-Links Shunts und ein vorliegendes ASA diagnostiziert werden. Die Größe des PFO wird anhand des Übertritts von Mikrobläschen über das PFO in den linken Vorhof bestimmt. Je nach Anzahl der im linken Vorhof auftretenden Mikrobläschen wird bei über 30 von einem großen PFO gesprochen.¹⁰⁷ Das Valsalva Manöver bedingt, wie auch Husten oder Inspiration, eine Erhöhung des Drucks im rechten Vorhof über den Druck im linken Vorhof, weshalb Thromben aus dem venösen System ins arterielle passieren können. Mit der

Kontrast TEE kann dann der Übertritt von Mikrobläschen zwischen den Vorhöfen dargestellt werden.^{114,115}

Die TEE ist die Methode der Wahl für die Diagnostik eines PFO mittels Herzultraschall, da die TTE eine im Verhältnis geringe Sensitivität aufweist.¹⁰¹ Die TCD, ein kostengünstiges nichtinvasives Verfahren, wird routinemäßig bei Patient*innen mit Trauma, Subarachnoidalblutungen oder okklusiven zerebrovaskulären Erkrankungen angewandt. Mittels Dopplerultraschall kann der Blutfluss in den arteriellen Gefäßen des Gehirns gemessen werden. Für die Diagnostik eines PFO wird ein kontrastverstärkendes Medium verabreicht, das Auftreten von Mikroemboliesignalen in den Hirngefäßen wird sonographisch beurteilt.¹¹⁷ Für die Sensitivität der Kontrast TCD konnten die beiden oben genannten Studien Werte von 60,78% bzw. 70,29% bezüglich der PFO Detektionsrate feststellen. Durch die Anwendung des Valsalva Manövers konnte die Sensitivität auf 98,04% bzw. 92,75% gesteigert werden.^{114,115} Eine Limitation der TCD ist die fehlende Möglichkeit die Lokalisation des PFO zu erfassen, da mit diesem Untersuchungsverfahren lediglich das Vorhandensein eines Rechts-Links Shunts erfasst werden kann.¹¹⁸

Das europäische Positionspapier von 2019 über das Management von Patient*innen mit PFO empfiehlt aufgrund des Mangels an qualitativen Daten keine der genannten diagnostischen Methoden als Goldstandard zum Nachweis eines PFOs. Stattdessen ist für eine möglichst exakte Diagnostik die Kombination aus verschiedenen Untersuchungen gerechtfertigt. Zusätzlich werden eine interdisziplinäre Beurteilung und individuelle Risikostratifikation basierend auf klinischen, anatomischen und bildgebenden Charakteristiken empfohlen. Berücksichtigt werden sollten zudem, ob ein PFO für die vorliegende Pathologie ursächlich ist und wie hoch das jeweilige Rezidivrisiko eingeschätzt werden muss.¹¹²

Hinsichtlich der Notwendigkeit einer Therapie bei Patient*innen mit PFO muss individuell abgewogen werden. Der technologische Fortschritt in der Bildgebung hat dazu geführt, dass häufiger kleine asymptomatische PFOs gefunden werden. Gerade bei Kindern, wo oftmals ein spontaner PFO Verschluss auftritt, kann das PFO eher als physiologische Normvariante anstatt als Defekt gesehen werden.¹¹⁹ Asymptomatische Personen, bei denen zufällig ein PFO diagnostiziert wurde, benötigen in der Regel keine weitere Therapie. Lediglich allgemeine Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe wie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr oder periodisches Aufstehen bei langen Flugreisen können empfohlen werden. Therapien bei einem PFO werden daher meist nach stattgehabten zerebrovaskulären

Ereignissen zur Sekundärprävention in Betracht gezogen.¹⁰² Prinzipiell stehen als therapeutische Optionen zur Vermeidung von Rezidivschlaganfällen die Gabe von Medikamenten, ein interventioneller oder ein chirurgischer PFO-Verschluss zur Verfügung.¹²⁰ Innerhalb der letzten Jahrzehnte hat sich der interventionelle PFO Verschluss zunehmend gegenüber chirurgischen Verfahren durchgesetzt.^{102,121} Der interventionelle PFO Verschluss wird über die Femoralvene durchgeführt, von dort kann mit einem Führungsdraht über den rechten Vorhof und das PFO eine Pulmonalvene erreicht werden. Über einen Katheter kann dann mittels echokardiographischer Führung ein selbstexpandierender Okkluder eingebracht werden.^{102,122} Es gibt Okkluder in verschiedenen Größen und Formen, die gängigsten sind der Gore Septal Okkluder und der Amplatzer PFO Okkluder.¹²² Eine erfolgreiche Implantation des Okkluders kann Studien zufolge in durchschnittlich 93,8% aller Eingriffe erzielt werden, fatale Events wurden keine vermerkt. Jedoch wurde häufiger eine neu auftretende Vorhofflimmerarrhythmie bei Patient*innen nach interventionellem PFO Verschluss beobachtet.¹²³ Zwei ältere Beobachtungsstudien zeigten eine Überlegenheit des interventionellen PFO Verschluss zur Sekundärprophylaxe für erneute Schlaganfälle oder TIAs verglichen mit medikamentöser Therapie.^{1,124} Die American Heart Association und die American Stroke Association betonten in einem 2009 veröffentlichten Statement die Notwendigkeit der Durchführung randomisierter prospektiver Studien zur objektiven Beurteilung von Sicherheit und Nutzen der interventionellen und medikamentösen Therapie.¹²⁵

Sechs randomisierte Studien aus den Jahren 2012 bis 2018 haben den interventionellen PFO Verschluss mit medikamentöser Therapie verglichen.¹²² Die erste im Jahr 2012 veröffentlichte multizentrische, randomisierte, prospektive CLOSURE 1 Studie schloss 909 volljährige Patient*innen unter 60 Jahren mit PFO und kryptogenem Schlaganfall oder TIA ein. Behandelt wurden die Teilnehmer*innen entweder mit einem interventionellem PFO Verschluss und einem Thrombozytenaggregationshemmer (Clopidogrel/ Aspirin) oder nur mit einer medikamentösen Therapie. Jene Gruppe, die lediglich die medikamentöse Therapie erhielt, bekam entweder Warfarin (Zielwert der INR: 2.0-3.0), Aspirin (325mg täglich) oder beide Präparate. Über einen Follow-up Zeitraum von 2 Jahren wurden die Kombination aus TIA und Schlaganfall als primärer Endpunkt gewertet, weitere primäre Endpunkte waren Tod jeglicher Ursache innerhalb der ersten 30 Tage und Tod an einer neurologischen Ursache nach 30 Tagen bis 2 Jahren. Der primäre Endpunkt trat in 5,5% der Verschlussgruppe und 6,8% der medikamentös behandelten Gruppe auf. Für Schlaganfälle wurden Raten von 2,9% und 3,1% beobachtet, jene für TIAs lagen bei

3,1% und 4,1%, Todesfälle traten keine auf. Die CLOSURE 1 Studie konnte keinen Vorteil der interventionellen Therapie gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie hinsichtlich der Prävention von TIAs oder Schlaganfällen feststellen. Jedoch kam es bei Patient*innen mit interventionellem PFO Verschluss signifikant häufiger zu Vorhofflimmerarrhythmien.¹⁷

Die RESPECT Studie, eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie, mit einem durchschnittlichen Follow-up Zeitraum von 2.6 ± 2.0 Jahren wurde 2013 veröffentlicht. Die Studienkohorte umfasste 980 Patient*innen zwischen 18 und 60 Jahren mit PFO, die einen kryptogenen Schlaganfall erlitten hatten. Im Rahmen der Studie wurden die Teilnehmer*innen entweder interventionell mit dem Amplatzer PFO Okkluder oder medikamentös mit Aspirin, Warfarin, Clopidogrel oder Aspirin kombiniert mit Dipyridamol behandelt. Als primärer Endpunkt wurde ein nichttödlicher oder tödlicher Rezidivschlaganfall sowie Tod 30 Tage nach Implantation des Okkluders bzw. 45 Tage nach Randomisierung festgelegt. In der Intention-to-treat-Analyse entfielen von den insgesamt 25 verzeichneten ischämischen Schlaganfällen 9 auf die Verschlussgruppe und 16 auf die medikamentös behandelte Gruppe. Das Ergebnis zeigte keine statistisch signifikante Überlegenheit des interventionellen PFO Verschlusses. Die angeschlossenen Per-Protocol-Analyse ergab 6 Events in der Verschlussgruppe und 14 in der medikamentös behandelten, die As-Treated-Analyse kam auf 5 vs. 16 Events. Diese beiden Analysen zeigten einen Vorteil der interventionellen gegenüber der medikamentösen Therapie. Ein statistisch signifikanter Unterschied der schweren unerwünschten Ereignisse in den Vergleichsgruppen konnte nicht festgestellt werden.¹²⁶

Ebenfalls im Jahre 2013 wurde die PC-Trial, eine prospektive, multizentrische, randomisierte Studie mit 414 eingeschlossenen Personen veröffentlicht. Eingeschlossen wurden Patient*innen unter 60 Jahren nach bestätigtem ischämischem Schlaganfall und PFO. Die Behandlung erfolgte entweder mit einem interventionellen Verschluss mittels Amplatzer PFO Okkluder und antithrombotischer Therapie oder nur mit Medikamenten (Thrombozytenaggregationshemmer oder OAK). Als primäre Endpunkte wurde die Kombination aus Tod, nichttödlichem Schlaganfall, TIA oder periphere Embolie festgelegt, der mittlere Follow-up Zeitraum betrug 4,1 Jahre. Ein Auftreten des primären Endpunktes wurde in 3,4% der interventionellen Verschlussgruppe vs. 5,2% der medikamentös behandelten Kohorte beobachtet. Schlaganfälle zeigten Raten von 0,5% vs. 2,4%, TIAs von 2,5% vs.

3,3%. Eine Reduktion des Risikos für erneute embolische Events oder Tod durch den interventionellen PFO Verschluss verglichen mit medikamentöser Therapie konnte die PC-Trial nicht feststellen.⁹

Die 2017 publizierte multizentrische, randomisierte CLOSE Studie umfasste 663 Patient*innen zwischen 18 und 60 Jahren mit PFO, die innerhalb der letzten 6 Monate einen ischämischen Schlaganfall hatten. Im Verhältnis 1:1:1 wurden die Teilnehmer*innen in den jeweiligen Gruppen mit einem PFO Verschluss und Thrombozytenaggregationshemmer, oraler Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmer allein behandelt. Das Auftreten von tödlichem oder nichttödlichem Schlaganfall wurde als primärer Endpunkt definiert, die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 5.3 ± 2.0 Jahre. Für den PFO Verschluss kamen 11 verschiedene Okkluder zur Anwendung, eine höhere Rate an Vorhofflimmerarrhythmien konnten in dieser Studiengruppe beobachtet werden. Keine/r der Patient*innen in der Verschlussgruppe erlitt einen rezidivierenden Hirninfarkt, jedoch 14 Personen in der medikamentös behandelten Gruppe. Somit konnte eine geringere Schlaganfallrezidivrate bei Patient*innen mit PFO Verschluss und plättchenhemmender Therapie beobachtet werden. Eine Prüfung der statistischen Signifikanz der Rezidivraten in der mit oralen Antikoagulanzen und der mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelten Gruppe wurde nicht durchgeführt.¹⁹

Im Rahmen der 2017 publizierten prospektiven, randomisierten GORE-REDUCE Studie wurden 664 volljährige Patient*innen bis 59 Jahre und stattgehabtem kryptogenem Hirninfarkt bei PFO eingeschlossen. Zwei Drittel wurden mit einem PFO Verschluss und Plättchenhemmung therapiert, das andere Drittel erhielt nur die medikamentöse Therapie. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 3,2 Jahre, als primärer Endpunkt wurde Rezidivfreiheit von ischämischen Schlaganfällen innerhalb von 24 Monaten nach Randomisierung und die 24-monatige Inzidenz von klinisch manifestem ischämischem Schlaganfall oder mittels Bildgebung detektierten stummen Hirninfarkt festgelegt. Bei 6 (1,4%) Teilnehmer*innen der Verschlussgruppe vs. 12 (5,4%) der medikamentös behandelten Gruppe trat ein erneuter ischämischer Schlaganfall auf. Während die Inzidenz von Schlaganfallrezidiven in der Verschlussgruppe signifikant niedriger war, konnte keine Signifikanz hinsichtlich des Unterschieds klinisch stummer Hirninfarkte in beiden Gruppen festgestellt werden. Jedoch kam es bei den Patient*innen mit PFO Verschluss signifikant häufiger zu Vorhofflimmerarrhythmien.¹⁰

Metaanalysen, die auf den oben beschriebenen randomisierten Studien beruhen konnten allesamt zeigen, dass die Schlaganfallrezidivrate durch Kombination des interventionellen PFO Verschlusses mit medikamentöser Therapie im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Sekundärprophylaxe signifikant gesenkt werden kann.^{20,21,127–129}

3.2.4 Prognose

Langzeitdaten von randomisierten Studien, die Patient*innen nach PFO Verschluss über einen Zeitraum > 10 Jahre nachverfolgen fehlen aktuell noch.¹³⁰ Eine im New England Journal of Medicine publizierte Studie mit einem durchschnittlichen Follow-up von 5,9 Jahren beschreibt einen Vorteil des PFO Verschluss gegenüber alleiniger medikamentöser Therapie.¹³¹ Diese Erkenntnis konnte von einer anderen Publikation mit einer Inzidenz für Tod jeglicher Ursache, Schlaganfall oder TIA von 10,6% in der Verschlussgruppe vs. 12,9% in der Kontrollgruppe nach einem mittleren Follow-up von 5 ± 1 Jahren nicht bestätigt werden.¹³² Andere Arbeiten kamen nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 6 - 7,2 Jahren auf Rezidivraten von Schlaganfällen und TIAs von 4,56- 6,3%^{133,134} Das Vorhandensein eines Restshunts korrelierte Studien zufolge nicht mit der Wahrscheinlichkeit für Rezidivevents über kurze Follow-up Perioden.^{133,135} Jedoch war das kumulative Risiko für wiederkehrende Schlaganfälle oder TIAs 5 Jahre nach PFO Verschluss in einer 2020 publizierten prospektiven Kohortenstudie mit 9,3% bei Patient*innen mit Restshunt gegenüber Personen ohne Restshunt (2,5%) erhöht.¹³⁶ Ein vorhandenes ASA bzw. der Grad des präinterventionellen Shunts über das PFO bedingte keinen Unterschied des Rezidivrisikos für Hirninfarkt und TIA.¹³⁴ Das Langzeitrisiko für rezidivierende Schlaganfälle, TIAs oder peripheren Embolien bei Patient*innen mit ASA und PFO ist vergleichbar mit dem Risiko von jenen mit alleinigem PFO.¹³⁷ Für die Beantwortung der Fragestellung welche/r Patient*in für einen PFO Verschluss in Frage kommt, sollte evaluiert werden, ob ein embolischer Mechanismus mit den Charakteristiken des Indexschlaganfalls vereinbar ist. Da kortikale Infarkte häufiger embolischer Genese sind als lakunäre Infarkte, welche eher auf Kleingefäßerkrankungen zurückzuführen sind, kommt der kranialen Bildgebung eine zentrale Rolle zu. Dies spiegelt sich auch in der Therapieentscheidung wider, da eine Überlegenheit des interventionellen PFO Verschlusses bei Patient*innen mit kortikalem Infarkt gezeigt werden konnte.¹³⁸ Deshalb sollten für die individuelle Therapieentscheidung und Prognose Vorteile und mögliche Risiken des interventionellen PFO-Verschlusses abgewogen werden.¹³⁹ Als Werkzeug für die Auswahl geeigneter Patient*innen dient der RoPE-Score. Ein hoher Score kann dabei

helfen jene Patient*innen nach kryptogenem Schlaganfall zu identifizieren, bei denen ein diagnostiziertes PFO kein nebensächlicher Befund ist, sondern einen pathologischen Wert haben könnte.¹⁴⁰

Als unerwünschte Komplikation des interventionellen PFO Verschlusses wird die erhöhte Inzidenz für neuauftretende Vorhofflimmerarrhythmien (VHFA) beschrieben.^{141,142} Die VHFA ist selbst ein bekannter Risikofaktor für Schlaganfälle, da sie Stase und Thrombusbildungen im Herzen begünstigt.^{93,139}

3.2.5 Ziele der Studie

Ziel der Studie ist es, in einer Real-world Kohorte von Patient*innen mit kryptogenem Schlaganfall oder TIA und konsekutiv verschlossenem PFO, Langzeit Follow-up Daten hinsichtlich vaskulärer Rezidivevents zu analysieren. So sollen Patient*innen mit neuerlichem zerebro-vaskulärem Ereignis und jene ohne Rezidivevent hinsichtlich Demographie, vaskulärer Risikofaktoren, persistierendem Shunt und Komplikationen verglichen werden. Die Auswirkungen von möglichen Komplikationen, insbesondere der Vorhofflimmerarrhythmie, welche durch einen interventionellen PFO-Verschluss bedingt sein kann, sollen ebenfalls im Rahmen der Studie erörtert werden.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign und Datenerhebung

Die vorliegende Studie basiert auf einer retrospektiven Datenanalyse, bei welcher an der Universitätsklinik für Neurologie am LKH Universitätsklinikum Graz behandelte Patient*innen eingeschlossen wurden. Der im Rahmen der Studie untersuchte Zeitraum reicht von 01.01.2004 bis zum 01.10.2021. Jene Patient*innen, bei denen in diesem Zeitraum bei vorbestehendem Schlaganfall oder TIA, ein interventioneller PFO-Verschluss durchgeführt wurde, wurden konsekutiv aufgezeichnet. Diese Aufzeichnung stellte die Grundlage für das in dieser Studie involvierte Patient*innenkollektiv dar.

Alle inkludierten Patient*innen unterliefen generell einer diagnostischen Abklärung hinsichtlich der Schlaganfallätiologie. Hierfür wurde eine Bildgebung des Schädels im Sinne eines MRTs und/oder CTs, ein 24h- Holter EKG, sowie eine transösophageale und trans-thorakale Echokardiographie durchgeführt. Ebenfalls erfolgte eine Sonographie der hirnzuführenden extra- und intrakraniellen Gefäße. Ausschlaggebend für die Diagnosestellung eines PFOs war das Vorhandensein eines Rechts-Links Shunts in der transösophagealen Echokardiographie unter Anwendung eines agitierten Salzkontrasttests. Ein detektierter Shunt wurde konsekutiv als klein, mittel oder groß eingestuft. Durch die genannte Schlaganfalldiagnostik wurden alle Patient*innen auf konkurrierende mikrovaskuläre, makrovaskuläre, kardiale oder sonstige klare Schlaganfallätiologien untersucht. Für den interventionellen PFO-Verschluss kamen nur jene Patient*innen mit PFO und ohne Hinweis auf eine konkurrierende Schlaganfallursache in Frage.

Der PFO-Verschluss wurde von erfahrenen interventionell ausgebildeten Kardiolog*innen unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. Der Typ und die Größe des implantierten Okkluders waren nicht einheitlich, wobei zumeist Amplatzer Okkluder verwendet wurden. Nach dem Eingriff erfolgte eine stationäre Observanz an der Universitätsklinik für Neurologie, zur Diagnostik eines möglichen Restshunts wurden sonographische und echokardiographische Untersuchungen durchgeführt. Periinterventionell erhielten die Patient*innen für 24 Stunden einen Heparinperfusor, danach wurde eine duale Thrombozytenfunktionshemmung für 3-6 Monate verordnet. In der Regel wurde den Studienteilnehmer*innen eine lebenslange Monotherapie mit einem Thrombozytenfunktionshemmer empfohlen.

Für die Erhebung der benötigten Daten wurde openMEDOCS, das Krankenhausinformationssystem der KAGES (Steiermärkische Krankenanstaltsgesellschaft m.b.H) verwendet. In diesem System werden Patientendaten von allen öffentlichen steierischen Krankenanstalten sowie von externen Ärzt*innen oder Krankenanstalten angeforderte Befunde gespeichert. Die für die Studie benötigten Daten konnten aus openMEDOCS gewonnen werden. Über das jeweilige Patientenregister konnten Diagnosen, Arztbriefe, Dekurse, Laborbefunde und Radiologiebefunde abgerufen und zur Datengewinnung verwendet werden. Ein Teil der für die Studienkohorte ausgewählten Patient*innen war in einem anderen Bundesland wohnhaft und wurde der Universitätsklinik für Neurologie in Graz zugewiesen. Der interventionelle PFO- Verschluss wurde dann am LKH Universitätsklinikum Graz durchgeführt, der vorbestehende Schlaganfall oder TIA wurde aber im Krankenhaus eines anderen Bundeslandes behandelt. Folglich finden sich für diesen Teil der Studienkohorte keine Informationen hinsichtlich des Weiteren medizinischen Verlaufs für mögliche Follow-up Daten in openMEDOCS, da diese Patient*innen in anderen Krankenhäusern weiterbehandelt wurden. Die Erhebung von Follow-up Daten erfolgte bei diesen Personen telefonisch anhand eines im Vorhinein definierten Abfrageschemas.

4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Primärkollektiv wurden 567 Patient*innen aufgrund der konsekutiven Aufzeichnung aus der Schlaganfallambulanz der Universitätsklinik für Neurologie identifiziert. Für die Bestimmung des endgültigen Studienkollektivs kamen definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Anwendung.

In die Studie wurden volljährige Patient*innen mit stattgehabtem ischämischem Schlaganfall oder TIA, bei denen ein interventioneller PFO-Verschluss an der Abteilung für Neurologie des LKH Universitätsklinikums Graz durchgeführt wurde, eingeschlossen. Verifiziert wurde das Vorliegen der Einschlusskriterien durch manuelle Durchsicht von Diagnosen und Befunden aller Studienteilnehmer*innen über das Krankenhausinformationssystem openMEDOCS. Ausgeschlossen wurden Patient*innen die fälschlicherweise in der konsekutiven Aufzeichnung der Schlaganfallambulanz zu finden waren, bei denen aber kein interventioneller PFO-Verschluss in der Patientengeschichte nachgewiesen werden konnte. Außerdem wurden Patient*innen von der Studie ausgeschlossen, wenn es weder über openMEDOCS noch telefonisch möglich war, ein Follow-up zu erheben.

4.1.2 Erhebung der Co-Variablen

Im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse wurden eine Vielzahl von Co-Variablen untersucht, welche im Detail in den untenstehenden **Tabellen 2 und 3** aufgelistet sind. Erhoben wurden Angaben zu Demographie, dem durchgeführten PFO-Verschluss, der Medikation, Vorerkrankungen, vaskuläre Risikofaktoren sowie Details zur Ätiologie und Lokalisation des stattgehabten Schlaganfalls. Die Generierung der Co-Variablen erfolgte mittels Durchsicht der Diagnosen, welche in openMEDOCS in der jeweiligen Patientenakte vermerkt sind, sowie einer händischen Aufarbeitung von diversen Arztbriefen. Die in **Tabelle 2** aufgelistete Medikation wurde an zwei verschiedenen Zeitpunkten evaluiert. Einerseits wurde die von den Studienteilnehmer*innen eingenommene Medikation vor dem Indexschlaganfall erhoben. Andererseits wurden die Einnahme derselben in **Tabelle 2** aufgelisteten Medikamente auch zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus nach dem Indexschlaganfall untersucht.

Demographie	Details zum PFO-Verschluss	Medikation
Geschlecht	Datum des PFO-Verschlusses	Acetylsalicylsäure
Alter	Aufnahmedatum	Clopidogrel
	Verschluss-Device	Prasugrel/Ticagrelor
		Vitamin- K-Antagonisten
		DOAK
		Heparin
		Orales Antidiabetikum
		Antihypertensivum
		Lipidsenker

Tabelle 2: Klinische Parameter zur Beschreibung des Studienkollektivs Teil 1

Für die Erhebung der Infarktätiologie und Lokalisation wurden neben Arztbriefen auch radiologische Befunde herangezogen. In der jeweiligen Patientenakte wurden unter dem Punkt „Radiologie“ ein besonderes Augenmerk auf den originalen Schädel-MRT Befund des Indexschlaganfalls gelegt.

Vorerkrankungen	Vaskuläre Risikofaktoren	Infarktätiologie und Lokalisation
Migräne	Arterielle Hypertonie	Kardiale Emboliequelle
Vorhofflimmerarrhythmie	Hyperlipidämie	Großgefäßerkrankung
Myokardinfarkt	Diabetes mellitus	Kleingefäßerkrankung
Früherer Schlaganfall/TIA	Alkoholabusus	Sonstige klare Infarktätiologie
Stattgehabte PAE	Nikotinabusus	Kortikaler/ zerebellärer Infarkt
Stattgehabte TVT	Vorhofflimmerarrhythmie	

Tabelle 3: Klinische Parameter zur Beschreibung des Studienkollektivs Teil 2

4.1.3 Follow-up

Nach dem PFO-Verschluss wurde sonographisch und echokardiographisch eine Testung auf einen möglichen Restshunt und korrekte Lage des implantierten Okkluders durchgeführt. Diese Testungen erfolgten in der Regel während des Krankenhausaufenthaltes und an einem weiteren Termin 6 Monate nach dem PFO-Verschluss. Zusätzlich erfolgte ein klinisches Follow-up. Während des stationären Aufenthalts und den nachfolgenden Kontrollterminen erhielten alle Patient*innen ein EKG und Pulskontrollen, in einem Zeitraum bis 6 Monate nach dem interventionellen PFO-Verschluss wurde ein 24 Stunden EKG durchgeführt.

Die in die Studie eingeschlossenen Patient*innen waren zwischen 01.01.2004 bis 1.10.2021 an der Universitätsklinik für Neurologie des LKH Universitätsklinikums Graz in Behandlung. Das individuelle Follow-up ist demnach hinsichtlich der Dauer sehr unterschiedlich, die maximale Nachbeobachtungszeit beträgt 16,5 Jahre. Die Erhebung der Follow-up Daten wurde von Dr. Dieter Kramer, dem Lead Data Scientist des Informations- und Prozessmanagements der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaften m.b.H über das Datenmanagement der KAGES unterstützt. Für die automatische Suche wurden standardisierte Diagnosecodes der International Classification of Diseases (ICD) verwendet. Dabei kamen die Codes I63.0 bis I63.9, welche Hirninfarkte bezeichnen und der Code G.45 für TIAs zur Anwendung. Weiteres wurden durch die automatische Suche Medikamente erhoben, die nach dem PFO-Verschluss eingenommen wurden.

Zusätzlich zur automatischen Suche wurde das Follow-up für alle eingeschlossenen Patient*innen händisch mittels openMEDOCS überprüft. Da die automatische Suche nicht alle für die Studie relevanten Rezidivereignisse detektieren konnte, wurden manuell weitere Follow-up Daten erhoben. Via openMEDOCS kann auf alle Daten von öffentlichen steirischen Krankenhäusern zugegriffen werden. Da in der Steiermark die Versorgung von vaskulären Erkrankungen über öffentliche Spitäler gesichert ist, werden auch alle Patient*innen in diesem für die Steiermark einheitlichen Krankenhausinformationssystem erfasst. Somit gehen keine relevanten Follow-up Daten verloren. Wie bereits unter dem Punkt Datenerhebung beschrieben, wurde bei jenen Patient*innen, die nicht in der Steiermark wohnhaft sind und für den PFO-Verschluss nach Graz an die Universitätsklinik für Neurologie überwiesen wurden, ein telefonisches Follow-up durchgeführt. Anhand eines standardisierten Abfrageschemas wurden die Studienteilnehmer*innen über die in openMEDOCS vermerkte Telefonnummer kontaktiert und nach vorheriger Zustimmung befragt.

Im Zuge des Follow-ups wurde eine Vielzahl an zuvor festgelegten Parametern erhoben, diese sind in **Tabelle 4** aufgelistet. Nach dem PFO-Verschluss wurde standardmäßig mittels Echokardiographie und Sonographie untersucht, ob ein Restshunt über das zuvor bestehende PFO detektiert werden kann. Die Ergebnisse dieser Untersuchung unmittelbar nach dem PFO-Verschluss und sechs Monate nach dem interventionellen Eingriff wurden im Zuge des Follow-ups über Arztbriefe aus openMEDOCS erhoben und dokumentiert. Bei Patient*innen, bei denen in der Nachbeobachtungszeit eines der definierten Rezidivereignisse auftrat, wurde dieses genauer charakterisiert. Für alle gelisteten Ereignisse wurde das Datum des Rezidivevents vermerkt. Alle erhobenen ischämischen Schlaganfälle wurden wie schon beim Indexschlaganfall genauer auf Infarktätologie und Lokalisation untersucht. Unterschieden wurde hierbei zwischen kardialen Emboliequellen, Großgefäßerkrankungen, Kleingefäßerkrankungen, bei bestehender Krebserkrankung auftretendem Schlaganfall und sonstiger klarer Infarktätologie. Weiteres wurde vermerkt, ob es sich um einen kortikalen oder zerebellären Schlaganfall handelt. Nach einem Rezidivschlaganfall wurde eine sonographische Kontrolle hinsichtlich eines bestehenden Restshunts über das verschlossene PFO durchgeführt, deren Ergebnisse wurden ebenfalls im Zuge des Follow-ups vermerkt.

Medikation bei Follow-up	Rezidivereignis
Acetylsalicylsäure (ASS)	Vorhofflimmerarrhythmie
Clopidogrel	Ischämischer Schlaganfall
Prasugrel/Ticagrelor	TIA
Vitamin K- Antagonisten	Hirnblutung
Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)	Myokardinfarkt
Heparin	Pulmonalarterienembolie (PAE)
Orales Antidiabetikum	Periphere Embolie
Antihypertensivum	Tiefe Venenthrombose/ Sinusvenenthrombose
Lipidsenker	

Tabelle 4: Erhobene Follow-up Parameter

4.1.4 Datendokumentation

Die Dokumentation der gesammelten Daten erfolgte über das Programm „Microsoft Excel“. In ein zuvor erstelltes File wurden sämtliche relevante Parameter für alle Patient*innen eingetragen, als Codierung wurden hierfür die Zahlen 0,1 und 9 verwendet. Bei Zutreffen des Parameters wurde dies in der entsprechenden Spalte mit 1 vermerkt, Nichtzutreffen mit 0 und nicht erhebbar mit 9. Anschließend wurde das Excel File nach Berücksichtigung sämtlicher Ein- und Ausschlusskriterien in das Programm IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences) transformiert. Hierbei handelt es sich um ein statistisches Auswertungssystem, welches umfangreiche statistische und graphische Datenanalysen ermöglicht. Mit dem Programm SPSS wurden neben der statistischen Aufarbeitung der Daten auch weitere Parameter berechnet. In der vorliegenden Arbeit konnte die Programmversion 27.0 genutzt werden.

4.2 Statistische Analyse

Für die deskriptive Statistik zur Charakterisierung des Studienkollektivs kamen hauptsächlich nominal und ordinal skalierte Werte zur Anwendung. Daraus konnten absolute Häufigkeiten ermittelt und relative Häufigkeiten in Form von Prozentwerten angegeben werden. Zur graphischen Darstellung wurden Balken- oder Kreisdiagramme verwendet. Metrisch skalierte stetige Variablen wurden durch die Berechnung von Mittelwert und

Standardabweichung genauer beschrieben. Bei diskreten Variablen wurden Median und Quartile angewandt, die graphische Aufarbeitung der metrisch skalierten Variablen erfolgte in Form von Boxplots und Histogrammen.

Stetige Variablen mussten zunächst auf das Vorliegen einer Normalverteilung überprüft werden. Zur optischen Abschätzung wurde ein Histogramm oder Q-Q Diagramm erstellt, eine mathematische Überprüfung der Normalverteilung erfolgte mithilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests. Im Falle einer vorliegenden Normalverteilung konnte der t-Test für zwei unabhängige Stichproben angewandt werden, welcher Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen untersucht. Zur Prüfung der Varianzgleichheit kam der Levene-Test zur Anwendung, je nach Signifikanz kann von vorliegenden Varianzgleichheiten ausgegangen werden. Dementsprechend wurde der t-Test für nicht gleiche oder gleiche Varianzen herangezogen.

Jene Variablen, bei denen keine Normalverteilung nachgewiesen werden konnte, wurden je nach Anzahl der Gruppen mit weiteren statistischen Testverfahren beurteilt. Bei zwei zu untersuchenden unabhängigen Stichproben kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung, welcher die Werte der Größe nach ordnet und mit Rangzahlen versieht. Mehr als zwei Gruppen wurden mithilfe der Kruskal-Wallis Varianzanalyse ausgewertet. Bei nominal skalierten Werten der Subgruppen konnte zur Ermittlung von Unterschieden zwischen den Gruppen der Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt werden. Waren die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test nach Pearson nicht erfüllt sein, kam der Exakt Test nach Fisher zur Anwendung. Während dieser Test bei zwei unabhängigen Stichproben verwendet wurde, kam bei verbundenen Stichproben der Mc Nemar Test zur Anwendung.

Voraussetzung für die Beschreibung eines Unterschiedes als statistisch signifikant zwischen zwei Vergleichsgruppen ist das Festlegen eines Signifikanzniveaus. Um die Wahrscheinlichkeit des zufälligen Auftretens von Unterschieden zwischen den Vergleichsgruppen gering zu halten, wurde in der vorliegenden Arbeit ein Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ festgelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Eigenschaften des Studienkollektivs

5.1.1 Demographie und Risikofaktoren

Nach Prüfung der Studienkohorte auf die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden von den ursprünglich erfassten 567 Patient*innen insgesamt 52 Personen ausgeschlossen. Somit konnte ein finales Studienkollektiv von 515 Patient*innen definiert werden. Eine detaillierte Aufschlüsselung zur Selektion des finalen Studienkollektivs liefert das Flow-Diagramm in **Abbildung 1**. Bei der Geschlechterverteilung überwogen Männer mit einem Anteil von 59,6% gegenüber Frauen mit 40,4%. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des PFO-Verschlusses betrug $47,5 \pm 11,1$ Jahre, die älteste Person war 69 Jahre alt, die jüngste erhielt den PFO-Verschluss bereits mit 15 Jahren.

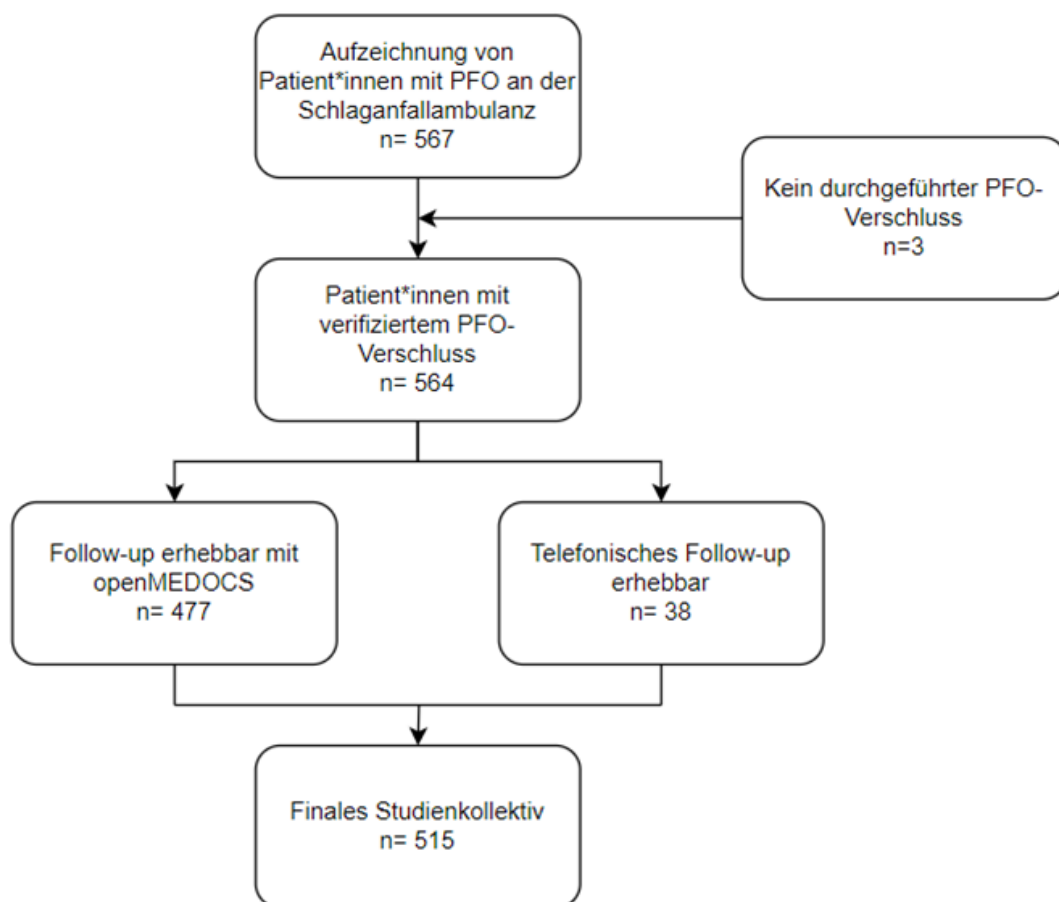


Abbildung 1: Flow-Diagramm zur Selektion des finalen Studienkollektivs

Zur deskriptiven Analyse der Studienkohorte wurden vaskuläre Risikofaktoren, relevante Vorerkrankungen und die eingenommene Dauermedikation erhoben, diese werden in **Tabelle 5** dargestellt. Der mit Abstand häufigste Risikofaktor ist die Hyperlipidämie bei 290 (56,6%) der Patient*innen, gefolgt von arterieller Hypertonie bei 181 (35,1%) der Studienteilnehmer*innen. Bei den relevanten Vorerkrankungen wurden am öftesten ein stattgehabter Schlaganfall bzw. eine TIA erhoben. Hierbei ist zu beachten, dass dieses Ereignis vor dem Indexschlaganfall oder der TIA auftrat. Der Indexschlaganfall bzw. eine TIA ist in der vorliegenden Studie als Einschlusskriterium definiert; - die unter Vorerkrankungen aufgelisteten Ereignisse sind demnach als zusätzliche Events zu werten. Am häufigsten wurden als Dauermedikation Lipidsenker von 199 (38,6%) Personen eingenommen, gefolgt von Antihypertensiva, welche 150 (29,1%) der Patient*innen als Dauermedikation verschrieben bekommen haben. Das am häufigste verwendete Device beim interventionellen PFO-Verschluss war mit 196 (38,1%) der Amplatz Occluder, gefolgt von Cardia Starr mit 120 (23,3%) und Figulla mit 81 (15,7%) implantierten Devices.

Demographie, N (%)	
Männlich	307 (59,6)
Weiblich	208 (40,4)
Alter in Jahren \pm Standardabweichung	47,5 \pm 11,1
Vaskuläre Risikofaktoren, N (%)	
Arterielle Hypertonie	181 (35,1)
Hyperlipidämie	290 (56,3)
Diabetes mellitus	28 (5,4)
Alkoholabusus	7 (1,4)
Nikotinabusus	118 (22,9)
Vorhofflimmerarrhythmie	0 (0,0)
Vorerkrankungen, N (%)	
Migräne	52 (10,1)
Myokardinfarkt	11 (2,1)
Früherer Schlaganfall/TIA	62 (12,0)
Stattgehabte Pulmonalarterienembolie	11 (2,1)

Stattgehabte tiefe Venenthrombose	35 (6,8)
Dauermedikation, N (%)	
Acetylsalicylsäure	12 (2,3)
Clopidogrel	9 (1,7)
Prasugrel/Ticagrelor	0 (0,0)
Vitamin-K-Antagonisten	8 (1,6)
DOAK	1 (0,2)
Heparin	0 (0,0)
Orales Antidiabetikum	19 (3,7)
Antihypertensivum	150 (29,1)
Lipidsenker	199 (38,6)
Atriales Septumaneurysma (ASA)	53 (10,3)
RoPE-Score (Median, min./max.)	6 (2-10)

Tabelle 5: Deskriptive Statistik zu Demographie, vaskulären Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Dauermedikation vor dem Indexschlaganfall, ASA und RoPE-Score

5.1.2 Beschreibung des Indexschlaganfalls

Bei der überwiegenden Mehrheit der eingeschlossenen Patient*innen wurde aufgrund eines ischämischen Schlaganfalles der PFO-Verschluss indiziert (n=506, 98,3%). Nur 9 Patient*innen erlitten eine TIA als Indexevent. Abgesehen von dem PFO lag bei keinem/r Patient*in eine konkurrierende Schlaganfallätiologie vor. Aus der durchgeführten kranialen Bildgebung erfolgte die Erhebung, ob ein Hirninfarkt mit kortikaler oder zerebellärer Beteiligung vorlag. Es wurde bei 280 (54,4%) Patient*innen ein kortikaler oder zerebellärer Infarkt detektiert; - bei 184 (35,9%) Patient*innen wurde eine andere Infarktlokalisierung diagnostiziert. Zu 42 (8,0%) Teilnehmer*innen konnten keine Daten zur Lokalisation des Indexschlaganfalls erhoben werden.

Zur Erhebung der Wahrscheinlichkeit für einen PFO-assoziierten Schlaganfall wurde der RoPE-Score (Risk of Paradoxical Embolism) ermittelt. Der Median des RoPE-Scores

liegt in der aktuellen Studienkohorte bei 6 Punkten (Spannweite: 2-10 Punkte). Die detaillierten Ergebnisse des RoPE-Scores sind in **Abbildung 2** dargestellt.

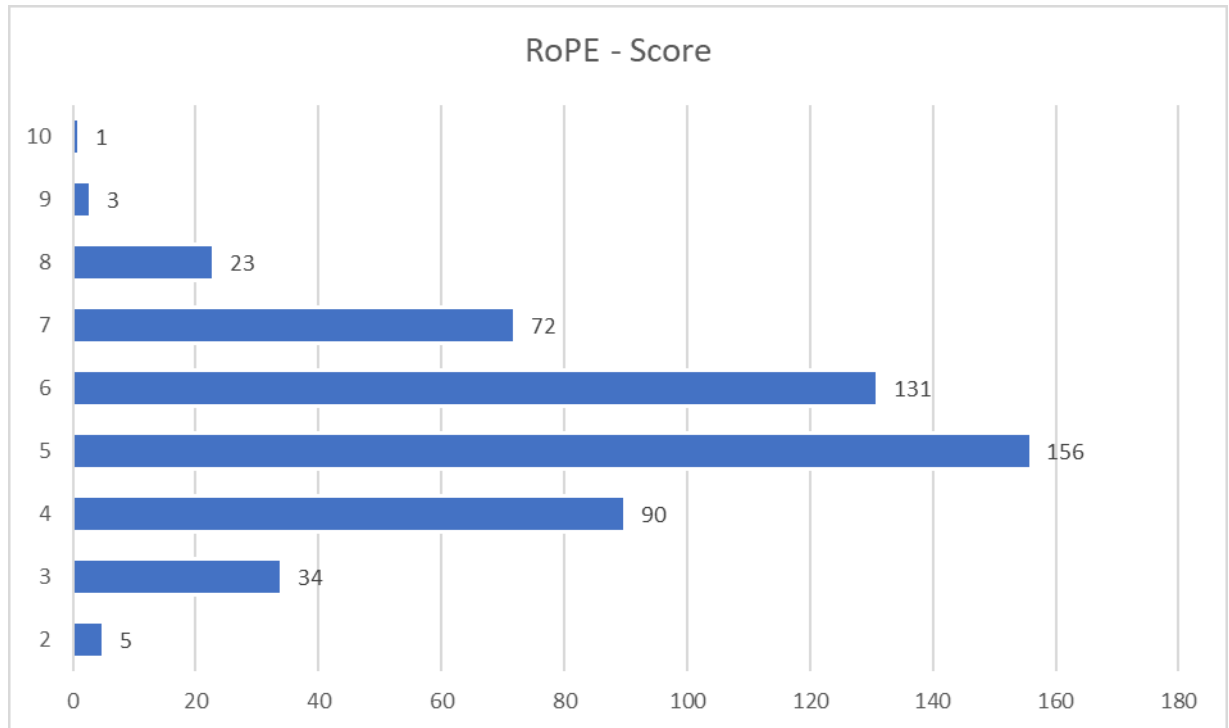


Abbildung 2: RoPE-Score der eingeschlossenen Patient*innen, Anzahl und Prozentanteil der erreichten Punkte

5.1.3 Medikation bei Entlassung

Im Rahmen der Studie wurde die eingenommene Medikation bei Entlassung aus dem Krankenhaus nach dem stattgehabten Schlaganfall bzw. der TIA erhoben, diese wird in **Tabelle 6** aufgelistet. Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied verglichen mit der Medikation, welche von den Studienteilnehmer*innen vor Aufnahme in das Krankenhaus eingenommen wurde. Bei Entlassung wurde am häufigsten Acetylsalicylsäure eingenommen, gefolgt von Lipidsenkern.

Medikation bei Entlassung, N (%)	
Acetylsalicylsäure	449 (87,2)
Clopidogrel	59 (11,5)
Prasugrel/ Ticagrelor	0 (0)
Vitamin-K-Antagonisten	17 (3,3)
DOAK	6 (1,2)
Heparin	49 (9,5)
Orales Antidiabetikum	20 (3,9)
Antihypertensivum	157 (30,5)
Lipidsenker	250 (48,5)

Tabelle 6: Medikation bei Entlassung aus dem Krankenhaus

5.1.4 Komplikationen während des Krankenhausaufenthalts

Es wurden bei allen Patient*innen mögliche Komplikationen, welche durch den PFO-Verschluss während des Krankenhausaufenthalts auftraten, erfasst. Eine detaillierte Auflistung der beobachteten Komplikationen ist in **Tabelle 7** dargestellt.

Komplikation	Erfasste Anzahl, N (%)
Örtliche Blutung	4 (0,8)
Device Embolisation	0
Tamponade	0
Device Thrombose	1 (0,2)
TVT	0
PAE	0
Vorhofflimmerarrhythmie	0
Rezidivschlaganfall	0

Tabelle 7: Komplikationen des PFO-Verschlusses während des Krankenhausaufenthaltes

Die am häufigsten erfasste Komplikationen waren örtliche Blutungen, welche in 4 (0,8%) Fällen beobachtet wurden. Außer einer Device Thrombose, die bei einer (0,2%) der Patient*innen auftrat, wurden keinerlei schwere Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes registriert.

5.1.5 Restshunts nach interventionellem PFO-Verschluss

Nach dem interventionellen PFO-Verschluss wurden sonographische und echokardiographische Kontrollen hinsichtlich eines möglichen Restshunts über das PFO durchgeführt. Diese Kontrollen erfolgten direkt nach dem PFO-Verschluss ($t=0$) und 6 Monate danach ($t=6$). Von den insgesamt 515 Studienteilnehmer*innen wurde bei 168 Patient*innen ein Restshunt in zumindest einer der beiden Untersuchungen an zumindest einem der definierten Untersuchungszeitpunkte festgestellt. Bei 62 Studienteilnehmer*innen wurde an beiden Untersuchungszeitpunkten in zumindest einem der beiden Untersuchungsverfahren ein Restshunt festgestellt. Eine genauere Auflistung der Ergebnisse ist **Tabelle 8** zu entnehmen.

	Zeitpunkt t=0, N (%)	Zeitpunkt t=6, N (%)
Shunt in Echokardiographie	20 (3,9)	19 (3,7)
Kleiner Restshunt	16 (3,1)	17 (3,3)
Moderater Restshunt	1 (0,2)	0 (0,0)
Großer Restshunt	0 (0,0)	0 (0,0)
Restshunt unter Valsalva Manöver	0 (0,0)	2 (0,4)
Shunt in Sonographie	133 (25,8)	70 (13,6)
Spontaner Shunt in Sonographie	80 (15,5)	45 (8,7)
Shunt nur unter Valsalva Manöver	53 (10,3)	25 (4,9)
Shower	0 (0,0)	0 (0,0)
Echokardiographie <u>und</u> Sonographie nicht erhebbar	4 (0,8)	43 (8,3)

Tabelle 8: Restshunts nach interventionellem PFO-Verschluss; t=0: Kontrolle direkt nach dem PFO-Verschluss, t=6: Kontrolle 6 Monate nach dem PFO-Verschluss

Es zeigte sich, dass in der Sonographie im Vergleich zur Echokardiographie sowohl zum Zeitpunkt t=0 als auch zum Zeitpunkt t=6 häufiger ein Restshunt nach PFO-Verschluss detektiert wurde. In der Sonographie wurden zum Zeitpunkt t=0 in den Kategorien Shunt in Sonographie und Shunt nur unter Valsalva Manöver insgesamt 133 (25,8%) positive Untersuchungsergebnisse festgestellt, zum Zeitpunkt t=6 waren es 70 (13,6%). Ein Shower konnte zu keinem der beiden Untersuchungszeitpunkte beobachtet werden. In der Echokardiographie zeigten sich zum Zeitpunkt t=0 20 (3,9%), beim Zeitpunkt t=6 19 (3,7%) Restshunts. Mehrheitlich wurden die Shunts mit 16 (3,1%) bzw. 17 (3,3%) an den beiden Untersuchungszeitpunkten als klein eingestuft, große Restshunts wurden nie beobachtet. Ein Follow-up war jedoch nicht immer erhebbar, bei 43 (8,3%) der Patient*innen wurde zum Zeitpunkt t=6 keine der beiden Untersuchungen mehr durchgeführt.

5.2 Follow-up

Im Rahmen der Studie wurde für alle Studienteilnehmer*innen ein Follow-up erhoben, wobei sich die Dauer der Nachbeobachtungszeit zwischen den einzelnen Fällen unterscheidet. Den Beginn des Follow-ups markiert der interventionelle PFO-Verschluss, welcher bei allen Patient*innen am LKH Universitätsklinikum durchgeführt wurde. Das Ende der individuellen Nachbeobachtungszeit ist Dezember 2021, die kürzeste Follow-up Dauer beträgt 0,4 Jahre, die längste 18,0 Jahre. Für das gesamte Studienkollektiv ergibt sich eine mittlere Follow-up Dauer von $9,6 \pm 5,3$ Jahre. Insgesamt wurden in die vorliegende Studie Nachbeobachtungsdaten von 4944 Patient*innenjahren miteinbezogen. In der untenstehenden **Tabelle 9** sind alle aufgetretenen Rezidivereignisse mit der jeweiligen Auftrittshäufigkeit gelistet. Von den 515 eingeschlossenen Studienteilnehmer*innen erlitten insgesamt 40 Patient*innen ein zuvor definiertes Rezidivereignis im Sinne eines vaskulären ischämischen Events. Als solches wurden ischämische Hirninfarkte, Myokardinfarkte und periphere Embolien gewertet. Die Zeitdauer zwischen dem interventionellen PFO-Verschluss und dem jeweiligen Rezidivevent ist in **Abbildung 3** dargestellt. Es zeigt sich, dass ischämische Schlaganfälle und TIAs als Rezidivevents vermehrt in den ersten 4 Jahren nach dem PFO-Verschluss auftraten. Erhoben wurden auch intrakranielle Blutungen, Pulmonalarterienembolien und tiefe Venenthrombosen. Zusätzlich wurde bei 29 Patient*innen nach dem interventionellen PFO-Verschluss eine Vorhofflimmerarrhythmie diagnostiziert. Es ist zu beachten, dass einige Patient*innen mehrere Rezidivereignisse erlitten haben, weshalb die Anzahl der einzelnen Events die Gesamtzahl an Personen mit einem vaskulären Event übersteigt. Das am häufigsten detektierte Rezidiv stellte der ischämische Schlaganfall mit 26 Fällen dar. Bei 22 Studienteilnehmer*innen trat ein ischämischer Schlaganfall auf, ein Patient erlitt in der Nachbeobachtungszeit insgesamt drei ischämische Hirninfarkte und zwei Patienten erlitten jeweils zwei Schlaganfälle. Zweithäufigstes Rezidivereignis ist die TIA mit einer Fallzahl von 15 Ereignissen.

5.2.1 Charakterisierung der Rezidivschlaganfälle

Für den ischämischen Schlaganfall wurde eine genauere Analyse hinsichtlich der Ätiologie des Rezidivs durchgeführt. Die detaillierte Auflistung kann aus **Tabelle 10** entnommen werden. Hierbei werden alle Schlaganfälle, die in der Follow-up Phase auftraten, gesondert betrachtet, weshalb sich die angegebenen Prozentwerte auf alle 26 Rezidivereignisse beziehen. Für die beiden Schlaganfälle, die im Rahmen des telefonischen Follow-ups erhoben wurden, konnte wie schon bei der Charakterisierung der Infarktlokalisierung keine Auswertung zur Ätiologie gemacht werden. Bei den verbleibenden 24 Fällen zeigte sich die Großgefäßerkrankung, welche 6-mal diagnostiziert wurde, als die häufigste Ätiologie, gefolgt von der Kleingefäßerkrankung in 4 Fällen. Eine kardiale Emboliequelle wurde in 3 Fällen bei diagnostizierter Vorhofflimmerarrhythmie als positiv gewertet. Bei dem unter sonstige klare Infarktetiologie eingeordneten Hirninfarkt bestand bei einer Patientin eine schwere Thrombozythämie.

Bei zwei Ereignissen konnte keine eindeutige Ätiologie gefunden werden, stattdessen trafen mehrere der in **Tabelle 10** gelisteten Ätiologien zu. Andererseits konnten für 11 der insgesamt detektierten 26 Hirninfarkte keine der genannten Ätiologien trotz eingehender Abklärung als zutreffend gewertet werden, diese Ereignisse wurden demnach als kryptogen gewertet.

Ätiologie des Rezidivereignisses N (%)	
Kardiale Emboliequelle	3 (11,6)
Großgefäßerkrankung	6 (23,1)
Kleingefäßerkrankung	4 (15,3)
Assoziation mit maligner Erkrankung	2 (7,7)
Sonstige klare Infarktetiologie	1 (3,9)
Kryptogen	11 (42,9)

Tabelle 10: Ätiologie der detektierten Schlaganfallrezidive

Hinsichtlich der Lokalisation der Rezidivschlaganfälle wiesen von den 26 Ereignissen 15 eine kortikale oder zerebelläre Beteiligung auf. Nach dem rezidivierenden Schlaganfall wurde eine erneute sonographische Kontrolle hinsichtlich eines möglichen Restshunts über das interventionell verschlossene PFO durchgeführt. Insgesamt konnte bei 19 (73,1%) Fällen kein Restshunt festgestellt werden. Bei den übrigen sieben Fällen war

eine Erhebung zu einem eventuellen Restshunt nicht möglich, jedoch zeigten davon nur zwei direkt nach dem PFO-Verschluss einen Restshunt, bei der Kontrolle nach sechs Monaten wurden keinerlei Restshunts mehr festgestellt. Ein unvollständiger PFO-Verschluss mit konsekutivem Shunt konnte somit bei keinem der Schlaganfallrezidive beobachtet werden.

5.3 Subgruppenanalysen

5.3.1 Vaskuläres Event vs. kein vaskuläres Event

Zur genaueren Beschreibung der Studienergebnisse wurden die bereits vorhandenen Analysen um Subgruppenanalysen erweitert, diese sind der **Tabelle 11** zu entnehmen. Dazu erfolgte eine Aufteilung des Studienkollektivs in Gruppen. Als Gruppierungsmerkmal wurde ein stattgehabtes ischämisch- vaskuläres Event während dem Follow-up Zeitraum gewählt. Konkret bedeutet dies, dass alle Patient*innen, die während der individuellen Nachbeobachtungszeit einen ischämischen Hirninfarkt (n=26), eine TIA (n=15), einen Myokardinfarkt (n=6) oder eine periphere Embolie (n=1) erlitten hatten unter der Gruppe mit positivem ischämisch-vaskulären Event zusammengefasst wurden. Diese Gruppe beinhaltet final 40 Personen, da es Patient*innen gibt, auf die mehrere der genannten Ereignisse zutreffen. Alle anderen Studienteilnehmer*innen wurden der Vergleichsgruppe zugeordnet, welche 475 Personen umfasst. In einer weiteren Analyse wurden jene Patient*innen mit vaskulärem Event ohne TIA zu einer Gruppe zusammengefasst, diese beinhaltet 30 Personen. Die Vergleichsgruppe umfasst alle anderen 485 Studienteilnehmer*innen. Zu beachten ist, dass diverse Parameter nicht für alle Patient*innen erhebbbar waren. Deshalb beziehen sich die prozentuellen Angaben bei der Schlaganfalllokalisation (kortikal/ zerebellär) nur auf jene Studienteilnehmer*innen, für die verlässliche Angaben zu den Merkmalen erhoben werden konnten.

Merkmal	Vaskuläres Event während Follow-up, N (%) N=40	Kein vaskuläres Event während Follow-up, N (%) N=475	p-Wert *	Vaskuläres Event (ohne TIA) während Follow-up, N (%) N= 30	p-Wert **
Alter beim PFO-Verschluss in Jahren, Mittelwert (Standardabweichung)	52,4 (6,5)	47,1 (11,3)	<0,001	53,4 (4,7)	0,003
Geschlecht	M: 27 (67,5) W: 13 (32,5)	M: 280 (58,9) W: 195 (41,1)	0,29	M: 22 (73,3) W: 8 (26,7)	0,122
Risikofaktoren bei PFO-Verschluss					
Arterielle Hypertonie	15 (37,5)	166 (35,0)	0,745	12 (40,0)	0,564
Hyperlipidämie	27 (67,5)	263 (55,4)	0,137	21 (70,0)	0,115
Diabetes mellitus	4 (10,0)	24 (5,1)	0,261	4 (13,3)	0,077
Alkoholabusus	2 (5,0)	6 (1,3)	0,434	2 (6,7)	0,060
Nikotinabusus	15 (37,5)	103 (21,7)	0,022	14 (46,7)	0,002
Vorhofflimmerarrhythmie	0 (0,0)	1 (0,2)	0,771	0 (0,0)	1,000
Vorerkrankungen					
Migräne	2 (5,0)	50 (10,5)	0,411	2 (6,7)	0,757
Myokardinfarkt	1 (2,5)	10 (2,1)	0,593	1 (3,3)	0,494
Schlaganfall/TIA	5 (12,5)	57 (12,0)	0,805	5 (12,5)	0,244
Pulmonalarterienembolie	1 (2,5)	10 (2,1)	0,593	1 (3,3)	0,494
Tiefe Venenthrombose	3 (7,5)	32 (6,7)	0,746	2 (6,7)	1,000
Lokalisation Indexschlaganfall⁺					
Kortikale/zerebelläre Beteiligung	23 (62,2)	257 (60,3)	0,845	18 (60,0)	0,854

Medikation nach Entlassung					
Acetylsalicylsäure	33 (82,5)	416 (84,6)	0,356	23 (76,7)	0,095
Clopidogrel	4 (10,0)	55 (11,6)	1,000	4 (13,3)	0,378
Prasugrel/ Ticagrelor	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Vitamin-K-Antagonisten	4 (10,0)	13 (2,7)	0,035	4 (13,3)	0,014
DOAK	0 (0,0)	6 (1,3)	1,000	0 (0,0)	1,000
Heparin	4 (10,0)	45 (9,5)	0,784	4 (13,3)	0,519
Orales Antidiabetikum	2 (5,0)	18 (3,8)	0,663	2 (6,7)	0,337
Antihypertensivum	13 (32,5)	144 (30,3)	0,773	11 (36,7)	0,454
Lipidsenker	26 (65,0)	224 (47,2)	0,030	21 (70,0)	0,022
Residueller Shunt nach PFO-Verschluss					
Restshunt direkt nach PFO-Verschluss	13 (32,5)	133 (28,0)	0,715	9 (30,0)	0,876
Restshunt 6 Monate nach PFO-Verschluss	6 (15,0)	78 (16,4)	0,686	5 (16,7)	0,284
RoPE-Score (Median, min./max.)	5 (3-8)	5 (2-10)	0,491	6 (3-10)	0,091

[†]Schlaganfalllokalisation erhebbbar bei 464 Patient*innen

*Vergleichsgruppen vaskuläres Rezidivevent mit TIA während Follow-up vs. kein vaskuläres Rezidivevent

** Vergleichsgruppen vaskuläres Rezidivevent ohne TIA während Follow-up vs. kein vaskuläres Rezidivevent

Tabelle 11: Subgruppenvergleich vaskuläres Event während dem Follow-up vs. kein vaskuläres Event

Hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt des PFO-Verschlusses zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Vergleichsgruppen. Von den erhobenen Risikofaktoren konnte lediglich für den Nikotinabusus eine signifikante Differenz und damit die Annahme der Alternativhypothese, wonach sich die beiden Gruppen bezüglich ihres Nikotinmissbrauchs unterscheiden, festgestellt werden. Bei den Vorerkrankungen und der Schlaganfalllokalisation bzw. der Schlaganfallätiologie zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Die Analyse der Medikation nach Entlassung aus dem Krankenhaus zeigte signifikante Differenzen zwischen den beiden Vergleichsgruppen bei der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten und Lipidsenkern. Das Vorhandensein eines residuellen Shunts nach

dem interventionellen PFO-Verschluss zeigte ebenfalls keine statistisch aussagekräftigen Unterschiede zwischen Patient*innen mit und ohne vaskulärem Event während dem Follow-up. Die genannten Ergebnisse unterscheiden sich nicht hinsichtlich signifikanter Zusammenhänge mit und ohne Einbeziehung von TIAs zur Gruppe der vaskulären Events.

5.3.2 Ischämischer Hirninfarkt vs. kein Hirninfarkt während Follow-up

Eine gesonderte Subgruppenanalyse wurde für jene Patient*innen, die einen ischämischen Schlaganfall während der Nachbeobachtungszeit erlitten hatten, durchgeführt. Der Gruppe mit ischämischem Hirninfarkt wurden 22 Studienteilnehmer*innen zugeordnet, die Vergleichskohorte umfasste die restlichen 493 Personen. Wie schon bei der obigen Subgruppenanalyse waren für die Merkmale Schlaganfalllokalisation, Kleingefäßerkrankung und Restshunt nicht für alle Patient*innen verwertbare Daten erhebbbar, weshalb sich hier die Gesamtzahl der analysierten Personen verringert.

Merkmal	Ischämischer Schlaganfall während Follow-up N (%) N=22	Kein ischämischer Schlaganfall während Follow-up N (%) N=493	p-Wert
Alter beim PFO-Verschluss in Jahren, Mittelwert (Standardabweichung)	52,9 (5,2)	47,3 (11,2)	<0,001
Geschlecht	M: 17 (77,3) W: 5 (22,7)	M: 290 (58,8) W: 203 (41,2)	0,084
Risikofaktoren bei PFO-Verschluss			
Arterielle Hypertonie	10 (45,5)	171 (34,7)	0,301
Hyperlipidämie	17 (77,3)	273 (55,4)	0,043
Diabetes mellitus	3 (13,6)	25 (5,1)	0,111
Alkoholabusus	1 (4,5)	6 (1,2)	0,265
Nikotinabusus	11 (50,0)	107 (21,7)	0,002
Vorhofflimmerarrhythmie	0 (0,0)	1 (0,2)	1,000
Vorerkrankungen			
Migräne	0 (0,0)	52 (10,5)	0,151
Myokardinfarkt	0 (0,0)	11 (2,2)	1,000
Schlaganfall/TIA	4 (18,2)	58 (11,8)	0,323
Pulmonalarterienembolie	1 (4,5)	10 (2,0)	0,384
Tiefe Venenthrombose	1 (4,5)	34 (6,9)	1,000
Lokalisation Indexschlaganfall⁺			
Kortikale/zerebelläre Beteiligung	13 (61,9)	267 (60,3)	0,852
Medikation nach Entlassung			
Acetylsalicylsäure	17 (77,3)	432 (87,6)	0,183
Clopidogrel	3 (13,6)	56 (11,4)	0,730
Prasugrel/ Ticagrelor	0 (0,0)	0 (0,0)	0
Vitamin-K-Antagonisten	3 (13,6)	14 (0,8)	0,031

DOAK	0 (0,0)	6 (1,2)	1,000
Heparin	4 (18,2)	45 (9,1)	0,147
Orales Antidiabetikum	1 (4,5)	19 (3,9)	0,589
Antihypertensivum	9 (40,9)	148 (30,0)	0,278
Lipidsenker	16 (72,7)	234 (47,5)	0,020
Residueller Shunt nach PFO Verschluss			
Restshunt direkt nach PFO-Verschluss	6 (27,2)	140 (29,5)	0,905
Restshunt 6 Monate nach PFO-Verschluss	2 (9,1)	82 (17,3)	0,183
RoPE-Score (Median, min./max.)	6 (3-8)	5 (2-10)	0,427

⁺ Schlaganfalllokalisation erhebbar bei 464 Patient*innen

Tabelle 12: Subgruppenvergleich ischämischer Schlaganfall während Follow-up vs. kein ischämischer Schlaganfall

Ident zur Subgruppenanalyse mit ischämisch- vaskulären Events zeigte auch die in **Tabelle 12** dargestellte Analyse mit ischämischen Hirninfarkten signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen bei den Merkmalen *Alter zum Zeitpunkt des PFO-Verschlusses* und *Nikotinabusus*. Jedoch präsentierte sich in diesem Vergleich die *Hyperlipidämie* als zusätzlicher signifikanter Risikofaktor. Die erhobenen Vorerkrankungen und die Schlaganfalllokalisation brachten keine signifikanten Ergebnisse. Die Medikation nach Entlassung aus dem Krankenhaus lieferte wie bei dem zuvor durchgeführten Subgruppenvergleich signifikante Resultate für Vitamin-K-Antagonisten und Lipidsenker.

5.3.3 Vorhofflimmerarrhythmie während Follow-up

Im Rahmen der Nachbeobachtungszeit der vorliegenden Studie wurde bei 29 (5,6%) der Patient*innen eine Vorhofflimmerarrhythmie diagnostiziert. Für jene Studienteilnehmer*innen wurde die Zeitdauer zwischen dem PFO-Verschluss und dem erstmaligen Auftreten der Vorhofflimmerarrhythmie erhoben. **Abbildung 4** illustriert die Anzahl der erhobenen Fälle mit Vorhofflimmerarrhythmie in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des PFO-Verschlusses. Es zeigt sich, dass die überwiegende Mehrheit mit 19 Arrhythmieereignissen erst über 12 Monate nach dem PFO-Verschluss auftraten, nur bei fünf Patient*innen erfolgte die Diagnosestellung innerhalb der ersten sechs Monate.

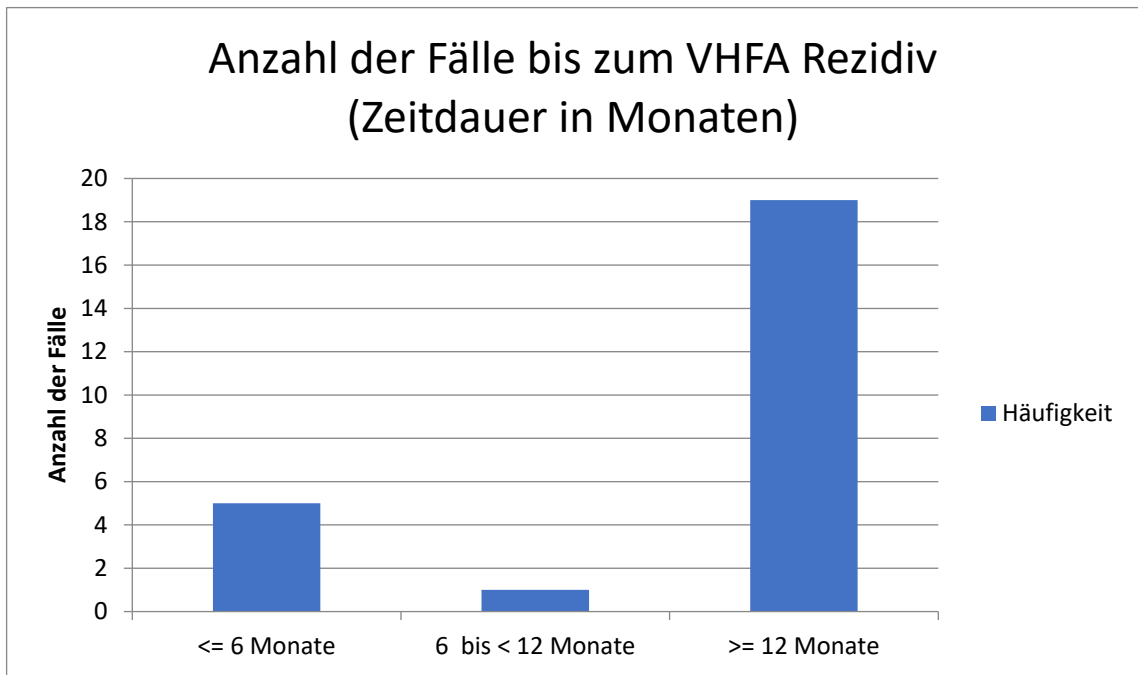


Abbildung 4: Zeitdauer zwischen PFO-Verschluss und Auftreten der Vorhofflimmerarrhythmie

6 Diskussion

6.1 Interpretation der Ergebnisse

In dieser Arbeit über Prognose und Charakterisierung von Schlaganfallpatient*innen nach Verschluss eines persistierenden Foramen ovale wurden insgesamt 515 Patient*innen eingeschlossen und über einen mittleren Zeitraum von $9,6 \pm 5,3$ Jahren nachbeobachtet. Bei 22 Patient*innen (4,3%) trat während des Follow-ups ein rezidivierender ischämischer Schlaganfall auf, insgesamt wurden 26 Ereignisse erfasst. Unsere Studie konnte sowohl für das Auftreten eines rezidivierenden vaskulären Events als auch für einen ischämischen Hirninfarkt einen signifikanten Zusammenhang mit einem bestehenden Nikotinabusus zeigen. Eine bestehende Hyperlipidämie stellte sich als weiterer signifikanter Risikofaktor heraus.

Die bisher publizierten großen randomisierten Studien haben allesamt das Outcome von einem interventionellen PFO-Verschluss mit medikamentöser Therapie verglichen. Die Rate an ischämischen Hirninfarkten in der Gruppe mit interventionellem PFO-Verschluss während der Nachbeobachtungszeit lag zwischen 0,5% bis 2,9%. Es wurden eine streng definierte Patient*innenpopulation ausgewählt und ausschließlich volljährige Patient*innen bis maximal 60 Jahre eingeschlossen. Die längste Nachbeobachtungszeit dieser Studien lag bei durchschnittlich 5,4 Jahren in der CLOSE Studie, die anderen Arbeiten hatten ein deutlich kürzeres Follow-up.^{9,10,17,19,126} Durch das strenge Studiendesign sollten jene Patient*innen selektiert werden, bei denen der Indexschlaganfall mit großer Wahrscheinlichkeit durch das PFO verursacht wurde:- somit wurden Patient*innen mit unkontrollierten vaskulären Risikofaktoren ausgeschlossen.¹⁰ Eine Analyse hinsichtlich bestehenden Risikofaktoren bzw. der eingenommenen Medikation und möglichen Zusammenhängen mit dem Auftreten von Rezidivereignissen wurde nicht durchgeführt. Die genannten Faktoren des Studiendesigns könnten zusammen mit dem deutlich längeren Follow-up unserer Studie die höhere Rezidivrate für ischämische Schlaganfälle in unserer Kohorte erklären.

Daten zum Langzeitoutcome von Patient*innen nach PFO-Verschluss in Real-World Kohorten sind rar. In einer retrospektiven Arbeit untersuchten Wintzer-Wehekind et al. die Prognose nach interventionellem PFO-Verschluss über einen im Median 12-jährigen Follow-up Zeitraum. Die grundlegenden Charakteristika der Studienteilnehmer*innen

hinsichtlich Alter, klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und RoPE-Score sind denen unserer Studie ähnlich, jedoch wurden 32% der Patient*innen aufgrund einer TIA als Indexevent eingeschlossen. In unserer Studie lag der Anteil der TIAs nur bei 1,8%. Das Studienkollektiv umfasste nur 201 Patient*innen und ist damit deutlich kleiner als jenes unserer Arbeit. Nach dem mittleren Follow-up von 12 Jahren wurde von Wintzer-Wehekind et al. eine Rezidivrate von 1% (0,08 pro 100 Patient*innenjahren) für Schlaganfälle beobachtet, jene für TIAs lag bei 2,9% (0,26 pro 100 Patient*innenjahren).¹⁶ Unsere Studie ergab mit 2,9% dieselbe Rate an TIAs, die detektierten Schlaganfälle sind mit einer Eventrate von 5,0% in unserer Studie aber deutlich häufiger aufgetreten. Vaskuläre Risikofaktoren der Studienteilnehmer*innen wurden wie in unserer Studie erhoben, es konnte jedoch für keinen der untersuchten Parameter ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Der Umstand, dass in unserer Arbeit mehr Rezidivschlaganfälle erfasst wurden, kann zunächst durch die deutlich häufiger bestehenden klassischen vaskulären Risikofaktoren in unserer Kohorte erklärt werden. Ein signifikanter Zusammenhang konnte in unserer Arbeit zwischen dem Rauchstatus der Studienteilnehmer*innen und dem häufigeren Auftreten von vaskulären Events ($p=0,022$) und ischämischen Hirninfarkten ($p=0,002$) während der Nachbeobachtungszeit beobachtet werden. Arbeiten wie jene von Mirzada et al. konnten ebenfalls eine Assoziation zwischen einem erhöhten Risiko für rezidivierende Schlaganfälle und TIAs und dem aktuellen Nikotinabusus feststellen.¹³² Diese Erkenntnis wurde auch im Rahmen der großen INTERSTROKE Studie gewonnen, welche ein generell erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle in Abhängigkeit von der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten identifizieren konnte.⁸⁹ Eine bestehende Hyperlipidämie als vaskulärer Risikofaktor zeigte in unserem Studienkollektiv ebenfalls eine Assoziation mit dem Auftreten von rezidivierenden ischämischen Schlaganfällen ($p=0,043$).

Im Unterschied zu unserer Studie wurden in jener von Wintzer-Wehekind et al. deutlich mehr Patient*innen nach stattgehabter TIA als Indexevent eingeschlossen. Es existieren jedoch Daten, dass TIAs unklarer Ätiologie seltener mit Rezidivevents assoziiert sind. Patient*innen mit TIAs werden aufgrund fehlender objektiver Biomarker zur Diagnostik und einer überlappenden Symptomatik mit Migräne und anderen häufigen Erkrankungen häufig generell von randomisierten Studien ausgeschlossen.

Eine weitere Erklärung für die größere Anzahl an beobachteten Rezidivevents in unserer Studie liefert das sehr genaue Follow-up. Durch die Kombination von Informationen aus

dem Krankenhausinformationssystem openMEDOCS, der elektronischen Gesundheitsakte ELGA und einer telefonischen Kontaktaufnahme in ausgewählten Fällen konnte eine sehr präzise Erhebung von Follow-up Daten sichergestellt werden.

Bei 53 Patient*innen unserer Studienkohorte wurde ein PFO und ASA diagnostiziert. Wahl et al. und Seeger et al. konnten keinen Unterschied zwischen dem klinischen Outcome von Patient*innen nach interventionellem PFO-Verschluss mit zusätzlichem ASA und ohne ASA feststellen.^{134,137} Auch in unserer Studie konnte kein Zusammenhang zwischen einem ASA und den untersuchten Rezidivereignissen aufgezeigt werden.

Im Rahmen des Follow-ups wurden in unserer Studie insgesamt 29 Fälle von Vorhofflimmerarrhythmien beobachtet. Die randomisierten Studien CLOSURE 1, GORE-REDUCE, CLOSE und PC-Trial stellten ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmerarrhythmien als mögliche Komplikation des interventionellen PFO-Verschlusses fest.^{9,10,17,19} Die RESPECT Studie konnte hingegen keine Unterschiede der Inzidenzen für Vorhofflimmerarrhythmien zwischen alleiniger medikamentöser Therapie und einem interventionellen PFO-Verschluss feststellen.¹²⁶ Bei der Betrachtung der Vorhofflimmerarrhythmie als Komplikation ist die zeitliche Einordnung zum PFO-Verschluss von großer Bedeutung. In unserer Studie trat eine Vorhofflimmerarrhythmie nur bei 5 (1,0%) der Patient*innen in einem Zeitraum vom maximal 6 Monaten nach dem interventionellen PFO-Verschluss auf. Somit ist die Rate als gering anzusehen, die restlichen detektierten Fälle an Vorhofflimmerarrhythmien sind aufgrund der zeitlichen Distanz zum PFO-Verschluss wahrscheinlich eher durch andere Ursachen bedingt. Bei keinem/r Patient*in mit diagnostizierter Vorhofflimmerarrhythmie innerhalb der ersten 6 Monate nach PFO-Verschluss wurde ein Rezidivschlaganfall beobachtet. Die Rate an Rezidivschlaganfällen, bei denen generell eine Assoziation mit Vorhofflimmerarrhythmien hergestellt werden konnte, ist mit 3 (0,6%) Hirninfarkten ebenfalls als gering einzustufen.

Insgesamt sind die durch den PFO-Verschluss verursachten Komplikationen während des Krankenhausaufenthalts in unserer Studie als selten anzusehen. Außer 4 (0,8%) örtliche Blutungen und 1 (0,2%) Device Thrombose wurden keinerlei Komplikationen beobachtet. Die Vergleichsstudien RESPECT, PC-Trial, CLOSE, CLOSURE 1 und jene Arbeit von Wintzer-Wehekind et al. konnten ebenfalls nur geringe Raten an Komplikationen, die durch den interventionellen PFO-Verschluss verursacht wurden, feststellen.^{9,16,17,19,126}

Unsere Studie konnte sowohl für rezidivierende vaskuläre Events als auch für ischämische Schlaganfälle keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Vorliegen eines Restshunts nach PFO-Verschluss feststellen. Bei allen Patient*innen mit einem rezidivierenden ischämischen Schlaganfall konnte in keinem der Fälle bei den echokardiographischen Untersuchungen nach dem Hirninfarkt ein Restshunt über das PFO festgestellt werden. Diese Erkenntnisse wurden auch in mehreren anderen Arbeiten getroffen, die Prävalenz eines Restshunts wird von Hammerstingl et al. selbst nach 2 Jahren noch mit 13% angegeben.^{133,135}. Echokardiographisch wurden in unserer Studie unmittelbar nach dem interventionellen PFO-Verschluss 20 (3.9%) Restshunts festgestellt. Die überwiegende Mehrheit der detektierten Shunts wurde als klein eingestuft, nur ein (0,2%) Restshunt wurde als moderat gewertet. Das Risiko für eine paradoxe Embolie ist bei kleinerem Shunt als geringer anzusehen, weshalb auch bei einem vorliegenden residuellen Shunt wahrscheinlich keine Assoziation mit einem Rezidivevent vorhanden ist.

Verglichen mit dem Großteil der aktuell existierenden Studien ist die lange Follow-up Dauer unserer Studie positiv hervorzuheben, welche insgesamt 4944 Patient*innenjahre miteinbezieht. Des Weiteren handelt es sich bei den in unserer Studie eingeschlossenen Patient*innen um eine klinische Routinpopulation, ein Ausschluss nur aufgrund des Alters oder der vaskulären Risikofaktoren wie in den zuvor erwähnten randomisierten Studien wurde nicht durchgeführt. Um zu gewährleisten, dass die Indexevents auf keine andere definitive Schlaganfallätiologie zurückzuführen sind, wurden die ischämischen Schlaganfälle auf mögliche andere Ursachen untersucht.

Eine weitere Stärke unserer Studie sind die in der Nachbeobachtungszeit durchgeführten Kontrollen auf das Vorliegen eines Restshunts mittels TEE und Sonographie.

In den erwähnten randomisiert-kontrollierten Trials RESPECT, PC-Trial, CLOSE und GORE-REDUCE wurde nicht näher auf die Ursachen der rezidivierenden Schlaganfälle eingegangen. CLOSURE 1 beschreibt eine klare Schlaganfallursache für 20 der 23 aufgetretenen TIAs bzw. ischämischen Schlaganfälle gefunden zu haben. Wintzer-Wehekind et al. führen die beiden beobachteten Hirninfarkte auf eine atherothrombotische Erkrankung und eine arterielle Dissektion zurück. In unserer Studie mit einer längeren Nachbeobachtungszeit bzw. einem größeren Patient*innenkollektiv wurden die Rezidivschlaganfälle genauer hinsichtlich ihrer Ätiologie untersucht. Eine Makroangiopathie wurde bei 6

(23,1%), mikroangiopathische Veränderungen bei 4 (15,3%) Patient*innen als Schlaganfallursache festgestellt. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der adäquaten Einstellung von vaskulären Risikofaktoren auch bei Patient*innen mit wahrscheinlich PFO-assoziiertem erstmaligem Hirninfarkt.

6.2 Limitationen

Die vorliegende retrospektive Studie weist einige Limitationen auf, welche für die Einordnung und Interpretation der Ergebnisse von großer Bedeutung sind.

Zunächst ist das retrospektive Design der Studie als limitierender Faktor zu nennen, durch die retrospektive Auswertung der klinischen Dokumentationen ist keine vollständige Erhebung von diversen Risikofaktoren und Vorerkrankungen möglich, da diese nicht in allen Arztbriefen vermerkt sind. Außerdem konnte nur auf Befunde aller öffentlichen steirischen Krankenhäuser zugegriffen werden, bei jenen Patient*innen, die aufgrund der Nähe zu ihrem Wohnort normalerweise in Krankenhäuser anderer Bundesländer behandelt wurden, konnten keine weiteren Informationen objektiv erhoben werden. Bei diesen Patient*innen (n=38) ist zu beachten, dass im Rahmen des telefonischen Follow-ups erhobene Informationen verloren bzw. falsch interpretiert worden sein könnten.

Weiters handelt es sich bei unserer Studie um eine Single-Center Studie, da hier nur wenige Untersucher beteiligt sind, könnte es beispielsweise beim PFO-Verschluss oder den Nachkontrollen hinsichtlich eines Restshunts zu verfälschten Ergebnissen gekommen sein.

Die vorliegende Arbeit schließt nur Patient*innen mit einem stattgehabten interventionellen PFO-Verschluss ein. Eine Vergleichsgruppe, die Patient*innen ohne PFO-Verschluss mit alleiniger medikamentöser Sekundärprophylaxe einschließt, fehlt. Somit können keine Aussagen oder Vergleiche über Rezidivevents und speziell durch den PFO-Verschluss aufgetretene Komplikationen getroffen werden, da keine alternative Behandlungsform in die Studie miteinbezogen wurde.

6.3 Schlussfolgerungen

Die Wahrscheinlichkeit für Rezidivevents nach ischämischen Schlaganfällen und PFO-Verschluss ist moderat. Peri- und postinterventionelle Komplikationen wie eine Vorhofflimmerarrhythmie sind selten und waren in unserer Kohorte nicht mit einem schlechteren (Langzeit)-Outcome assoziiert. Rezidivierende ischämische Schlaganfälle werden häufig durch typische Schlaganfallpathomechanismen im Kontext klassischer vaskulärer Risikofaktoren ausgelöst. Deshalb ist auch nach einem vermuteten PFO-assoziierten Schlaganfall die Kontrolle vaskulärer Routineparameter für die Rezidivprophylaxe essenziell.

7 Literaturverzeichnis

1. Wahl A, Jüni P, Mono M L, Kalesan B, Praz F, Geister L et al. Long-term propensity score-matched comparison of percutaneous closure of patent foramen ovale with medical treatment after paradoxical embolism. *Stroke* 2012; 125: 803–812.
2. Timsit S. Stroke at the beginning of the XXIst century. *Presse medicale* 2016; 45: e389–e390.
3. Feigin V L, Lawes C M M, Bennett D A, Anderson C S. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *The Lancet Neurology* 2003; 2: 43–53.
4. Sacco R L, Kasner S E, Broderick J P, Caplan L R, Connors J J B, Culebras A et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2064–2089.
5. Hitzl W, Trinkla E, Seyfang L, Mutzenbach S, Stadler K, Pikija S et al. Projected Numbers of Ischemic Strokes Recorded in the Austrian Stroke-Unit Registry from 2012 to 2075. *Journal of Clinical Neurology* 2016; 12: 441–445.
6. Natteru P, Mohebbi M R, George P, Wisco D, Gebel J, Newey C R. Variables That Best Differentiate In-Patient Acute Stroke from Stroke-Mimics with Acute Neurological Deficits. *Stroke Research and Treatment* 2016; 2016: 1–6.
7. Khairy P, O'Donnell C P, Landzberg M J. Transcatheter Closure versus Medical Therapy of Patent ForamenOvale and Presumed Paradoxical Thromboemboli: A Systematic Review. *Annals of Interne Medicine* 2003; 139: 753–761.
8. Mas J L, Arquizan C, Lamy C, Zuber M Cabanes L, Derumeaux G et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345: 1740–1746.
9. Meier B, Kalesan B, Mattle H P, Khattab A A, Hildick-Smith D, Dudek Det al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism. *The New England Journal of Medicine* 2013; 368: 1083–1091.
10. Søndergaard L, Kasner S E, Rhodes J F, Andersen G, Iversen H K, Nielsen-Kudsk J E et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *The New England Journal of Medicine* 2017; 377: 1033–1042.
11. Kent D M, Ruthazer R, Weimar C, Mas J L, Serena J, Homma S et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013; 81: 619–625.

12. Fisher D C, Fisher E A, Budd J H, Rosen S E, Goldman M E. The incidence of patent foramen ovale in 1,000 consecutive patients. A contrast transesophageal echocardiography study. *Chest* 1995; 107: 1504–1509.
13. Steiner M M, Di Tullio M R, Rundek T, Gan R, Chen X, Liguori C et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 944–948.
14. Hart R G, Diener H C, Coutts S B, Easton J D, Granger C B, O'Donnell M J et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *The Lancet Neurology* 2014; 13: 429–438.
15. Peña J, Kizer J R. Management of the stroke patient with patent foramen ovale: new insights and persistent questions in the wake of recent randomized trials. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15: 338.
16. Wintzer-Wehekind J, Alperi A, Houde C, Côté J M, Asmarats L, Côté M et al. Long-Term Follow-Up After Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 278–287.
17. Furlan A J, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Harold A, Albers G W et al. Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. *The New England Journal of Medicine* 2012; 366: 991–999.
18. Khoshnam S E, Winlow W, Farzaneh M, Farbood Y, Farbood H F. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurol Sci* 2017; 38: 1167–1186.
19. Mas J L, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *The New England Journal of Medicine* 2017; 377: 1011–1021.
20. Ntaios G, Papavasileiou V, Sagrais D, Makaritsis K, Vemmos K, Steiner T et al. Closure of Patent Foramen Ovale Versus Medical Therapy in Patients With Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2018; 49: 412–418.
21. Shah R, Nayyar M, Jovin I S, Rashid A, Bondy B R, Fan T H M et al. Device Closure Versus Medical Therapy Alone for Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Stroke. *Annals of Internal Medicine* 2018; 168: 335–342.
22. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse medicale* 2016; 45: 391–398.
23. Wallac E J C, Liberman A L. Diagnostic Challenges in Outpatient Stroke: Stroke Chameleons and Atypical Stroke Syndromes. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021; 17: 1469–1480.

24. Boehme A K, Esenwa C, Mitchell S V. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 2017; 120: 472–495.
25. Budincevic H, Tiu C, Bereczki D, Körv J, Tsiskaridze A, Niederkorn K et al. Management of ischemic stroke in Central and Eastern Europe. *International Journal of Stroke* 2015; 10 Suppl A100: 125–127.
26. Statistik Austria. Sterbefälle nach den häufigsten Todesursachengruppen, Geschlecht und Alter 2021; 2021.
27. Astrup J, Siesjo B K, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723–725.
28. Hufschmidt A, Lücking C H, Rauer S, Glocker F X (ed). *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis.* 8., unveränderte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2020.
29. Baron J C. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 193–201.
30. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh M N. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 319–329.
31. Goldstein L B, Adams R, Alberts M L, Appel L J, Brass L M, Bushnell C D et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke. *Stroke* 2006; 37: 1583–1633.
32. Wolf P A, D'Agostino R B, O'Neal M A, Sytkowski, P, Kase C S, Belanger A J et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke* 1992; 23: 1551–1555.
33. Sacco R L, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman D E, Shea S et al. Stroke Incidence among White, Black, and Hispanic Residents of an Urban Community: The Northern Manhattan Stroke Study. *American Journal of Epidemiology* 1998; 147: 259–268.
34. Lynch G F, Gorelick P B. Stroke in African Americans. *Neurol Clin* 2000; 18: 273–290.
35. Brass L M, Isaacsohn J L, Merikangas K R, Robinette C D. A study of twins and stroke. *Stroke* 1992; 23: 221–223.
36. Hassan A, Markus H S. Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 2000; 123: 1784–1812.
37. Aggeli, C. Polytarchou K, Dimitroglou, Y, Patsourakos D, Delicou S, Vassilopoulou S et al. Stroke and presence of patent foramen ovale in sickle cell disease. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 52: 889–897.
38. Piel F B, Steinberg M H, Rees D C. Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine* 2017; 376: 1561–1573.
39. Meschia J F, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun L T, Bravata D M, Chaturvedi S et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals

- from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 3754–3832.
40. Dalla Pozza R, Oberhoffer-Fritz R, Wühl E, Bönner G, Kaestner M, Hager A. Arterielle Hypertonie: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler, Sk2 Leitlinie, https://www.dgpk.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Arterielle_Hypertonie-LL-Dallapozza-nach_Konsentierung_final_11072022.pdf.
 41. Iso H, Jacobs D R, Wentworth D, Neaton J D, Cohen J D. Serum Cholesterol Levels and Six-Year Mortality from Stroke in 350,977 Men Screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *New England Journal of Medicine* 1989; 320: 904–910.
 42. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul P J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2902–2909.
 43. Baigent C, Keech A, Kearney P M, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
 44. Banerjee C, Moon Y P, Paik M C, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira J R et al. Duration of Diabetes and Risk of Ischemic Stroke: The Northern Manhattan Study. *Stroke* 2012; 43: 1212–1217.
 45. Sui X, Lavie C J, Hooker S P, Lee D C, Colabianchi N, Lee C D et al. A prospective study of fasting plasma glucose and risk of stroke in asymptomatic men. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 1042–1049.
 46. Van Dieren S, Beulens J, Van der Schouw Y, Grobbee D E, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17 Suppl 1: 3-8.
 47. Kannel W B, Benjamin E J. Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Medical Clinics of North America* 2008; 92: 17–40.
 48. Wolf P A, Abbott R D, Kannel W B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
 49. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *British Medical Journal* 1989; 298: 789–794.
 50. Wolf P A, D'Agostino R B, Kannel W, Bonita R, Belanger A J. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Stroke: The Framingham Study. *JAMA* 1988; 259: 1025–1029.

51. Xu G, Liu X, Wu W, Zhang R, Yin Q. Recurrence after Ischemic Stroke in Chinese Patients: Impact of Uncontrolled Modifiable Risk Factors. *Cerebrovascular diseases* 2007; 23: 117–120.
52. Edjoc R K, Reid R D, Sharma M, Fang J. Registry of the Canadian Stroke Network. The Prognostic Effect of Cigarette Smoking on Stroke Severity, Disability, Length of Stay in Hospital, and Mortality in a Cohort with Cerebrovascular Disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2013; 22: e446–e454.
53. Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 219–230.
54. Spence J D. Nutrition and Risk of Stroke. *Nutrients* 2019; 11: 647.
55. Renaud S, De Lorgeril M, Delaye J, Guidollet J, Jacquard F, Mamelle N et al. Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1360–1367.
56. Román G C, Jackson R E, Gadhia R, Román A N, Reis J. Mediterranean diet: The role of long-chain ω -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Revue Neurologique* 2019; 175: 724–741.
57. Moulin S, Leys D. Stroke mimics and chameleons. *Curr Opin Neurol* 2019; 32: 54–59.
58. Nor A M, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw S J, Dyker A G et al. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *The Lancet Neurology* 2005; 4: 727–734.
59. Zweifler R M. Initial Assessment and Triage of the Stroke Patient. *Prog Cardiovasc Dis* 2017; 59: 527–533.
60. Tao W D, Liu W, Fisher M, Wang D R, Li J, Furie K L et al. Posterior versus anterior circulation infarction: how different are the neurological deficits? *Stroke* 2012; 43: 2060–2065.
61. Fernandes P M, Whiteley W N, Hart S R, Al-Shahi Salman R. Strokes: mimics and chameleons. *Practical Neurology* 2013; 13: 21–28.
62. Dupre C M, Libman R, Dupre S I, Katz J M, Rybinnik I, Kwiatkowski T. Stroke chameleons. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 374–378.
63. Venkat A, Cappelen-Smith C, Askar S, Thomas P R, Bhaskar S, McDougall A J et al. Factors Associated with Stroke Misdiagnosis in the Emergency Department: A Retrospective Case-Control Study. *Neuroepidemiology* 2018; 51: 123–127.

64. Richoz B, Hugli O, Dami F, Carron P N, Faouzi M, Michel P. Acute stroke chameleons in a university hospital. *Neurology* 2015; 85: 505.
65. Madsen T E, Khoury J, Cadena R, Adeoye O, Alwell K A, Moomaw C J et al. Potentially Missed Diagnosis of Ischemic Stroke in the Emergency Department in the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 1128–1135.
66. Arch A E, Weisman D C, Coca S, Nystrom K V, Wira C R, Schindler J L. Missed Ischemic Stroke Diagnosis in the Emergency Department by Emergency Medicine and Neurology Services. *Stroke* 2016; 47: 668–673.
67. Hurford R, Sekhar A, Hughes T A T, Muir K W. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Practical Neurology* 2020; 20: 306–318.
68. Kwah L K, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *Journal of Physiotherapy* 2014; 60: 61.
69. Powers W J, Rabinstein A A, Ackerson T A, Opeolu M, Bambakidis N C, Becker K et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: e344–e418.
70. Kasner S E. Clinical interpretation and use of stroke scales. *The Lancet Neurology* 2006; 5: 603–612.
71. Peisker T, Koznar B, Stetkarova I, Widimsky P. Acute stroke therapy: A review. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2017; 27: 59–66.
72. Chalela J A, Kidwell C S, Nentwich L M, Luby M, Butman J A, Demchuck A M et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369: 293–298.
73. Vilela P, Rowley H A. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *Eur J Radiol* 2017; 96: 162–172.
74. Feske S K. Ischemic Stroke. *The American Journal of Medicine* 2021; 134: 1457–1464.
75. Turc G, Isabel C, Calvet D. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2014; 95: 1129–1133.
76. Berkhemer O A, Puck F S S, Brunner D, Van den Berg L A, Lingsma H F, Yoo A J et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 2014; 372: 11–20.

77. Campbell B C V, Mitchell P J, Kleinig T J, Dewey H M, Churilov L, Yassi N et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *The New England Journal of Medicine* 2015; 372: 1009–1018.
78. Turk A S, Siddiqui A, Fifi J T, De Leacy R A, Fiorella D J, Gu E et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet* 2019; 393: 998–1008.
79. Lapergue B, Blanc R, Costalat V, Desal H, Saleme S, Spelle L et al. Effect of Thrombectomy With Combined Contact Aspiration and Stent Retriever vs Stent Retriever Alone on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326: 1158–1169.
80. Hong K S, Ko S B, Lee J S, Yu K H, Rha J H. Endovascular Recanalization Therapy in Acute Ischemic Stroke: Updated Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Stroke* 2015; 17: 268–281.
81. Saini V, Guada L, Yavagal D R. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology* 2021; 97: 6-16.
82. Langhorne P, Ramachandra S. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4: 1-116.
83. Barthels D, Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 2020; 1866: 165260.
84. Litak J, Mazurek M, Kulesza B, Szmygin P, Litak J, Kamieniak P, Grochowski C. Cerebral Small Vessel Disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1–20.
85. Esenwa C, Gutierrez J. Secondary stroke prevention: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 437–450.
86. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71.
87. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
88. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021; 397: 1625–1636.

89. O'Donnell M J, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin S L, Rao-Melacini P et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112–123.
90. Amarenco P, Kim J S, Labreuche J, Charles H, Giroud M, Lee B C et al. Benefit of Targeting a LDL (Low-Density Lipoprotein) Cholesterol <70 mg/dL During 5 Years After Ischemic Stroke. *Stroke* 2020; 51: 1231–1239.
91. Camm A J, Lip G Y H, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser S H et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2012; 10: 1385–1413.
92. Di Tullio M R, Russo C, Jin Z, Sacco R L, Mohr J P, Homma S. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation* 2009; 119: 2376–2382.
93. Ibeh C, Elkind M S V. Stroke Prevention After Cryptogenic Stroke. *Curr Cardiol Rep* 2021; 23: 174.
94. Ratajczak-Tretel B, Lambert A T, Johansen H, Halvorsen B, Bjerkeli V, Russell D et al. Atrial fibrillation in cryptogenic stroke and transient ischaemic attack – The Nordic Atrial Fibrillation and Stroke (NOR-FIB) Study: Rationale and design. *European Stroke Journal* 2019; 4: 172–180.
95. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation. *Circulation Research* 2014; 114: 1453–1468.
96. Thijs V N, Brachmann J, Morillo C A, Passman R S, Sanna T, Bernstein R A et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke. *Neurology* 2016; 86: 261.
97. Svennberg E, Henriksson P, Engdahl J, Hijazi Z, Al-Khalili F, Friberg L et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide in systematic screening for atrial fibrillation. *Heart* 2017; 103: 1271–1277.
98. Geiger M A, Flumignan R L G, Sobreira M L, Avelar W M, Fingerhut C, Stein S et al. Carotid Plaque Composition and the Importance of Non-Invasive in Imaging Stroke Prevention. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 885483.
99. Saba L, Saam T, Jäger H R, Yuan C, Hatsukami T S, Saloner D et al. Imaging biomarkers of vulnerable carotid plaques for stroke risk prediction and their potential clinical implications. *The Lancet Neurology* 2019; 18: 559–572.
100. Kheiwa A, Hari P, Madabhushi P, Varadarajan P. Patent foramen ovale and atrial septal defect. *Echocardiography* 2020; 37: 2172–2184.

101. Teshome M K, Najib K, Nwagbara C C, Akinseye O A, Ibebuogu U N. Patent Foramen Ovale: A Comprehensive Review. *Curr Probl Cardiol* 2020; 45: 1–14.
102. Homma S, Messé S R, Rundek T, Sun Y P, Franke J, Davidson K et al. Patent foramen ovale. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 1–16.
103. Hampton T, Alsaleem M, Murphy-Lavoie H M. *Patent Foramen Ovale*. Treasure Island (FL), 2022.
104. Overell J R, Bone I, Lees K R. Interatrial septal abnormalities and stroke. *Neurology* 2000; 55: 1172.
105. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357: 2262–2268.
106. Cho K K, Khanna S, Lo P, Cheng D, Roy D. Persistent pathology of the patent foramen ovale: a review of the literature. *Med J Aust* 2021; 215: 89–93.
107. Turc G, Lee J Y, Brochet E, Kim J S, Song J K, Mas J L. Atrial Septal Aneurysm, Shunt Size, and Recurrent Stroke Risk in Patients With Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2312–2320.
108. Wilmshurst P T, Nightingale S, Walsh K P, Morrison W L. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000; 356: 1648–1651.
109. Schwedt T J, Dodick D W. Patent Foramen Ovale and Migraine—Bringing Closure to the Subject. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2006; 46: 663–671.
110. Abdelfattah O M, Sayed A, Elgendy I Y, Munir M, Saleh Y, Kapadia S R et al. Patent foramen ovale closure and decompression sickness among divers. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2022; 40: 160–162.
111. Wilmshurst P T. The role of persistent foramen ovale and other shunts in decompression illness. *Diving Hyperb Med* 2015; 45: 98–104.
112. Pristipino C, Germonpré P, Toni D, Sievert H, Meier B, D'Ascenzo F et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. Part II - Decompression sickness, migraine, arterial deoxygenation syndromes and select high-risk clinical conditions. *EuroIntervention* 2021; 17: 367-375.
113. Edvinsson B, Thilén U, Nielsen N E, Christersson C, Dellborg Mikael, Eriksson P et al. Does persistent (patent) foramen ovale closure reduce the risk of recurrent decompression sickness in scuba divers? *Diving Hyperb Med* 2021; 51: 63–67.

114. Liu F, Kong Q, Zhang X, Li Y, Liang S, Han S et al. Comparative analysis of the diagnostic value of several methods for the diagnosis of patent foramen ovale. *Echocardiography* 2021; 38: 790–797.
115. Yang X, Wang H, Wei Y, Zhai N, Liu B, Li X. Diagnosis of Patent Foramen Ovale: The Combination of Contrast Transcranial Doppler, Contrast Transthoracic Echocardiography, and Contrast Transesophageal Echocardiography. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 1–7.
116. Lee M, Oh J H. Echocardiographic diagnosis of right-to-left shunt using transoesophageal and transthoracic echocardiography. *Open Heart* 2020; 7: 1-7.
117. Bonow R H, Young C C, Bass D I, Moore A, Levitt M R. Transcranial Doppler ultrasonography in neurological surgery and neurocritical care. *Neurosurg Focus* 2019; 47: E2.
118. Seiler C. How should we assess patent foramen ovale? *Heart* 2004; 90: 1245–1247.
119. Cantinotti M, Assanta N, Murzi B, Lopez L. Controversies in the definition and management of insignificant left-to-right shunts. *Heart* 2014; 100: 200–205.
120. Liebetrau C, Hamm C W. Patent foramen ovale-intervention or pharmaceutical treatment. *Internist (Berl)* 2018; 59: 981–992.
121. Rohrhoff N, Vavalle J P, Halim S, Kiefer T L, Harrison J K. Current status of percutaneous PFO closure. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 477.
122. Giblett J P, Williams L K, Kyranis S, Shapiro L M, Calvert P A. Patent Foramen Ovale Closure: State of the Art. *Interv Cardiol* 2020; 15: e15.
123. Rengifo-Moreno P, Palacios I F, Junpaparp P, Witzke C F, Morris D L, Romero-Corral A. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2013; 34: 3342–3352.
124. Schuchlen H W, Weihs W, Berghold A, Lechner A, Schmidt R. Secondary prevention after cryptogenic cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale. *International Journal of Cardiology* 2005; 101: 77–82.
125. O'Gara P T, Messe S R, Tuzcu E M, Catha G, Ring J C. Percutaneous Device Closure of Patent Foramen Ovale for Secondary Stroke Prevention. *Circulation* 2009; 119: 2743–2747.
126. Carroll J D, Saver J L, Thaler D E, Smalling R W, Berry S, MacDonald L A et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *The New England Journal of Medicine* 2013; 368: 1092–1100.

127. Ando T, Holmes A A, Pahuja M, Javed A, Briasoulis A, Telila T et al. Meta-Analysis Comparing Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy to Prevent Recurrent Cryptogenic Stroke. *Am J Cardiol* 2018; 121: 649–655.
128. De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Percutaneous Closure Versus Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale. *Annals of Internal Medicine* 2018; 168: 343–350.
129. Abdelaziz H K, Saad M, Abuomara H Z, Nairooz R, Pothineni N V K, Madmani M E et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after cryptogenic stroke: A meta-analysis of randomized trials. *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* 2018; 92: 176–186.
130. Greisenegger S, Bisping E, Brainin M, Dichtl W, Enzinger C, Fazekas F et al. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft Positionspapier – Update 2018. *neurologisch* 2018; 3: 1–16.
131. Saver J L, Carroll J D, Thaler D E, Smalling R W, MacDonald L A, Marks D S et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *The New England Journal of Medicine* 2017; 377: 1022–1032.
132. Mirzada N, Ladenvall P, Hansson P O, Eriksson P, Dellborg M. Recurrent stroke in patients with patent foramen ovale: An observational prospective study of percutaneous closure of PFO versus non-closure. *International Journal of Cardiology* 2015; 195: 293–299.
133. Taggart N W, Reeder G S, Lennon R J, Slusser J P, Freund M A, Cabalka A K. et al. Long-term follow-up after PFO device closure. *Catheterization & Cardiovascular Interventions* 2017; 89: 124–133.
134. Seeger J, Uber A, Wöhrle J. Long-Term Outcome After Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale for Cryptogenic Ischemic Events. *J Invasive Cardiol* 2019; 31: 242-248.
135. Hammerstingl C, Bauriedel B, Stüsser C, Momcilovic D, Tuleta I, Nickenig G, Skowasch D. Risk and fate of residual interatrial shunting after transcatheter closure of patent foramen ovale: a long term follow up study. *Eur J Med Res* 2011; 16: 13–19.
136. Deng W, Yin S, McMullin D, Inglessis-Azuaje I, Elmariah S, Hung J et al. Residual Shunt After Patent Foramen Ovale Closure and Long-Term Stroke Recurrence: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine* 2020; 172: 717–725.
137. Wahl A, Krumsdorf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K et al. Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for

- prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 377–380.
138. Wiktor D M, Carroll J D. The Case for Selective Patent Foramen Ovale Closure After Cryptogenic Stroke. *Circ: Cardiovascular Interventions* 2018; 11.
139. Elzanaty A M, Patel N, Sabbagh E, Eltahawy E A. Patent foramen ovale closure in the management of cryptogenic stroke: a review of current literature and guideline statements. *Curr Med Res Opin* 2021; 37: 377–384.
140. Kent D M, Saver J L, Ruthazer R, Furlan A J, Reisman M, Carroll J D et al. Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)–Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure. *Stroke* 2020; 51: 3119–3123.
141. Vandenberg B, Morillo C A. Atrial Fibrillation after Transcatheter PFO Closure - To Measure Is To Know. *Heart Rhythm* 2022: 1547–5271.
142. Oliva L, Huszti E, Barker M, Frankfurter C, Hall R, Horlick et al. New-onset atrial fibrillation following percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2021; 60: 165–174.