Diplomarbeit

Klinische Langzeitprognose nach interventionellem PFO Verschluss bei PatientInnen mit paradoxer Hirnembolie

eingereicht von

Michael Schlager

Matrikelnummer: 0312685

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Kurt Niederkorn

Univ. Prof$_{in}$. DI$_{in}$ Dr$_{in}$. Andrea Berghold

Graz,

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am

1 Vorwort

> ***„Der Beginn aller Wissenschaften ist das Erstaunen, dass die Dinge sind, wie sie sind."***
>
> *Aristoteles*

Eine Aussage, welche das wissenschaftliche Arbeiten, auch im Rahmen einer Diplomarbeit, nicht besser treffen könnte.

Die Kernaussage dieses Zitats ist der Antrieb, welcher die gesamte Forschung in Bewegung hält und verhindert, dass wir den Status Quo erhalten. Neugierde, Faszination und Begeisterung sind der Motor der uns voranbringt in unserem Bestreben, Gesundheit zu bewahren, Leid zu lindern und Krankheit zu behandeln.

Die Neurologie ist für viele Studenten ein weites und faszinierendes Gebiet in ihrer Ausbildung zum Arzt. So auch für mich.

Bereits im Studium interessierte ich mich stark für die Neurologie und hier besonders für cerebrale Ischämien, deren Ursachen und Behandlung.

Weiter vertieft wurde dieses Interesse dann mit einschlägigen Praktika auf neurologischen Stationen und Stroke Units, welche mir einen spannenden Einblick in die konsequente Behandlung und weiterführende Rehabilitation von SchlaganfallpatientInnen gewährten.

Daraus erwachte schon früh die Idee und der Wunsch, an der Universitätsklinik für Neurologie meine Diplomarbeit verfassen zu dürfen.

Mit dem Thema „Klinische Langzeitprognose nach interventionellem PFO Verschluss bei PatientInnen mit paradoxer Hirnembolie" bekam ich die Gelegenheit, ein spannendes sowie komplexes Thema zu bearbeiten, welches von großer klinischer Relevanz ist.

2 Danksagungen

In vielerlei Hinsicht ist es schwer alle aufzuzählen, die mich über all die Zeit hinweg unterstützt haben.

Mein Dank gilt ganz besonders meinen Betreuern, Herrn Univ. Prof. Dr. Kurt Niederkorn sowie Frau Univ. Prof.$_{in}$ Dr.$_{in}$ DI$_{in}$ Andrea Berghold, welche mich immer in meiner Arbeit unterstützt haben, mit Rat und Tat zur Seite standen und mir es so erst ermöglichten, die Arbeit in dieser Form zu erstellen.

Außerdem danke ich meinen großartigen Eltern Michaela und Norbert Schlager, ohne deren Unterstützung, Vertrauen und Hilfe ich nie so weit gekommen wäre und meiner Lektorin, Frau Sybille Uller, für ihre akribisch genaue Korrektur.

Zum Schluss wende ich mich an meine Verlobte Barbara, welche mir stets mit Ihrer liebevollen Art Mut und Kraft gab und an meine Freunde, welche des öfteren ohne mich auskommen mussten und trotzdem zu mir gestanden sind und mich immer wieder mit offenen Armen aufgenommen haben.

Danke!

3 Zusammenfassung

Hintergrund: Das Foramen ovale sorgt im embryonalen Blutkreislauf als Kurzschlussverbindung zwischen rechtem und linkem Vorhof dafür, dass sauerstoffreiches, mütterliches Nabelschnurblut in den Körperkreislauf des Embryos gelangen kann. Diese Verbindung verschließt sich für gewöhnlich innerhalb der ersten zwei Lebensjahre. Bei einem persistierenden Foramen ovale findet dieser Verschluss nicht statt. Diese offene Verbindung zwischen den beiden Vorhöfen ist Auslöser von paradoxen Embolien mit Schlaganfällen bei jungen PatientInnen.
In dieser Diplomarbeit wurde versucht, auf der Basis von Telefoninterviews, die Langzeitergebnisse von PatientInnen mit paradoxer Hirnembolie und darauffolgendem interventionellen Katheterverschluss zu untersuchen.

Methoden und Ergebnisse: Es wurde bei dieser Diplomarbeit eine telefonische Befragung zum Followup der PatientInnen anhand eines standardisierten Fragebogens durchgeführt. Dazu wurden aus einer Datenbank mit 366 PatientInnen der Universitätsklinik für Neurologie Graz 147 PatientenInnen [77 Männer/70 Frauen] ausgewählt, welche den Einschlusskriterien Volljährigkeit, Behandlungszeitraum [2004-2006], nachgewiesenes PFO, ASD oder ASA und cerebral neurologischer Symptomatik entsprachen. An alle wurde ein Aufklärungsbogen und eine zu unterschreibende Einverständniserklärung verschickt, nach welcher sich 74 Personen [38 Männer/36 Frauen] bereit erklärten, telefonisch interviewt zu werden.
Der primäre Endpunkt der telefonischen Befragung war das Auftreten von Schlaganfallrezidiven [TIA oder Insult].
Zusätzlich wurde noch die derzeitige Einnahme von Medikamenten, ein eventueller stationärer Aufenthalt und der Gesamtzustand der PatientenInnen nach dem Schlaganfall mittels Rankin Score erhoben.
Bei einem mittleren Followup der Studie von 68 [±8] Monate ergab die statistische Auswertung der telefonisch erhobenen Daten, dass es nach einem Verschluss in 94 % der Fälle zu keinem erneuten Auftreten von Schlaganfällen kam. Bei 6 % der PatientInnen kam es zu einem Rezidiv innerhalb von 30 [±9] Monaten.

Zusammenfassung: Im Laufe der Diplomarbeit stellte sich heraus, dass neben den Ergebnissen für den interventionellen Verschluss auch die Bedeutung eines offenen Foramen ovales im Allgemeinen zu bewerten ist. Das Followup Ergebnis zeigt, dass bei 94 % der PatientInnen nach einem Katheterverschluss es zu keinem erneuten Auftreten von Schlaganfällen kam und diese Methode somit eine gute Möglichkeit zur Verhinderung von Re-Infarkten ist. Allgemein muss aber betont werden, dass die Bedeutung eines offenen Foramen ovale für die Entstehung von paradoxen Embolien lange Zeit überbewertet wurde und nicht mehr als unabhängiger Risikofaktor gewertet wird. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass ein Verschluss eines offenen Foramen ovale mittels Schirm gemäß der aktuellen Literatur der medikamtenösen Therapie nicht überlegen ist.

4 Abstract

Background: The foramen ovale, as a bypass between the left and the right atrium of the heart, provides that oxygen rich cord blood from the mother can reach the embryonic systemic circulation. This connection is usually closed within the first two years of life.
In patent foramen ovale this closure does not occurre. This opened connection between the two atria is named as a trigger for paradoxical embolism with stroke in young patients. On the base of telephone interviews, in this diploma thesis we were trying to find out the long term results in patients with paradoxical brain embolism and subsequently catheter closure.

Methods and results: In this thesis a telephone survey follow-up of patients using a standardized questionnaire was performed. From a database of 366 patients of the University Clinic of Neurology in Graz, 147 patients [77 men/70 women] were selected which met the inclusion criteria regarding, age, time of treatment [2004-2006], proven PFO, ASD, or ASA and cerebral neurological symptoms. To all patients an information sheet and an informed consent form to be signed was sent. 74 people [38 men/36 women] were willing to be interviewed by telephone. The primary endpoint of the telephone survey was the recurence of a stroke [TIA or stroke]. Additionally, the current intake of medication, a possible hospital stay and the overall condition of the patient measured by Rankin score, was collected. The mean followup time was 68 [± 8] months. The statistical analysis of telephone follow-up data showed that in 94 % of the cases no more strokes occurred after occlusion. There was a recurrence rate of 6 % within 30 [± 9] months.

Summary: During this work, it turned out that the the importance of a patent foramen in general and especially the results oft interventional closure were assesed.
The followup results showed that in 94 % of the patients no new stroke occurred. Thus, this method seems to be a good way to prevent reinfarction. Generally speaking, the meaning of a patent foramen ovale for the development of paradoxical emboli was exaggerated for a long time and, at the current state of scientific knowledge, may not be taken as an independent risk factor. According the currently available literature, closure is no longer recommended because it is not superior to medication.

Inhaltsverzeichnis

1 Vorwort....2
2 Danksagungen....3
3 Zusammenfassung....4
4 Abstract....6
5 Einleitung....13
6 Anatomie....14
6.1 Das Herzkreislaufsystem 14
6.1.1 Der anatomische Aufbau des Herzens....14
6.1.2 Die Blutversorgung des Herzens 16
6.1.3 Das Erregungsleitungssystem des Herzens....16
6.1.4 Der Funktionszyklus des Herzens 18
6.1.5 Die Physiologie des Herz-Kreislauf-Systems 19
6.2 Das Zentralnervensystem....20
6.2.1 Die anatomischen Grundlagen....20
6.2.1.1 Der knöcherne Schädel....20
6.2.1.2 Die Hirnhäute und das Ventrikelsystem....21
6.2.2 Die Gefäßversorgung des Gehirns....23
6.2.2.1 Der Circulus arteriosus cerebri Willisii....23
6.2.2.2 Die Arterie carotis interna und ihre Äste....24
6.2.2.3 Die Arterie vertebralis und ihre Äste....25
6.2.2.4 Die Arterie basilaris und ihre Äste....25
6.2.3 Die anatomisch-funktionelle Gliederung des Gehirns 26
6.2.3.1 Der Hirnstamm....26
6.2.3.2 Das Zwischenhirn....26
6.2.3.3 Das Kleinhirn....27
6.2.3.4 Das Großhirn....28
6.2.3.4.1 Der Paleokortex....29
6.2.3.4.2 Der Archikortex....29
6.2.3.4.3 Der Neokortex....29
6.2.3.4.4 Die Basalganglien....31
7 Klinik....32
7.1 Der Schlaganfall im Allgemeinen 32
7.2 Zerebrale Ischämien....33
7.2.1 Epidemiologie....33
7.2.2 Risikofaktoren....33
7.2.3 Ätiopathogenese....33
7.2.4 Symptomatologie....34
7.3 Transistorische ischämische Attacke 34

7.3.1 Symptomatologie....34
7.3.2 Differentialdiagnosen....35
7.4 Hirninfarkt....35
7.4.1 Symptomatologie....35
7.4.1.1 Bildgebung....36
7.4.2 Therapie....37
7.4.2.1 Akuttherapie....37
7.4.2.2 Primäre Prävention....38
7.4.2.3 Sekundäre Prävention....38
7.4.2.3.1 Verlauf....39
8 Das persistierende Foramen ovale (PFO)....40
8.1 Die embryonale Bedeutung des Foramen ovale....40
8.2 Epidemiologie....41
8.3 Der klinische Bezug....41
8.3.1 PFO und Migräne....42
8.3.2 Platypnoe -Orthodeoxie -Syndrom....43
8.3.3 Kryptogener Schlaganfall....43
8.4 Die paradoxe Embolie....43
8.5 Diagnostik und Therapie....45
8.5.1 Transkranielle Doppler-Sonographie (TCD)....45
8.5.2 Transösophagealer Ultraschall (TEE)....45
8.5.3 Therapie....46
8.5.3.1 Offener Verschluss....46
8.5.3.2 Interventioneller Verschluss....46
8.5.3.3 Medikamentöse Therapie....47
8.5.3.3.1 Primäre Prävention....47
8.5.3.3.2 Sekundäre Prävention....47
9 Material und Methoden....48
9.1 Statistische Analyse....49
10 Ergebnisse....50
10.1 Telefonische Befragung....52
10.1.1 Rezidive bezogen auf demographische und klinische Parameter....53
10.1.2 Komplikationen nach der Intervention....56
10.1.3 Verwendete Schirme....57
11 Diskussion....58
11.1 Ist ein offenes Foramen ovale ein unabhängiger Risikofaktor für einen Schlaganfall?....60
11.2 Erhöht sich das Risiko für ein Schlaganfallrezidiv auf Grund eines offenen Foramen ovale?....61
11.3 Stellenwert des Verschlusses eines offenen Foramen ovale?....61
12 Zusammenfassung....62

13 Literaturverzeichnis.....63
14 Anhang.....66
14.1 Anhang: Studienprotokoll.....66
14.2 Anhang: Serienbrief und Einverständniserklärung.....69
14.3 Anhang: Interviewprotokoll.....71
14.4 Anhang: Curriculum Vitae.....73

Glossar und Abkürzungsverzeichnis

A./Aa.	.....	Arterie/Arterien
ACTH	.....	Adrenocorticotropes Hormon
ASD	.....	Atrium Septum Defekt
ASA	.....	Atrium Septum Aneurysma
AV- Knoten	.....	Atrioventrikular Knoten
CT	.....	Computertomographie
et al	.....	und andere
FSH	.....	Follikel stimulierendes Hormon
LH	.....	luteinisierendes Hormon
MRT	.....	Magnetresonanztomographie
MSH	.....	Melanotropine
Mittlere Followup Zeit	.....	Zeitspanne von Intervention bis zur telefonischen Befragung
N.	.....	Nerv
Ncl.	.....	Nucleus
NNT	.....	Number needed to treat
PFO	.....	persistierendes Foramen ovale
PRIND	.....	Prolongiertes reversibles neurologisches Defizit
PRL	.....	Prolactin
STH	.....	Somatotropes Hormon
TCD	.....	Transcranieller Ultraschall
TEE	.....	Transösophagealer Ultraschall
TFH	.....	Thrombozytenfunktionshemmer
TIA	.....	Transistorisch Ischämische Attacke
TSH	.....	Thyroidea stimulierendes Hormon
V./Vv.	.....	Vene/Venen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Querschnitt Herz [Gray H. 1918:Fig.498] 15
Abbildung 2: Erregungsleitungssystem des Herzens [Gray H. 1918:Fig.501] 17
Abbildung 3: Schädel frontal [Gray H. 1918: Fig.190] 20
Abbildung 4: Schädel lateral [Gray H.1918: Fig.188] 21
Abbildung 5: Aufbau der Hirnhäute [U.S. Dep. of Health and Human Service; bearbeitet Schlager] 22
Abbildung 6: Circulus arteriosus Willisii [Gray H.1918: Fig.519] 23
Abbildung 7: Verlauf der A. carotis interna [Gray H.1918:Fig. 513 24
Abbildung 8: Blutversorgung des Gehirns [Gray H.1918: Fig.516] 25
Abbildung 9: Großhirnquerschnitt [Gray H. 1918:Fig.715] 28
Abbildung 10: Todesursachenstatistik 2009 [Statistik Austria] 32
Abbildung 11: Embryonale Herzentwicklung [Gray H. 1918: Fig.456 40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Knochen der Schädelbasis und des Schädeldaches.....21
Tabelle 2: Primäre Prävention des Schlaganfall [Vgl.: DGN 2008].....38
Tabelle 3: Sekundär Prävention des Schlaganfall [Vgl.: DGN 2008].....38
Tabelle 4: Überblick.....51
Tabelle 5: Auswertung der telefonischen Befragung.....52
Tabelle 6: Rezidive bezogen auf Demographische Daten.....53
Tabelle 7: Rezidive bezogen auf Medikamente.....53
Tabelle 8: Rezidive bezogen auf TCD-Kontrolle.....54
Tabelle 9: Rezidive bezogen auf TEE-Kontrolle.....54
Tabelle 10: Rezidive bezogen auf Vorbefunde.....54
Tabelle 11: Rezidiv bezogen auf die Klinik vor der Intervention.....55
Tabelle 12: Rankin Score.....55
Tabelle 13: Rezidive bezogen auf den Rankin-Score.....56
Tabelle 14: Komplikationen.....56
Tabelle 15: Verwendete Schirme.....57

5 Einleitung

Auf Grund eines fehlenden Verschlusses des Foramen ovale erleiden besonders junge Patienten auf der Basis von paradoxen Embolien einen Insult oder eine vorübergehende neurologische Ausfallsymptomatik. So die Meinung der letzten Jahrzehnte. Im Laufe der Erarbeitung dieser Diplomarbeit stellte sich jedoch heraus, dass der Stellenwert eines offenen Foramen ovale bei der Auslösung einer paradoxen Embolie nicht so groß ist, wie lange angenommen.

Bei einem persistierenden Foramen ovale handelt es sich um die nicht verschlossene Verbindung zwischen dem rechten und dem linken Vorhof des Herzens. Von Bedeutung ist diese Verbindung für den Embryo, da seine Lungen im fetalen Kreislauf noch nicht belüftet sind und diese Verbindung sicher stellt, dass sauerstoffreiches, mütterliches Blut in den Körperkreislauf des Embryos gelangt. Nach der Geburt steigt der Druck im linken Vorhof, und der Druck im rechten Herzen sinkt. So wird die offene Verbindung bis zum zweiten Lebensjahr verschlossen. Bleibt eine Verbindung besteht die Gefahr, dass Thrombosen aus den unteren Extremitäten über diese Verbindung in die arteriellen Gefäße des Gehirns geschwemmt werden und dort einen Schlaganfall auslösen, welcher zu der eingangs bereits beschriebenen paradoxen Embolie, oder dem „cryptogenic stroke“ führen kann. Durch bildgebende Diagnostik, wie zum Beispiel die TEE oder die TCD, wird diese offene Verbindung nachgewiesen. Eine sekundär präventive Maßnahme bei solchen Patienten stellt ein interventioneller Verschluss des offenen Foramens mittels Schirm dar. Es kann mit Hilfe eines Herzkatheters, bei welchem der Zugang über die V. femoralis erfolgt, eines der verschiedenen Verschlusssysteme platziert und somit dieser Defekt behoben werden. In dieser Diplomarbeit wurde ein auf telefonischen Interviews basierendes Followup durchgeführt, um den weiteren klinischen Verlauf dieser bereits mit Occludersystemen behandelten PatientInnen beurteilen zu können. Der primäre Endpunkt der Befragung war das Auftreten von neuerlichen, klinisch nachvollziehbaren cerebral neurologischen Ereignissen. Überdies wurde bei der telefonischen Befragung auch nach einem stationären Aufenthalt und nach aktuellen gerinnungshemmenden Medikamenten gefragt. Der Gesamtzustand der PatientInnen wurde mittels Rankin-Score beurteilt.

6 Anatomie

6.1 Das Herzkreislaufsystem

Das menschliche Herz setzt sich aus vier Kammern zusammen, den beiden Vorhöfen und den beiden Hauptkammern. Die Lage des Herzens im menschlichen Thorax ist das mittlere Mediastinum, wobei zwei Drittel der Herzmasse auf die linke Seite der Medianebene reichen.

6.1.1 Der anatomische Aufbau des Herzens

Der rechte Vorhof (Atrium dexter) kann in zwei Abschnitte gegliedert werden. Im hinteren Abschnitt befindet sich die Mündungsstelle der V. cava superior und inferior. Im vorderen Bereich zerklüften die Trabekel und die Mm. pectinati das Atrium. Die Grenze dieser beiden Bereiche bildet eine Muskelleiste, welche als Crista terminalis bezeichnet wird. Die Mündung der oberen und unteren Hohlvene (V. cava superior et inferior) erfolgt in den rechten Vorhof. In die rechte Herzkammer gelangt man über die Trikuspidalklappe (Valvula atrioventricularis dexter).
Auch die rechte Herzkammer kann in zwei Abschnitte unterteilt werden. Der erste Anteil liegt im Bereich der Trikuspidalklappe und wird als Einflussbahn bezeichnet. Der zweite erstreckt sich bis zum Truncus pulmonalis und wird als Ausflussbahn bezeichnet.
Die schon vorher erwähnte Trikuspidalklappe, welche eine Segelklappe ist, stellt die Verbindung vom rechten Vorhof in die rechte Kammer her. Den Ursprung der Segel bildet dabei das sogenannte Herzskelett, welches eine bindegewebige Trennung zwischen Vorhöfen und Kammern, sowie zwischen der Herz- und Gefäßmuskulatur bildet. Der Übergang von Ausflussbahn in den Truncus pulmonalis wird durch die Pulmonalklappe (Valvula trunci pulmonalis) gebildet. Diese Taschenklappe, bestehend aus drei halbmondförmigen Taschen, befindet sich am Übergang vom Conus ateriosus zum Truncus pulmonalis.
Der linke Vorhof (Atrium sinister) ist stärker muskulär ausgeprägt als der rechte Vorhof. In ihm münden ohne Klappen die Lungenvenen (Vv. pulmonales). Diese bestehen zumeist aus einer oberen und unteren rechten, sowie aus einer linken Pulmonalvene, wobei die Anzahl variieren kann. Den Übergang vom linken Vorhof in die linke Herzkammer bildet die

Mitralklappe (Valvula atrioventriculare sinister), welche aus zwei Segeln besteht. Die linke Herzkammer besitzt eine kräftige Wand.

Wie schon beim rechten Ventrikel kann eine Einflussbahn und Ausflussbahn unterschieden werden. Die Einflussbahn beginnt im Ostium atrioventriculare sinister und reicht bis in den Spitzenbereich. Dort beginnt die Ausflussbahn, welche bis zur Aortenklappe (Valvula aortae) reicht. Die Aortenklappe, bestehend aus drei halbmondförmigen Taschen, ist der Übergang in die A. aorta.

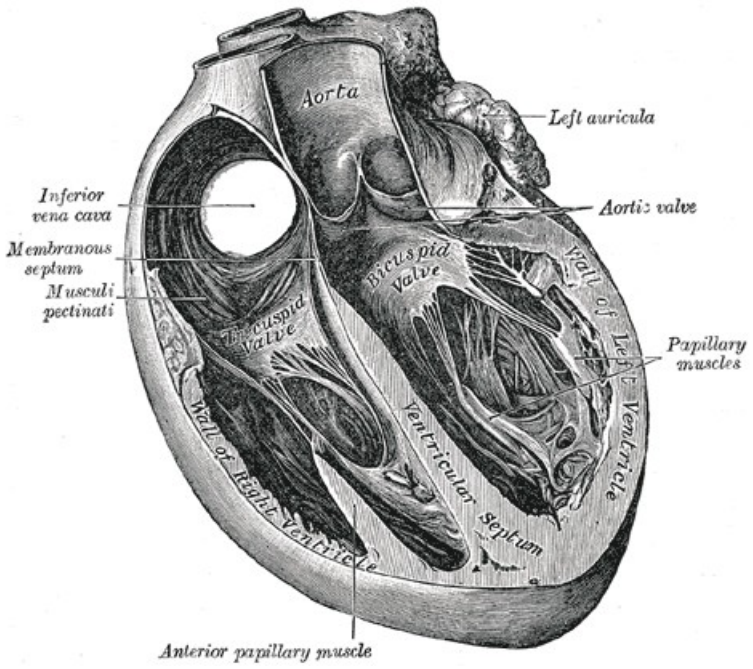

Abbildung 1: Querschnitt Herz [Gray H. 1918:Fig.498]

6.1.2 Die Blutversorgung des Herzens

Das Herz wird durch zwei Hauptherzkranzarterien versorgt. Diese entspringen aus der aufsteigenden Aorta, unmittelbar nach der Aortenklappe, im Sinus aortae. Es werden die rechte (A. coronaria dexter) und die linke Herzkranzarterie (A. coronaria sinister) unterschieden, welche sich weiter in den Herzkranzfurchen verästeln. Die A. coronaria sinister (engl.: LCA) besitzt einen kurzen Hauptstamm und teilt sich in einen Ramus interventricularis anterior (engl.: LAD) und einen Ramus circumflexus (engl.: LCX). Die LAD versorgt Teile der Vorderwand des rechten Ventrikels, die vorderen zwei Drittel des Septums und den vorderen Papillarmuskel der linken Kammer. Die LCX versorgt die Seitenwand und die Hinterwand des linken Ventrikels und den linken Vorhof. Die A. coronaria dexter (engl.: RCA) verläuft in der Herzkranzfurche nach rechts, wo sie als Ramus interventricularis posterior (engl.: PDA) zur Herzspitze absteigt. So versorgt die A. coronaria dexter die Seiten- und Hinterwand des rechten Ventrikel und Teile der Hinterwand des linken Ventrikels [Waldeyer A., et al.2003:852-864].

6.1.3 Das Erregungsleitungssystem des Herzens

Die Erregungsbildung im Herzmuskel wird von spezialisierten Herzmuskelzellen übernommen. Durch diese Zellen ist das Herz weitgehend autonom vom Nervensystem. Die Gliederung des Erregungsleitungssystems beginnt mit dem Sinusknoten, dem Nodus sinuatrialis, welcher als primärer Schrittmacher des Herzens fungiert. Die anatomische Lage des Sinusknotens ist der rechte Vorhof im Bereich der Mündungsstelle der oberen Hohlvene. Durch diesen primären Schrittmacher entstehen etwa 70 Erregungen pro Minute. Über das vegetative Nervensystem nehmen der Sympathikus und der Parasympathikus Einfluss auf den Sinusknoten und veranlassen ihn zu einer schnelleren oder langsameren Erregungsbildung. In weniger als 0,1 Sekunden breitet sich diese Erregung auf die Vorhöfe aus und hat deren Anspannung zur Folge. Durch die isolierende Wirkung des Herzskelettes kann die Erregung nicht beliebig auf die Kammern übertragen werden, sondern muss über den AV-Knoten, welcher sich in der Vorhofscheidewand befindet, auf die Kammern übergeleitet werden. Dies erfolgt mit einer Verzögerung von 0,1 Sekunden, um die Füllung der Kammeren durch die Vorhöfe zu ermöglichen.

Ausgehend von diesem AV-Knoten verläuft in der Kammerscheidewand (Septum interventriculare) ein Strang, welcher als His`sches-Bündel bezeichnet wird. Dieses teilt sich in zwei Schenkel. Den linken und den rechten Tawara-Schenkel. Beide ziehen an der Seite der Kammerscheidewand in Richtung der Herzspitze und spalten sich in zahlreiche Fasern, die Purkinje-Fasern, auf. Durch diese Verästelung wird die im Sinusknoten gebildete Erregung bis zur letzten Herzzelle geleitet und das Herz vollständig erregt [Lippert H. et al. 2002: 260].

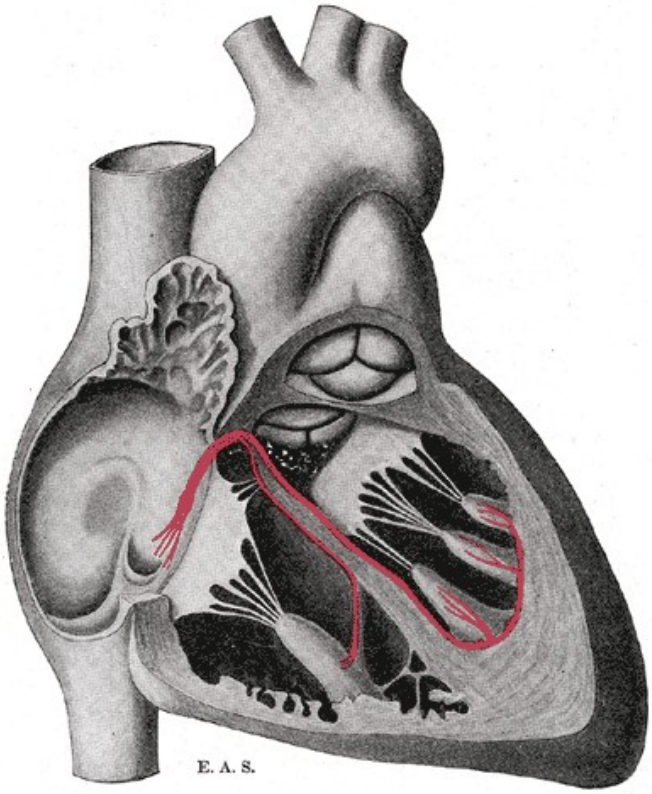

Abbildung 2: Erregungsleitungssystem des Herzens [Gray H. 1918:Fig.501]

6.1.4 Der Funktionszyklus des Herzens

Das Herz dient im Körper, grob gesehen, als Umwälzpumpe, wodurch das Blut ständig durch den Organismus zirkuliert und diesen mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt.
Wie bereits beschrieben, setzt es sich aus zwei muskulären Hohlorganen zusammen, der rechten und der linken Herzhälfte. Die Pumpwirkung des Herzens beruht auf dem Wechsel von Erschlaffung (Diastole) und Kontraktion (Systole) der Ventrikel. In der Systole wirft das Herz das Blut in die angeschlossenen großen Gefäße, die Aorta und die A. pulmonalis aus. Dabei verhindert das Klappensystem des Herzens das Zurückströmen des Blutes in die Kammern. Die vorgeschalteten Vorhöfe dienen der Aufnahme des Blutes aus den Vv. cavae superior et inferior und den Vv. pulmonales. Die Vorhofsystole ist der Kammersystole vorgeschaltet, damit es zu einer Unterstützung der Kammerfüllung kommen kann [Schmidt R.F., Thews G., 2000:448].
Am Beginn der Systole befinden sich in etwa 140 ml Blut im Ventrikel, womit die Anspannungsphase im Herzen beginnt.
Es sind in dieser Phase die beiden Taschenklappen (Aorten- und Pulmonalklappe) geschlossen, und auch die beiden Atrioventrikularklappen (Trikuspidal- und Mitralklappe) verschließen sich rasch, nachdem das Blut aus den Vorhöfen in die Ventrikel geflossen ist.
Durch den konzentrischen Druckaufbau rund um das nicht komprimierbare Blutvolumen nehmen die Ventrikel eine kugelige Gestalt an. Diese Phase wird als isovolumetrische Kontraktion bezeichnet. Sobald ein ventrikulärer Druck erreicht wird, der den systemischen Druck in der Aorta (~ 120 mmHg) bzw. dem Truncus pulmonalis (~ 20 mmHg) übersteigt, öffnen die Klappen der Aorta und der Pulmonalarterien, um 70 - 90 ml Blut auszuwerfen. Es kommt zu einer Drucksenkung in den Ventrikeln und die Taschenklappen schließen sich wieder. Durch das Tiefertreten der Ventilebene in der Systole kommt es bereits in dieser Phase über eine Sogwirkung zur Füllung der Vorhöfe.
Die Diastole, die Füllungsphase, schließt sich unmittelbar an den Verschluss der Taschenklappen an. Den Beginn stellt eine Entspannungsphase des Herzens dar, in welcher alle vier Klappen verschlossen sind. Daraufhin sinkt der Druck in den Herzkammern auf fast 0 mmHg ab, wodurch der Vorhofdruck unterschritten wird und sich die AV-Klappen öffnen. Erst jetzt strömt Blut in die Kammern, was zur Folge hat, dass die Kammerfüllung rasch beginnt und danach immer mehr abnimmt. Den Schluss der Diastole bildet noch die

eigentliche Vorhofkontraktion, welche allerdings nur 10 - 20 % der Ventrikelfüllung ausmacht [Waldeyer A., et al. 2003:873].

6.1.5 Die Physiologie des Herz-Kreislauf-Systems

Der Kreislauf des Menschen wird in zwei voneinander getrennte, aber voneinander abhängige, Abschnitte geteilt.
Erstens in den Körperkreislauf, welcher den Weg vom linken Herzen durch alle Organe, mit Ausnahme der Lunge, darstellt und den Lungenkreislauf, welcher den Weg von der rechten Herzkammer über die Lunge in den linken Vorhof und die die linke Herzkammer beschreibt.
Aus dem linken Herzen wird das oxygenierte, also sauerstoffreiche Blut aus der Lunge in das größte Gefäß des Menschen, die Aorta, ausgeworfen, von wo aus es sich in die weiteren großen Arterien des Körpers verteilt. Die arterielle Verästelung nimmt im Körper immer mehr zu, wobei der Querschnitt der Gefäße immer kleiner wird, die Anzahl jedoch immer weiter steigt. Als kleinstes arterielles Gefäß ist die Arteriole, als kleinste Organisationseinheit im Gewebe die Kapillare zu nennen. Diese Kapillaren übernehmen mit einem dichten Gefäßnetz rund um die Parenchymzellen die Versorgung jeder einzelnen Zelle. In diesem Bereich bildet eine einzige Zellschicht, das Endothel, die Barriere zwischen Blut und interstitiellem Raum, wodurch eine Diffusion von Sauerstoff und anderen im Blut gelösten Stoffen in die Zelle hinein erst möglich wird. Das desoxygenierte Blut strömt über Venolen zu den kleinen Venen, um sich danach in den größeren Venen zu sammeln. Schlussendlich münden alle Venen gemeinsam in die Vena cava inferior und superior, um zum Schluss in den rechten Vorhof zu gelangen. Der Aufbau des Lungenkreislaufes entspricht dem des Körperkreislaufes. Das sauerstoffarme Blut erreicht über die A. pulmonalis die Lunge, welche sich weiter in kleine Lungenarterien, Arteriolen und Kapillaren aufzweigt. Über die vier großen Lungenvenen erreicht das mit Sauerstoff angereicherte Blut schließlich den linken Vorhof. Durch den Übertritt in den linken Ventrikel ist der Kreislauf geschlossen [Schmidt R.F., Thews G., 2000:498-499].

6.2 Das Zentralnervensystem

6.2.1 Die anatomischen Grundlagen

Der Begriff Zentralnervensystem (ZNS) umfasst das Gehirn und das Rückenmark. Aus Gründen der Relevanz werde ich in dieser Arbeit nur auf die Anatomie des Gehirns eingehen.

Das menschliche Gehirn eines Erwachsenen erreicht zirka ein Gewicht von 1100 – 1500 g und ist somit, in Relation zur Körpergröße, das größte Gehirn aller Lebewesen.

In seiner Funktion wird es durch die knöcherne Struktur des Schädels, die Hirnhäute und den Liquor von äußeren Einflüssen geschützt.

6.2.1.1 Der knöcherne Schädel

Der Schädel, das knöcherne Skelett des Kopfes, wird gegliedert in einen Hirnschädel, bestehend aus dem Schädeldach und der Schädelbasis, und dem Gesichtsschädel. Beide werden durch eine Vielzahl von zusammengesetzten Einzelknochen gebildet.

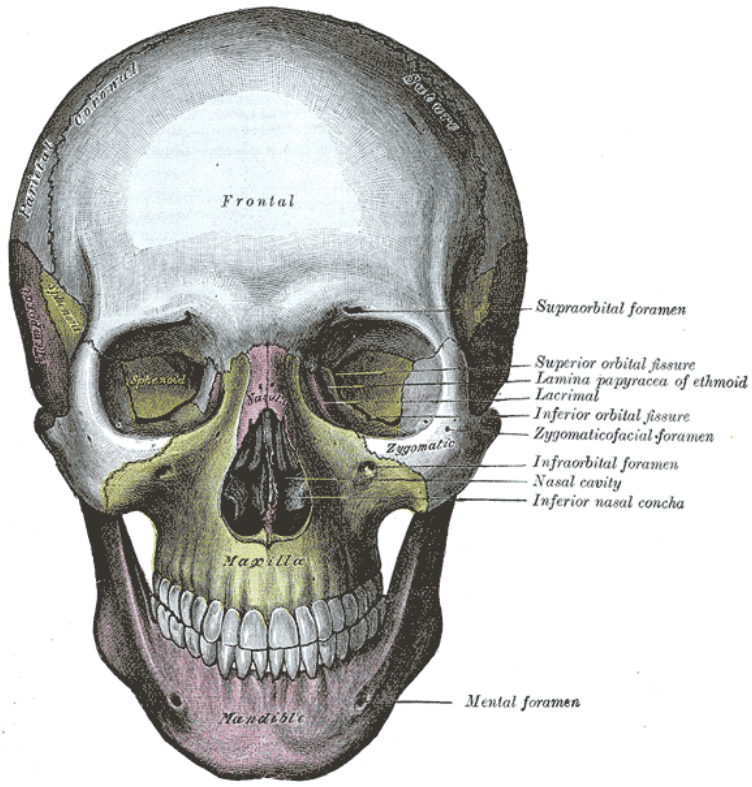

Abbildung 3: Schädel frontal [Gray H. 1918: Fig.190]

Schädeldach	Schädelbasis
Os frontalis	Os frontalis
Os parietalis	Os ethmoidales
Os occipitale	Os sphenoidale
Os temporale	Os temporale
Os sphenoidale	Os occipitale

Tabelle 1: Knochen der Schädelbasis und des Schädeldaches

Zum Gesichtsschädel zählen noch die knöchernen Wände von Augen-, Nasen- und Mundhöhlen [Lippert H., Herbold D., Lipper-Burmester W., 2002:162-163].

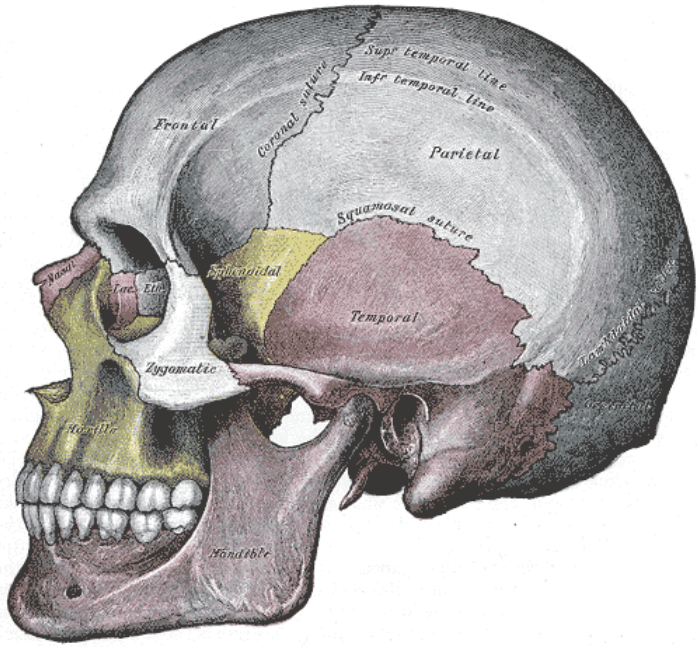

Abbildung 4: Schädel lateral [Gray H.1918: Fig.188]

6.2.1.2 Die Hirnhäute und das Ventrikelsystem

Im Inneren des Schädels schützen die Hirnhäute, die Meningen, und der Liquor cerebrospinalis (kurz: Liquor) das Nervengewebe vor Erschütterungen. Der Liquor füllt die Hohlräume in und um das ZNS aus und wird in einen äußeren Liquorraum, welcher dem das ZNS umgebenden Flüssigkeitsraum entspricht und einen inneren Liquorraum, welcher durch die

Ventrikelräume, Aquädukt und Canalis centralis im Rückenmark gebildet wird, unterteilt. Der Druck des Liquors beträgt etwa 5 - 15 mmHg [Waldeyer A., et al. 2003:433-438].
In der Zusammensetzung sollte der Liquor wasserklar sein, die Zellzahl sollte 5 Zellen/µl nicht überschreiten und im Differentialzellbild sollten zirka zwei Drittel Lymphozyten und ein Drittel Monozyten sein. Das Eiweiß sollte zwischen 200 - 450 mg/dl liegen, die Glucose sollte sich zwischen 45 - 75 mg/dl und das Laktat zwischen 10 - 20 mg/dl bewegen [Masuhr K., Neumann M., 2007:124].
Die Hirnhäute, die Meningen, sind dem Gehirn anliegende Strukturen, welche sich von innen nach außen in die Pia mater, die Arachnoidea mater und in die Dura mater gliedern lassen. Zwischen Pia mater und Arachnoidea mater befindet sich der äußere Liquorraum des Gehirns und der Subarachnoidalraum, welcher von zahlreichen bindegewebigen Bälkchen durchzogen wird. Pia mater und Arachnoidea mater bilden zusammen die weiche Hirnhaut, welche als Leptomenix bezeichnet wird.

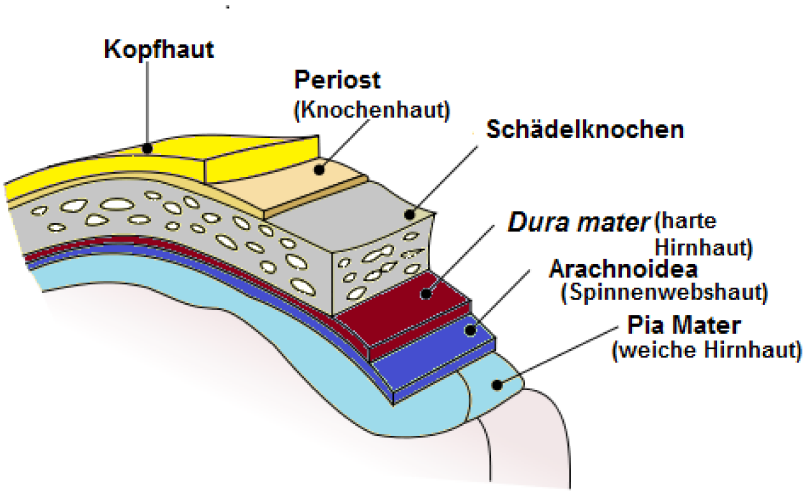

Abbildung 5: Aufbau der Hirnhäute [U.S. Dep. of Health and Human Service; bearbeitet Schlager]

Die Pia mater besteht aus flachen Bindegewebezellen, liegt der Oberfläche des Gehirns direkt auf und folgt jeder Vertiefung. Im Gegensatz dazu überbrückt die Arachnoidea mater die Vertiefungen und Krümmungen in großen Bögen. Die Arachnoidea mater geht über ein Neurothel in die Dura mater über.
Den Abschluss bildet die harte Hirnhaut, eine derbe, reißfeste und glänzende Haut, welche aus Bindegewebezellen besteht und über die Neurothelzellschicht mit der Arachnoidea mater verbunden ist. Die Dura mater ist fest mit dem Periost des Schädelknochens ver-

wachsen und somit untrennbarer Bestandteil des Schädelknochens [Waldeyer A., et al. 2003:433-438].

6.2.2 Die Gefäßversorgung des Gehirns

Die arterielle Gefäßversorgung des Gehirns wird durch zwei paarig angelegte Arterien, namentlich die Aa. carotides internae und die Aa. vertebrales, welche den Circulus arteriosus cerebri (Circulus Wilisii) bilden, gesichert.

6.2.2.1 Der Circulus arteriosus cerebri Willisii

Die beiden Aa. vertebrales vereinigen sich in der Medulla oblongata zur A. basilaris. Diese wiederum teilt sich in der Fossa interpendicularis in die beiden Aa. cerebri posteriores, welche durch die paarige A. communicans posterior mit den beiden Aa. carotides internae in Beziehung treten.

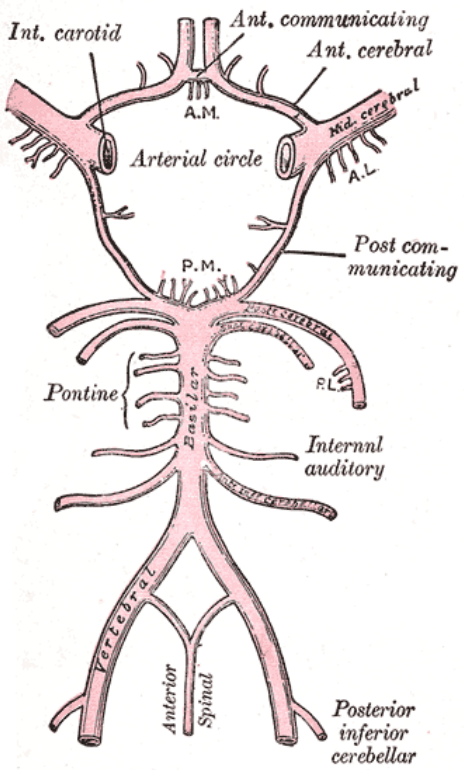

Abbildung 6: Circulus arteriosus Willisii [Gray H.1918: Fig.519]

Ausgehend von den Aa. carotides internae kommunizieren die beiden Aa. cerebri anteriores über die unpaarige A. communicans anterior, was zu einem Schluss des an der Hirnbasis liegenden Circulus arteriosus cerebri führt.

6.2.2.2 Die Arterie carotis interna und ihre Äste

Sie verläuft, nach der Aufteilung der A. carotis communis in der Bifurcatio carotides, in einer S-Form von der Schädelbasis bis in den Sinus cavernosus.

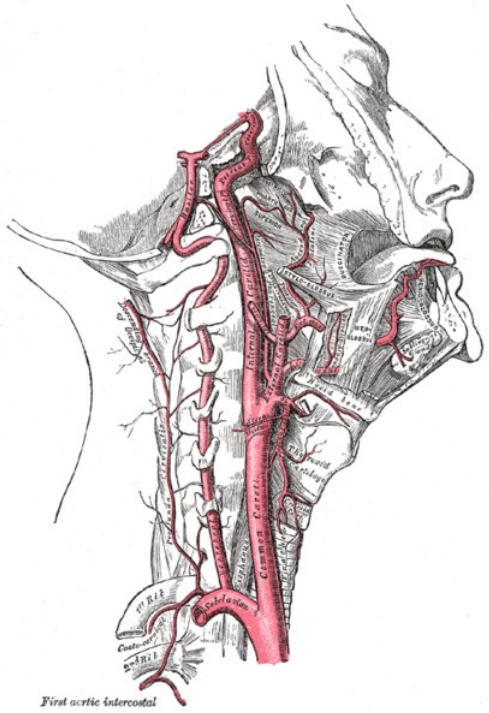

Abbildung 7: Verlauf der A. carotis interna [Gray H.1918:Fig. 513

Ihre Hauptäste sind die A. cerebri anterior, die A. cerebri media und die A. communicans posterior. Die A. cerebri anterior versorgt den Cortex der medialen Hemisphärenflächen des Lobus frontalis und parietalis und noch einen kleinen Streifen der Mantelkante, welche den Gyrus präcentralis als motorisches Feld der unteren Gliedmaßen enthält. Die A. cerebri media versorgt die Konvexität der Großhirnhemisphären und den oberen Schläfenrand. Kleinere Äste, sogenannte Aa. centrales anterolaterales, versorgen den Thalamus, den Ncl. caudatus, Ncl. lentiformes und die Capsula interna. Die A. communicans posterior stellt beidseitig die Verbindung zwischen der A. carotis interna und A. cerebri posterior her.

6.2.2.3 Die Arterie vertebralis und ihre Äste

Vor der Vereinigung der beiden Aa. vertebrales zur A. basilaris geben sie die Äste der A. spinalis anterior und die A. cerebelli inferior-posterior, welche besonderes den Ncl. dentatus des Kleinhirns versorgt, ab.
Die beiden Aa. vertebrales gelangen über das Foramen magnum in die Schädelhöhle, wobei sie sich auf Höhe der Grenze Pons-Medulla oblongata zur A. basilaris vereinigen.

6.2.2.4 Die Arterie basilaris und ihre Äste

Aus dieser Arterie entstehen folgende Äste. Die A. cerebelli inferior anterior versorgt die Unter- und Seitenflächen des Kleinhirns, die A. labyrinthi das Innenohr und die A. cerebri posterior, welche durch die A. communicans posterior eine Verbindung zum Versorgungsgebiet der Aa. carotides internae erhält, versorgt den Hinterhauptslappen und die basale Fläche des Schläfenlappens [Waldeyer A., et al. 2003:443-447].

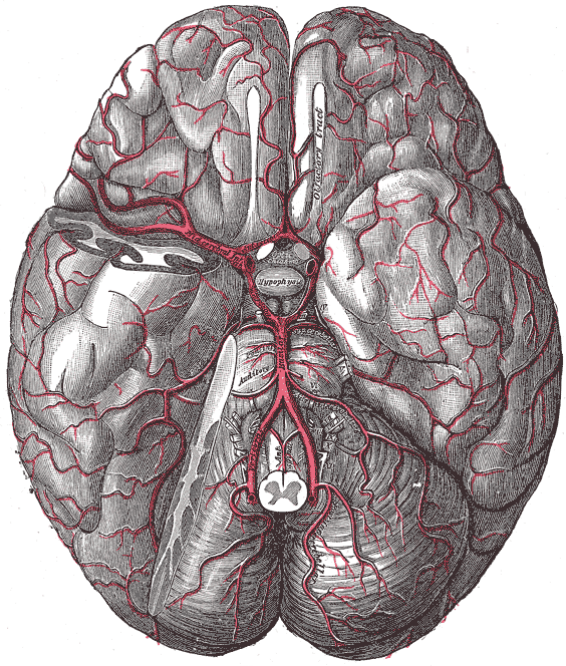

Abbildung 8: Blutversorgung des Gehirns [Gray H.1918: Fig.516]

6.2.3 Die anatomisch-funktionelle Gliederung des Gehirns

6.2.3.1 Der Hirnstamm

Die Medulla oblongata bildet den Übergang des Rückenmarks in das Gehirn und wird zusammen mit dem Pons und dem kranial anliegenden Mittelhirn als Hirnstamm bezeichnet. Die besondere Bedeutung dieser Region liegt darin, dass hier die Kerne der Hirnnerven IV-XII, die Kerne der Hinterstrangbahnen für die epikritische Sensibilität als Nucleus cuteanus und Nucleus gracilis und die Fasern der bedeutenden motorischen kortikospinalen Bahnen als Pyramiden liegen.
Das Mittelhirn, als Mesencephalon bezeichnet, wird nach kaudal und kranial vom Zwischenhirn begrenzt. Hauptaufgabe des Mesencephalon ist die Regulation der Augenbewegungen, welche durch eine komplexe Verschaltung von afferenten und efferenten Nervenfasern und Hirnnervenkerngebieten ermöglicht wird.
Darüber hinaus findet sich in diesem Hirnabschnitt noch eine Struktur, bezeichnet als Formatio reticularis, deren Aufgabe die Kontrolle des Atem- und Kreislaufzentrums sowie des Brechzentrums ist.
Die Crura cerebri, die Hirnschenkel, werden durch die Pyramidenbahnen gebildet. Das Tegmentum mesencephali ist das Kerngebiet der Substantia nigra, welche eine zentrale Rolle in der Initiation des Antrieb der Bewegung spielt. Ankommende Impulse werden aus dem Motokortex aufgenommen und hemmende Impulse mit Hilfe von Dopamin an das Striatum geleitet.
Als letzte Schicht ist das Tectum mesencephali, das Dach des Mittelhirns, welches auch als Vierhügelplatte bezeichnet wird, zu nennen. Es ist einerseits für reflektorische Augenbewegungen und Augenschutzreflexe maßgebend, andererseits aber auch Bestandteil der Hörbahn.

6.2.3.2 Das Zwischenhirn

Das Diencephalon kann in vier Abschnitte gegliedert werden, wobei die folgenden Strukturen unterschieden werden: 1.) Thalamus, 2.) Hypothalamus, 3.) Epithalamus und 4.) Subthalamus.

Der Thalamus, auch als das „Tor zum Bewusstsein“ bezeichnet, besteht aus über 100 Einzelkernen und ist deshalb von so überragender Bedeutung, weil beinahe alle sensiblen und sensorischen Fasern sowie motorische Leitungen zuerst in den Thalamus projiziert werden. Dieser Struktur kommt eine Filterfunktion zu, welche die Weiterleitung an Information an die Großhirnrinde betrifft.
Dem Epithalamus zugeordnet ist u.a. die Zirbeldrüse (Epihyse), welche besonders durch die Hormonausschüttung von Melatonin für den zirkadianen Rhythmus von Bedeutung ist.
Im Hypothalamus liegt eine Vielzahl an Kernen, welche als oberste Steuerinstanz für vegetative und endokrine Systeme fungiert. Der Hypothalamus nimmt direkten Einfluss auf die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse), welche in einen Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) und eine (Neurohypophyse) gegliedert wird. Durch sogenannte Releasing-Hormone wird in der Adenohypophyse die Ausschüttung der Hormone ACTH, FSH, LH, TSH, STH, PRL und MSH reguliert. Auch die Hormone der Neurohypohyse, Vasopressin und Oxytocin, unterliegen der Regulation des Hypothalamus.
Als letzter Teil ist noch der Subthalamus zu erwähnen, der sich aus den beiden Kernen Ncl. subthalamicus und Globus palladinus zusammensetzt, allerdings funktionell den Basalganglien zugeordnet wird. Bei einem Ausfall sind unkontrollierte Schleuderbewegungen der Extremitäten (Hemiballismus) die Folge [Krzovska M., 2006:2-3].

6.2.3.3 Das Kleinhirn

Den verbleibenden Raum in der hinteren Schädelgrube nimmt das Kleinhirn (Cerebellum) ein. Es ist über drei Paare von Kleinhirnstielen mit dem Hirnstamm verbunden.
Im Durchmesser misst es zirka 10 cm und wird in zwei Kleinhirnhemisphären gegliedert. Seine Aufgaben sind der Erhalt des Gleichgewichtssinns im Vestibulocerebellum mit Hilfe von Afferenzen aus den Vestibulariskernen, die Regulation des Muskeltonus durch das Spinocerebellum, welches den Hauptteil seiner afferenten, propriozeptiven Information aus dem Rückenmark bekommt sowie die Steuerung und Modulation von Bewegungen über das Ponotocerebellum, welches in Zusammenarbeit mit dem Großhirn über kortikopontine Bahnen geschieht.

6.2.3.4 Das Großhirn

Das Großhirn wird aus zwei miteinander verbundenen Hälften, den Großhirnhemisphären, gebildet. Es kommunizieren diese beiden Hälften über eine quer verlaufende Faserverbindung, dem Corpus callosum.
Nach der evolutionären Entwicklung der einzelnen Abschnitte kann der Paleokortex im Großhirn als ältester Teil beschrieben werden. Darauf entwickelt sich das Striatum, der Archikortex und, als jüngster und auch größter Teil, der Neokortex.

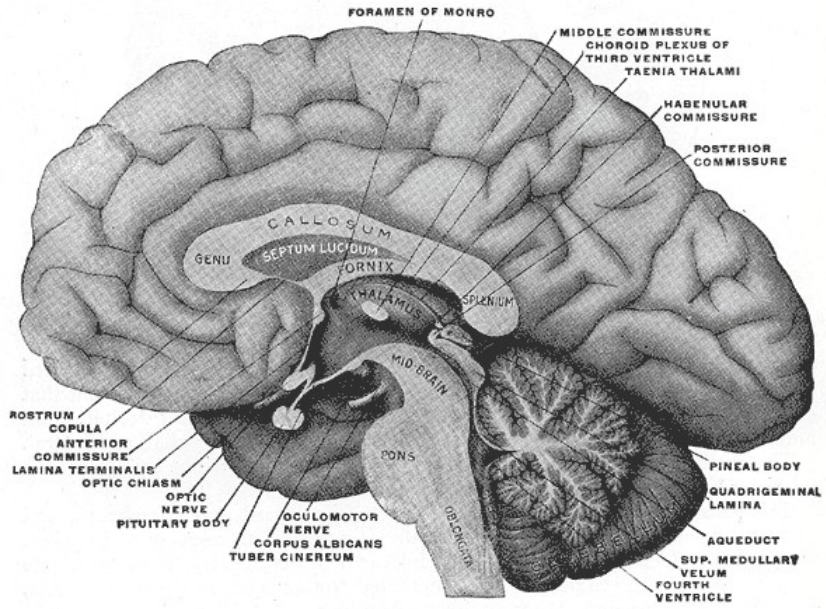

Abbildung 9: Großhirnquerschnitt [Gray H. 1918:Fig.715]

Makroskopisch kann im Großhirn zwischen der nervenzellkörperreichen, grauen und der nervenzellkörperarmen, weißen Substanz unterschieden werden.
Das Großhirnmark, genauer die weiße Substanz (Substantia alba), besteht zum überwiegenden Teil aus Nervenbahnen, die im engeren Sinn Fortsätze, wie Axone und Dendriten, von Nervenzellen sind und sich untereinander verbinden.

- **Längsverbindungen**

Als sogenannte Assoziationsbahnen bezeichnet bilden sie die Verbindung zwischen Nervenzellen innerhalb einer Großhirnhemisphäre.

- **Querverbindungen**

Als „Kommissurbahnen“ bezeichnet verbinden sie Nervenzellen der linken und der rechten Hemisphäre.

- **Ab- oder aufsteigende Verbindungen**

Die Projektionsbahnen als Verbindung zwischen Großhirn und den anderen Teilen des Zentralnervensystems [Lippert H., Herbold D., Lippert-Burmester W., 2002:388-393].

6.2.3.4.1 Der Paleokortex

Der Paleokortex umfasst das Riechhirn mit dem Bulbus olfactorius, Tractus olfactorius und Tuberculum olfactorius. Des Weiteren bilden auch Teile des Corpus amygdaloideum, dem Mandelkern, welcher dem limbischen System zugeordnet wird, den Paleokortex. Das limbische System übernimmt die Aufgabe der Kontrolle des Hypothalamus, nimmt Einfluss auf sexuelle Funktionen und spielt eine wichtige Rolle bei emotional ausgelösten Reaktionen und emotional betonten Gedächtnisinhalten.

6.2.3.4.2 Der Archikortex

Der Großteil dieses Abschnittes wird durch den Hippocampus gebildet. Der bogenförmige Hippocampus, welcher durch den Fornix seine Efferenzen erhält, liegt zu einem großen Teil im Temporallappen und bildet die mediale Wand des Seitenventrikelunterhorns und das Dach des dritten Ventrikels. Als ein wichtiger Abschnitt des limbischen Systems übernimmt der Hippocampus eine entscheidende Aufgabe bei Lernvorgängen, beeinflusst das Bewusstsein, Motivation und Affektverhalten.

6.2.3.4.3 Der Neokortex

Der jüngste Teil des menschlichen Gehirns ist gleichzeitig auch der größte Teil. Er ist verantwortlich für eine Vielzahl von höheren kognitiven Leistungen und wird in vier Lappen geteilt: Frontallappen, Parietallappen, Okzipitallappen und Temporallappen. Die funktionelle Gliederung erlaubt die Einteilung in Primär-, Sekundär-, und Assoziationsfelder.

Das primäre motorische Zentrum, der Motorkortex, im Gyrus präcentralis des Frontallappens ist Ausgangspunkt jeder Willkürmotorik. Durch die Zusammenfassung der Efferenzen als Pyramidenbahn werden die Impulse an die Hirnnervenkerne und das Rückenmark geleitet. Die somatotope Gliederung des primären motorischen Kortex beschreibt die Verteilung der motorisch beanspruchten Körperteile auf den Kortex. Daraus entsteht das Bild des Homunculus, wobei feinmotorisch stark beanspruchte Körperteile, wie zum Beispiel die Hand, einen verhältnismäßig großen Teil einnehmen.
Die Bewegungsvorbereitung und Steuerung der extrapyramidalen Motorik findet in den prämotorischen Zentren statt. An dieses prämotorische Zentrum angelagert findet sich das primäre Augenfeld, das eine willkürliche, horizontale Augenbewegung zur kontralateralen Seite ermöglicht. Ein wichtiges Zentrum des Frontallappens ist das motorische Sprachzentrum, auch als Brocca-Sprachzentrum bezeichnet. Es übernimmt die Aufgabe der Steuerung und Koordination der für die Sprachbildung wichtigen Muskeln.
Bereiche, welche vor dem prämotorischen Kortex liegen, bilden die präfrontale Rinde, die ihre Bedeutung in der Persönlichkeitsbildung und im Kurzzeitgedächtnis hat.
Der Parietallappen schließt sich dem Frontallappen an und wird durch den Temporallappen und den Okzipitallappen begrenzt. Kaudal des Sulcus centralis liegt das Gebiet des Gyrus postcentralis, welches die zentrale sensible Rinde darstellt. Hierher gelangen alle sensiblen Wahrnehmungen der Haut ohne vorherige Interpretation. Auch hier liegt, analog zum Motorkortex, eine somatotopische Gliederung vor. Die Interpretation der Wahrnehmung findet tiefer, in der sekundär somatosensiblen Rinde statt.
Der Gyrus angularis ist für die Zuordnung von sprachlichen Begriffen zu visuellen Reizen verantwortlich und verschaltet somit die Hör- und Sehbahnen.
Im Okzipitallappen, welcher den hintersten Abschnitt des Gehirns bildet und nur unscharf durch den Gyrus supramarginalis und angularis vom Parietal- und Temporallappen getrennt ist, befindet sich die primäre Sehrinde. Die primäre Sehrinde ist der Endpunkt der Sehbahn. Hier werden die visuellen Eindrücke interpretationsfrei wahrgenommen. Erst in den sekundären Zentren wird den Eindrücken eine Bedeutung zugewiesen.
Der seitliche Hirnlappen, der Temporallappen, durch den Sulcus lateralis und Gyrus supramarginalis von den übrigen Hirnlappen abgetrennt, ist Sitz der primären Hörrinde. Analog zu den bereits oben genannten sekundären Zentren findet die Interpretation des Gehörten erst im Wernicke-Sprachzentrum statt, der sekundären Hörrinde des Frontallappens.

6.2.3.4.4 Die Basalganglien

Die Basalganglien stellen eine Ansammlung von Kernen im Bereich des Großhirnmarks dar. Die Gliederung erfolgt dabei in Ncl. caudatus, Ncl. lentiformes mit Putamen und Pallidum, Subthalamus, Ncl. ruber und Substantia nigra. Zugeordnet werden die Basalganglien dem extrapyramidalen System, dem die Koordination der unwillkürlichen Motorik zugeschrieben wird. Schäden oder Störungen im Bereich der Basalganglien führen unter anderem zur Parkinson-Erkrankung, Dystonien oder Hyperkinesien [Lippert H., Herbold D., Lippert-Burmester W., 2002:388-393].

7 Klinik

7.1 Der Schlaganfall im Allgemeinen

In Österreich stellt der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache nach Krebs und Herz-Kreislauferkrankungen dar. Bei Männern gehen 10 % der Todesursachen auf Schlaganfälle zurück, bei Frauen sind es 15 %. Die Sterblichkeit hat in den letzten Jahren abgenommen. 1970 starben jährlich noch 258/100.000 an den Folgen eines Schlaganfalls. 1998 waren es nur noch 158 [Österreichische Gesellschaft für Schlaganfallforschung 2000].
Wie aus der nachstehenden Graphik erkennbar ist, bilden Herz-Kreislauferkrankungen - wie Herzinfarkt und Schlaganfall - immer noch den Hauptteil der Todesursachenstatistik. Allerdings muss erwähnt werden, dass in den letzten zehn Jahren die Sterblichkeit an Herz-Kreislauferkrankungen um 33 % gesunken ist [Statistik Austria 2010].

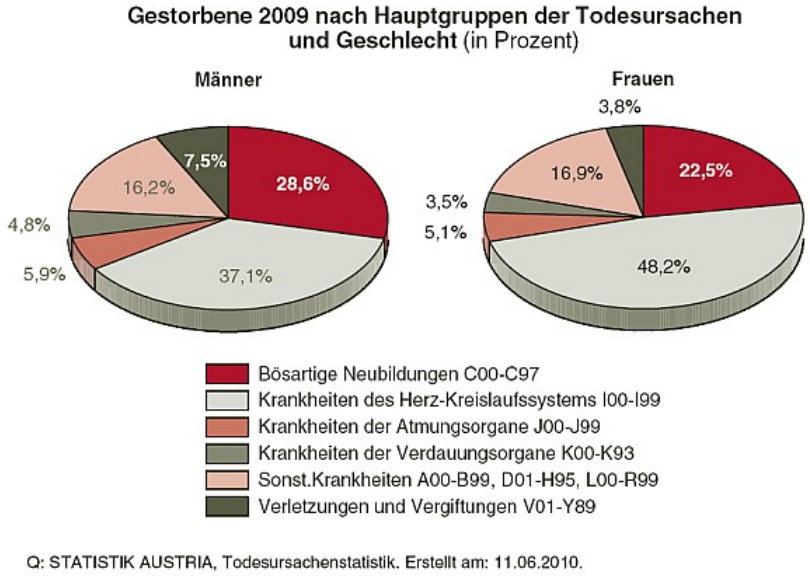

Abbildung 10: Todesursachenstatistik 2009 [Statistik Austria]

Der Schlaganfall stellt keine Krankheitseinheit dar, sondern ist in eine zerebrale Ischämie und eine vaskuläre Hirnblutung zu unterteilen.

In 85 % der Fälle sind zerebrale Ischämien Ursache eines Schlaganfalls. Ausgelöst durch:

- kardiogene Embolien
- zerebrale Mikroangiopathien
- Vaskulitiden
- Hirnvenen- und Sinusvenenthrombosen

Vaskuläre Hirnblutungen, wie intrazerebrale Hämatome und Subarachnoidalblutungen (SAB) bilden die restlichen 15 % der Ursachen für eine zerebrale Ischämie [Masuhr K. F., Neumann M., 2007:388ff].

7.2 Zerebrale Ischämien

7.2.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der zerebrovaskulären Erkrankungen in den industrialisierten Staaten beträgt 150-200/100.000 Einwohner, wobei die Prävalenz auf 700-800/100.000 geschätzt wird.

7.2.2 Risikofaktoren

Einer der größte Risikofaktoren für eine zerebrale Ischämie ist der arterielle Hypertonus. Es zeigte sich, dass die Inzidenz von Schlaganfällen mit der Höhe des Blutdruckes korreliert. Daraus ergibt sich, dass eine antihypertensive Therapie das Infarktrisiko erheblich senkt.
Weitere, nicht zu unterschätzende, Risikofaktoren sind das Lebensalter (insbesondere wenn zusätzlich strukturelle Herzerkrankungen wie eine Linksherzinsuffizienz oder Vorhofflimmern auftreten), Diabetes mellitus, Nikotinabusus, weibliches Geschlecht, Alkoholismus und Hyperlipidämie.

7.2.3 Ätiopathogenese

Per Definition handelt es sich bei zerebralen Ischämien um Perfusionsstörungen des Hirngewebes auf Grund von stenosierenden oder obstruierenden Prozessen der Gehirngefäße. Häufigste Auslöser sind arteriosklerotische Mikro-oder Makroangiopathien durch arterielle

Hypertonie, thrombotische oder thrombembolische Verschlüsse der intra- bzw. extrakraniellen Hirngefäße und kardiale Embolien. Die Schweregrade können dabei von vorübergehenden neurologischen Ausfällen, einer TIA, bis zum kompletten Hirninfarkt (complete stroke) variieren. In Abhängigkeit der betroffenen Region im Gehirn prägt sich die klinische Symptomatik aus, und es bilden sich sogenannte Infarktmuster.

7.2.4 Symptomatologie

Es kommt entsprechend den betroffenen Gefäßgebieten zu richtungsweisenden neurologischen Ausfällen. Vorzeichen können Kopfschmerzen und Schwindel sein.
Beispielhaft kommt es bei einem ausgeprägten Großhirnhemisphäreninfarkt zu einer kontralateralen Hemiparese (Halbseitenlähmung), bei einem Hirnstamminfarkt zu einer gekreuzten Symptomatik und bei einem Infarkt des Kleinhirns zu einer homolateralen Hemiataxie (halbseitige Bewegungskoordinationsstörung) [Masuhr K.F., Neumann M., 2007:388ff].

7.3 Transistorische ischämische Attacke

Hierbei handelt es sich um vorübergehende neurologische Ausfälle, welche sich innerhalb von einer Stunde wieder zurückbilden und keinerlei morphologische Befunde in der Bildgebung hinterlassen.
Die Auslöser einer solchen TIA sind in den meisten Fällen Rupturen und damit verbundene Mikroembolien von ulzerierenden, arteriosklerotischen Plaques im Bereich der A. carotis, A. vertebralis oder kardiogene Embolien.

7.3.1 Symptomatologie

Häufig ist eine plötzlich auftretende Blindheit, eine Amaurosis fugax, ein charakteristisches Zeichen für eine TIA im Stromgebiet der A. carotis. Ist das vertebro-basiläre Stromgebiet betroffen, so wird dies durch Dysphagie, Drehschwindels, Ataxie, verschwommenes Sehen, Dysarthrie und Sturzattacken auffällig.

7.3.2 Differentialdiagnosen

Es können mehrere Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Entweder ein complete stroke, ein fokaler epileptischer Anfall, eine Migräne, eine intrakranielle Raumforderung, eine metabolische Entgleisung oder ein peripherer Nervenschaden. Blutdruckkrisen mit systolischen Werten über 200 mmHg können ebenfalls Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Hemianopsie (halbseitiger Gesichtsfeldausfall) und Aphasie (Sprachstörung) hervorrufen [Krzovska M., 2006:78-79].

7.4 Hirninfarkt

Der Hirninfarkt kennzeichnet sich durch seine schlagartig einsetzende, neurologische Symptomatik. Diese tritt meist ohne Vorzeichen auf und bildet sich, wenn überhaupt, nur unvollständig zurück. Man unterscheidet hierbei eine Makroangiopathie mit Territorial-, Grenzzonen- und Endstrominfarkten und eine Mikroangiopathie mit lakunären und subkortikalen Infarkten.
Territorialinfarkte entstehen auf Grund eines thrombotischen oder embolischen Verschlusses des Hauptstammes oder von Abgängen der A. cerebri anterio, media oder posterior. Das Infarktareal nimmt das gesamte Versorgungsgebiet der Arterie ein und stellt sich als keilförmiger, kortikaler Infarkt oder Basalganglieninfarkt dar. Grenzzoneninfarkte treten auf Grund einer Stenose der extra- oder intrakraniellen Gefäße und einem systemischen Blutdruckabfall auf.
Auslöser für Endstrominfarkte sind hämodynamisch wirksame Stenosen der extrakraniellen Blutgefäße, wie zum Beispiel der A. carotis interna. Es resultiert daraus eine Ischämie der „letzten Wiesen“ im subkortikalen oder periventrikulären Marklager.

7.4.1 Symptomatologie

In Abhängigkeit der betroffenen Gefäßgebiete bietet sich eine unterschiedliche Symptomatik. Beispielhaft für einen Großhirnhemisphäreninfarkt wird hier die Obstruktion der medialen Hirnarterie beschrieben.

Ein Verschluss der A. cerebri media hat zur Folge, dass der Patient eine brachiofacial betonte, (senso-) motorische Hemiparese entwickelt, da sich der Gyrus präcentralis und postcentralis im Versorgungsgebiet dieser Arterie befinden.
Des Weiteren kann beim Verschluss dieser Hirnarterie das sogenannte „Herdblick"-Phänomen beobachtet werden, welches auch als Dèviation conjuguèe bezeichnet wird und die Blickwendung des Patienten zur Läsion beschreibt. Im weiteren Fortschritt bilden sich Beugespastiken der Hände und eine Streckspastik der Beine aus. Hemihypästhesie (halbseitige Überempfindlichkeit), Aphasie, Apraxi (gestörte Ausführung willkürlicher Bewegungen), Hemineglect (eine Körperhälfte wird nicht wahrgenommen) und Dysarthrie (gestörte Steuerung der Sprachbewegung) können ebenso Symptome eines A. cerebri media Infarktes sein. Kommt es im Bereich des Hirnstammes zu einer Infarzierung, zum Beispiel durch eine Stenose im vertebro-basilären Stromgebiet von Medulla, Pons und Mesenzephalon, so kommt es zu einem gekreuzten Hirnstamm-Syndrom. Das dabei am häufigsten auftretende ist das Wallenberg-Symdrom, bei welchem es durch einen Infarkt der dorsolateralen Medulla oblongata einerseits zu einem homolateralen Hornersyndrom, einer dissoziierten Sensibilitätsstörung im Gesicht, einer Gaumensegelparese und einer Hemiataxie kommt und andererseits zu einer kontralateralen Sensibilitätsstörung am Körper.
Andere gekreuzte Hirnstammsyndrome sind das Weber-, das Millard-Gubler- und das Jackson-Syndrom. Kleinhirninfarkte führen zu Koordinations-, Sprech- und Stimmstörungen. Dabei ist eine zerebelläre Ataxie mit Intentionstremor und Dysmetrie und ein pathologisches Reboundphänomen auffällig [Masuhr K.F., Neumann M., 2007:388ff].

7.4.1.1 Bildgebung

In der Diagnostik der cerebralen Perfusionsstörungen nimmt die CT den wichtigsten Stellenwert ein. In der Akutphase des Geschehens gilt es, zwischen einer Ischämie und einer Blutung zu differenzieren. Im Gegensatz zu einer Blutung, welche sich bereits im Nativ-CT als hyperdense Läsion darstellt, demarkiert sich eine Ischämie erst nach einem Zeitraum von 12 - 24 Stunden als hypodenses Areal. Als Hinweis auf einen Infarkt können bereits 2 - 4 Stunden nach dem Geschehen im CT das hyperdense Mediazeichen (engl.: hyperdens media sign), die Aufhebung der Differenzierung zwischen Rinde und Mark, Zeichen eines raumfordernden Effektes durch Ventrikelengstellung, Nachweis einer Minder-

durchblutung im Perfusions-CT und Nachweis eines Gefäßverschlusses im Angio-CT als Frühzeichen gewertet werden.
Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat im Vergleich zur CT-Untersuchung Vorteile. Durch eine diffusions- und perfusionsgewichtete Aufnahme kann bereits 30 Minuten nach dem Infarkt ein positiver Befund nachgewiesen werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass auch Infarkte in der hinteren Schädelgrube im Vergleich zu einem CT artefaktfrei dargestellt werden können. Auch Einblutungen werden im MRT besser dargestellt.
Eine Angiographie ist vor allem dann von Bedeutung, wenn eine Lysetherapie angeschlossen werden soll. Von besonderem Interesse ist dies bei Verschlüssen im vertebro-basilären Stromgebiet, da diese innerhalb der ersten Stunden mittels lokaler Thrombolyse behandelt werden können [Reiser M., Born Ch., 2006:578ff].

7.4.2 Therapie

7.4.2.1 Akuttherapie

Neben spezifischen Therapien, wie systemischer und lokaler intraarterieller Thrombolyse, müssen in der akuten Phase des Schlaganfalls auch noch weitere Befunde beachtet und gegebenenfalls therapiert werden. Ein Blutdruck von maximal 220 mmHg systolisch bzw. 120 mmHg diastolisch kann anfangs toleriert werden, sollte aber bei längerem Bestehen langsam gesenkt werden. Dabei sollte nicht über 20 % des Ausgangswertes bzw. <150 mmHg systolisch gesenkt werden. Das Senken des Blutdrucks sollte mit Captopril oder Urapidil über den Perfusor, oder bei einer hypertensiven Krise mit Clonidin oder Dihyralazin gesenkt werden. Kommt es zu einem Blutdruckabfall, so muss mit einer Volumensubstitution bzw. einer Therapie mit Katecholaminen (z.B. Dopaminperfusor) begonnen werden. Bei Zeichen einer Linksherzinsuffizienz kann eine vorsichtige Gabe von Diuretikern, wie zum Beispiel Furosemid, erfolgen, sowie bei einer Dekompensation der Herzinsuffizienz die Einleitung einer Digitalistherapie. Bis zu drei Stunden nach Auftreten eines Schlaganfalls kann eine systemische, intravenöse Thrombolyse gestartet werden. Bis zu sechs Stunden nach Beginn ist eine lokale, arterielle Thrombolyse möglich. Hierbei sind einige Punkte zu beachten. Unter anderem muss eine intrakranielle Blutung und eine frühere Ischämie mittels CT ausgeschlossen worden sein. Zusätzlich verbieten eine ausgeprägte

Vigilanzstörung, eine fixierte Blickdevation und eine Hemiplegie innerhalb von drei Stunden nach dem akuten Ereignis die Lysetherapie [Masuhr K.F., Neumann M., 2007:402-403].

7.4.2.2 Primäre Prävention

Primäre Prävention soll das Auftreten einer Erkrankung im Vorfeld bereits verhindern.

Primäre Prävention	
Hypertonie	Systolische Werte > 140 mmHg und diastolisch > 90 mmHg sollten mittels salzarmer Diät, Ausdauersport und antihypertensive Therapie behandelt werden. Für DiabetikerInnen gelten niedrigere Werte von systolisch > 130 mmHg und diastolisch > 80mmHg
Rauchen	Raucher sollte den Nikotinkonsum einstellen.
Fettstoffwechsel	KHK PatientInnen oder PatientInnen nach Herzinfarkt sollten bereits bei LDL Werten von > 100 mg/dl mit einem Statin behandelt werden. Patienten ohne KHK und höchstens einem kardiovaskulären Risikofaktor sollte bei LDL Werten von > 190 mg/dl ein Statin verabreicht werden.
Diabetiker	Es sollte ein normoglykämischer Blutzuckerwert angestrebt werden. Zur antihypertensiven Therapie wird der Einsatz von ACE empfohlen.
Vorhofflimmern	Persistierendes oder paroxysomales Vorhofflimmern und begleitenden vaskulären Risikofaktoren sollet oral antikoaguliert werden mit einer Ziel-INR von 2,0-3,0. Bei Vorhofflimmern, Alter unter 65 Jahren und fehlenden vaskulären Risikofaktoren ist keine Antikoagulation oder Thrombozytenfunktionshemmung notwendig

Tabelle 2: Primäre Prävention des Schlaganfall [Nach den Leitlinien der DGN 2008]

7.4.2.3 Sekundäre Prävention

Die sekundäre Prävention zielt darauf ab, nach einem Ereignis das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern.

Sekundäre Prävention	
Hypertonie	Nach einem Schlaganfall sollte unbedingt eine antihypertensive Therapie eingeleitet werden, da diese das Schlaganfallrisiko bei PatientInnen mit und ohne Hypertonie reduziert.
Rauchen	Wegen des guten primär präventiven Effektes wird die Raucherentwöhnung empfohlen.
Diabetiker	Experten empfehlen eine gute Einstellung des Zuckers.
Fettstoffwechsel	Der LDL-Wert sollt auf < 100mg / dl gesenkt werden.
Vorhofflimmern	Bei PatientInnen mit kardialen Embolіequellen sollte ein INR 2,0-3,0 angestrebt werden;

Tabelle 3: Sekundär Prävention des Schlaganfall [Nach den Leitlinien der DGN 2008]

7.4.2.3.1 Verlauf

Komplikationen, wie Dysregulationen des Atem- und Kreislaufzentrums sowie Aspirationspneumonien bestimmen die Prognose des Hirninfarkts. Etwa 50 % der Todesfälle sind auf diese oben aufgeführten Komplikationen zurückzuführen. Nur grob ein Drittel der Betroffenen kann wieder einer geregelten Arbeit nachgehen. Das zweite Drittel bleibt pflegebedürftig und das letzte Drittel überlebt die Akutphase des Infarktes nicht, da die Letalität z.B. bei akutem Verschluss der A. basilaris unbehandelt bei 80% liegt. Jeder zweite HirninfarktpatientIn verstirbt innerhalb von fünf Jahren an einem Rezidiv oder an einem Herzinfarkt. Das Reinfarktrisiko beträgt nach einer TIA 5-6 % / Jahr [Masuhr K.F., Neumann M., 2007:404-406].

8 Das persistierende Foramen ovale (PFO)

8.1 Die embryonale Bedeutung des Foramen ovale

Das Herzkreislaufsystem entstammt dem mittleren Keimblatt, dem Mesoderm. Ursprünglich ist der Herzschlauch paarig angelegt und vereinigt sich am 22. Entwicklungstag zu einem einzelnen, leicht gebogenen Herzschlauch, wobei innen ein Endokardschlauch und außen ein Myokardmantel liegt. Zwischen der 4. und 7. Woche entsteht durch die Ausbildung der Septen die typische Herzstruktur mit 4 Kammern.
Das Foramen ovale ist im fetalen Kreislauf von Wichtigkeit, da es dem oxygenierten, mütterlichen Blut aus der Nabelschnurvene erlaubt, über diese Kurzschlussverbindung in den Körperkreislauf des Fetus zu gelangen.

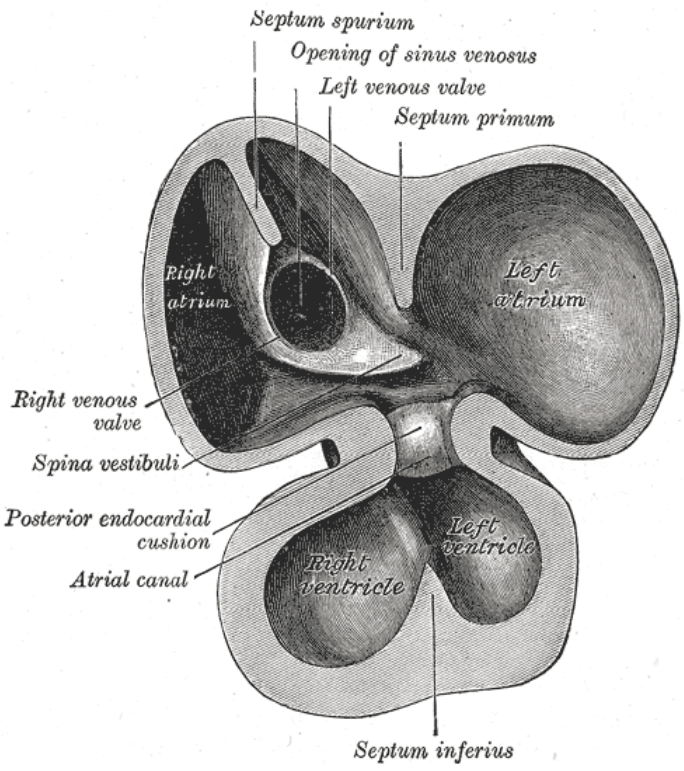

Abbildung 11: Embryonale Herzentwicklung [Gray H. 1918: Fig.456

In der 4. Woche der Schwangerschaft beginnt im noch ungeteilten Vorhof das Septum primum vom Dach des Vorhofes in Richtung Endokardkissen zu wachsen. Dabei folgt es dem Atriventrikularkanal hinab und bildet eine Öffnung, das Ostium primum.

Kurz bevor das Septum primum das Endokardkissen erreicht und sich damit verschmelzen kann, reißt es an der Basis durch physiologische Nekrose ein, und es bildet sich das Ostium secundum, welches den Blutfluss vom rechten in den linken Vorhof weiterhin ermöglicht. Mit der Ausweitung des rechten Vorhofes bildet sich vom Dach des rechten Vorhofes ausgehend eine weitere Falte in Richtung Endokardkissen. Diese, als Septum secundum bezeichnete Falte, schiebt sich kulissenartig über das Ostium secundum und lässt am Unterrand das Foramen ovale frei [Sadler T., Langmann J., Drews U., 2003:223].
Kurz nach der Geburt steigt der Druck im linken Vorhof und der Druck im rechten Vorhof fällt. Des Weiteren erhöht sich der Druck im linken Ventrikel was dazu führt, dass das Septum primum gegen den Oberrand des Septum secundum gepresst wird. In 75% der Fälle ist der Verschluss des Foramen ovale bis zum 2. Lebensjahr abgeschlossen [Hara H., Virmani R., 2005:1768-1770].

8.2 Epidemiologie

In Autopsiestudien wird die Prävalenz eines offenen Foramen ovale mit 27 % angegeben, wobei die Prävalenz mit jeder Lebensdekade ab-, die Größe des Foramens jedoch zunimmt.
Häufig ist ein offenes Foramen ovale mit anderen Herzdefekten assoziiert. Am häufigsten tritt dabei ein Atrial Septum Aneurysma [ASA] auf, wobei es sich um eine Aussackung des Septums handelt, welche in eine oder beide Vorhöfe schlägt.
Die Prävalenz eines ASA wird in der Literatur bei Autopsiestudien mit 1 % und bei TEE-Studien mit 2,2 %-4 % angegeben. Bei etwa 33 % der Patienten mit einem ASA lässt sich auch ein PFO nachweisen [Hara H., Virmani R., 2005:1772-1776].

8.3 Der klinische Bezug

Das Foramen ovale wird den Vorhofseptumdefekten zugeordnet. Vorhofseptumdefekte gehören zu den häufigsten Fehlbildungen des Herzens und treten mit einer Inzidenz von 6,4:10.000 Geburten auf [Sadler T., Langmann J., Drews U., 2003:205].
Typen des ASD sind der Ostium Secundum Typ (ASD II), bei welchem eine große Öffnung zwischen den beiden Vorhöfen besteht, der Ostium Primum Typ (ASD I), bei wel-

chem sich der Defekt weiter unten im Bereich der Vorhof-Kammer-Klappen befindet und der seltene Sinus-Venosus-Typ, der sich entweder im oberen Teil des Vorhofseptums oder im unteren Teil des Vorhofseptums im Bereich der Mündungsstelle der unteren Hohlvene befinden kann.
Durch die unterschiedlichen Druckverhältnisse in den beiden Vorhöfen kommt es zu einem Links-Rechts-Shunt und damit zu einer Mehrdurchblutung der Lunge. Allerdings ist im Gegensatz zu einem Ventrikelseptumdefekt die Gefahr der Ausbildung eines pulmonalen Hypertonus geringer. Die klinischen Symptome sind meistens stumm. Nur selten kann es zu einer Gedeihstörung oder einer Infektanfälligkeit kommen. Leistungsminderungen sind selten.
Auf langfristige Sicht allerdings kann es zu einer Funktionsstörung oder zu Herzrhythmusstörungen der belasteten rechten Herzkammer kommen, und es kann durch Abwanderung von tiefen Beinvenenthrombosen über die Hohlvene zu einem Übertritt vom venösen in den arteriellen Kreislauf kommen und so durch eine paradoxe Embolie einen Schlaganfall auslösen [Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie Kiel 2010].

Weiters wird ein Zusammenhang eines PFO mit Migräne, dem Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom, der Dekompressionskrankheit, Luftembolien nach neurochirurgischen Eingriffen und Fettembolien nach orthopädischen Eingriffen diskutiert.

8.3.1 PFO und Migräne

Der Zusammenhang zwischen Migräne mit Aura und einem PFO ist noch Gegenstand von Untersuchungen. In einem Literaturreview von Zaza et al. wird die momentan aktuelle Literatur zusammengefasst. In einer Studie von Anzola et al. 2006 wurden 113 PatientInnen mit Migräne (mit und ohne Aura) untersucht. Ein PFO wurde indirekt mittels TCD nachgewiesen. Die Prävalenz eines PFO betrug bei den PatientInnen mit Migräne mit Aura 48 %, bei denen ohne Aura 23 % und in der Kontrollgruppe 20 %. Der Unterschied zwischen Migräne mit und ohne Aura war signifikant [odds ratio=3,13]. Ebenso der Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der Migräne mit Aura. Aus diesen Ergebnissen heraus schloss der Autor, dass ein offenes Foramen ovale mit Migräne mit Aura assoziiert ist [Zaza K., Weimar Ch., 2010:42-44].

8.3.2 Platypnoe -Orthodeoxie -Syndrom

Dabei handelt es sich um ein sehr seltenes Syndrom von Dyspnoe und Kurzatmigkeit beim aufrechten Stand. Die Symptome nehmen in liegender Position sofort ab. Dieses Syndrom entsteht durch einen lagerungsabhängigen Rechts-Links-Shunt. Am häufigsten tritt dieser Shunt durch Verbindung auf Vorhofebene auf. Es benötigt allerdings neben einem anatomischen Korrelat, wie z.B. ein PFO, ein perforiertes Vorhofseptumaneurysma oder einen Vorhofseptumdefekt auch eine funktionelle Komponente, welche bewirkt, dass das Blut vom rechten in den linken Vorhof fließt. In den meisten Fällen kommt es bei den PatientInnen zu einer Verlagerung des Septums im Stehen, wodurch vermehrt Blut aus der unteren Hohlvene direkt durch den Defekt in den linken Vorhof fließt. Die Therapie der Wahl ist die Ausschaltung des Shunts [Dürst U., Eberli F., 2005:370-375].

8.3.3 Kryptogener Schlaganfall

Als „cryptogenic stroke“ wird in der Literatur ein Schlaganfall bezeichnet, bei dem die klassischen Risikofaktoren für einen Schlaganfall fehlen.
In 35 % - 40 % der Fälle lässt sich kein ursächlicher Grund für den stattgefundenen Schlaganfall herausfinden. In Metaanalysen von retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten, jünger als 55 Jahre, welche einen kryptogenen Schlaganfall erlitten, eine sechsmal höhere Prävalenz für ein PFO hatten als PatientInnen mit anderen Formen des Schlaganfalls.
Der Pathomechanismus für die Entstehung einer solchen Art von Schlaganfall ist die Migration eines Thrombus, oder weniger üblich von Luft oder Fett, von der venösen Seite des Kreislaufes über ein offenes PFO in die arterielle Seite des Kreislaufes. Dies wird als „paradoxe Embolie“ bezeichnet [Lambert A., Malouf J. F., 2004: 950-956].

8.4 Die paradoxe Embolie

Die Erstbeschreibung einer paradoxen Embolie stammt von dem Berliner Pathologen Julius Conheim 1877. Er fand bei der pathologischen Untersuchung einer 30 jährigen Frau ausgedehnte Unterschenkelthrombosen, einen Thrombus in der A. ceribri media und ein,

für drei Finger offenes, Foramen ovale. Daraus schloss er, dass ein Thrombus aus den tiefen Beinvenen abgerissen sein müsse und über das Foramen ovale in das arterielle System embolisiert ist. Lange Zeit blieb dies ein pathologischer Zufallsbefund. Erst im Jahre 1988 wurde von Lechat et al. nachgewiesen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen offenen Foramen ovale und dem Auftreten von Schlaganfällen bei Patienten unter 55 Jahren besteht. Aus dem selben Jahr stammt auch die Definition der paradoxen Embolie von Webster et al. wonach eine paradoxe Embolie als Ursache eines neurologischen Defizites gilt, wenn eine intraatriale Kommunikation nachgewiesen ist und kardiale und extrakardiale Schlaganfallursachen ausgeschlossen sind. Allerdings müssen, damit eine paradoxe Embolie entsteht, drei Punkte gegeben sein:
Erstens die intraatriale Kommunikation, zweitens das Vorhandensein venöser Thromben und drittens die Erhöhung (vorübergehend oder permanent) des rechtsatrialen Druckes [Baumann G., Köhler F., 1999:240].
In einem Artikel von Droste D.W. et al. im Deutschen Ärzteblatt wird folgende Definition getroffen:

> *„Paradoxe Hirnembolien von thrombotischem Material aus dem venösen System durch einen kardialen oder extrakardialen Rechts-Links-Shunt sind eine potenzielle Ursache des Schlaganfalls, insbesondere bei jüngeren Patienten.“*

und weiter

> *„Die Diagnose einer paradoxen Hirnembolie wird bislang dann gestellt, wenn ein kardialer RLS (zumeist ein persistierendes Foramen ovale) echokardiographisch nachgewiesen wurde und andere, wahrscheinlichere Insultursachen ausgeschlossen worden sind*.“ [Droste D. W., Freund M., 2002:281]

Weiters kann zur Diagnosesicherung einer paradoxen Embolie ein embolisches Infarktmuster im MRT wegweisend sein, da das typisch kortikal liegende, dreieckige Muster bereits in der Frühphase des Insultes nachgewiesen werden kann. Dagegen sind Grenzzoneninfarkte, Lakunen und diffuse Enzephalopathien charakteristisch für andere Arten der Insultmechanismen.
Zu den extrakardialen Ursachen welche eine paradoxe Embolie verursachen können, zählen intrapulmonale Shunts, welche nur als Sekundärzeichen im TCD erkannt werden können, aber auch ein Shuntvolumen, entsprechend eines Vorhofseptumdefektes. Verstärkt

werden kann ein vorhandener Rechts-Links-Shunt durch das plötzliche Auftreten von symptomatischen und asymptomatischen Lungenembolien, welche den Druck im rechten Vorhof erhöhen [Droste 2002:282]. Die Inzidenz von paradoxen Embolien bei PatientInnen mit einer akuten Lungenembolie wird auf ca. 60% geschätzt [Lambert A., Malouf J.F. , 2004:950-956].

8.5 Diagnostik und Therapie

8.5.1 Transkranielle Doppler-Sonographie (TCD)

Diese Technik ermöglicht mit Hilfe von Ultraschallemissionen die Ortung der Hirnbasisarterien.
Als Schallfenster dienen dabei die dünne Temporalschuppe, die Orbita und das Foramen magnum. Indikationen für diese Untersuchungsmethode sind die Suche nach intrakraniellen Gefäßstenosen und -verschlüssen, Angiomen, Vasospasmen bei SAB und die indirekte Detektion eines Rechts-Links-Shunt bei einem offenen Foramen ovale.
Dazu wird dem/der PatientIn ein Ultraschallkontrastmittel (eine Mikrobläschen-Mikropartikel-Suspension) injiziert. Besteht ein RLS, so kommt es direkt nach der Injektion zum Auftreten einer „Kontrastmittelembolie“ im Strömungsbereich der A. cerebri media, was als Echosignalanstieg im TCD beobachtet werden kann [Masuhr 2007:154-155].
Um das nicht verschlossene Foramen ovale mit hoher Wahrscheinlichkeit nachzuweisen, sollten die Emboliesignale innerhalb von 10 Sekunden nach der Injektion in der A. cerebri media auftauchen. Die Sensibilität der TCD Untersuchung, verglichen mit einer TEE-Untersuchung, beträgt etwa 91 % - 100 % und die Spezifität zwischen 65 % - 93% [Babikan V., Wechsler L., Higashida R., 2003:23].

8.5.2 Transösophagealer Ultraschall (TEE)

Für diese invasive Untersuchung wird eine Ultraschallsonde in den Ösphagus eingeführt. Diese Untersuchung bietet eine besseren Darstellung bestimmter Teile des Herzens und der Aorta thoracalis.

Wesentliche Fragestellungen im TEE sind:

- kardiale Embolіequellen
- Endokarditis und kardiale Komplikationen
- prothetischer Klappenersatz
- angeborene Herzfehler (Anm. offenes foramen ovale)
- Aortendissektion

[Baenkler H.W. 2007:14]

8.5.3 Therapie

Es gibt verschiedene Ansätze für die Therapie von PatientInnen, welche ein offenes Foramen ovale haben und einen Schlaganfall infolge einer paradoxen Embolie erlitten.
Generell muss vorweg angemerkt werden, dass die neuesten Studien (z.B. CLOSURE 1) immer mehr in Richtung einer rein medikamentösen Behandlung gehen, da weder der offene, noch der interventionelle Verschluss in der sekundären Prophylaxe überlegen zu sein scheint.

8.5.3.1 Offener Verschluss

Dies bedeutet eine Operation am offenen Herzen. Diese bedarf einer Sternotomie und die Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine. Es erfolgt eine operative Korrektur mittels Direktnaht oder Patch. Allerdings verliert diese Art des Verschlusses an Bedeutung [Erdmann E., 2009:379-380].

8.5.3.2 Interventioneller Verschluss

Bei einem interventionellen PFO-Verschluss wir mittels eines Occludersystems (Schirmchen) das offene Foramen verschlossen.
Dabei wird, unter örtlicher Betäubung, im Herzkatheterlabor über die Leiste zuerst ein Katheter zur angiographischen Beurteilung der Anatomie in die V. femoralis eingebracht. Dieser wird danach durch einen größeren Katheter ausgetauscht.

Es wird der ausgewählte Occluder unter Röntgen und TEE Kontrolle durch den Defekt hindurch in den linken Vorhof geschoben. Dort wird der erste Teil des Occluders geöffnet und entfaltet sich. Der entfaltete Schirm wird an die Vorhofscheidewand zurückgezogen und nach Positionierung wird die rechte Hälfte des Occluders im rechten Vorhof entfaltet. Nach einer angiographischen Kontrolle wird das Occludersystem vom Katheter abgesetzt. Die Position des Schirmchens wird mittels konventionellen Thorax-Röntgen in zwei Ebenen und einer Echokardiographie überprüft. Die PatientInnen können am Tag nach der Intervention nach Hause entlassen werden [Kardiocenter Frankfurt an der Klinik Rotes Kreuz].

8.5.3.3 Medikamentöse Therapie

8.5.3.3.1 Primäre Prävention

Die DGN lehnt in ihren Leitlinien die routinemäßige Antikoagulation wie auch einen operativen und interventionellen Eingriff ab. Die Ausnahme dabei bildet ein großer, die Hämodynamik beeinflussender, kardialer Defekt.

8.5.3.3.2 Sekundäre Prävention

Zur sekundären Prophylaxe empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie den Einsatz von ASS 100 mg bei PatientInnen, bei denen ein zerebral ischämisches Ereignis zum ersten Mal aufgetreten ist. Tritt ein weiterer Schlaganfall unter ASS auf oder besteht ein zusätzliches ASA, so wir eine Antikoagulation mit einem INR von 2,0 - 3,0 für mindestens 2 Jahre empfohlen. Beim Auftreten von weiteren Rezidiven oder bei Kontraindikationen für eine Antikoagulation ist ein Schirmchenverschluss in Erwägung zu ziehen [Leitlinien der DGN 2008:1-42].

9 Material und Methoden

Die PatientInnen dieser Studie wurden aus einer Datenbank der Universitätsklinik für Neurologie in Graz ausgewählt. Insgesamt sind in dieser Datenbank 366 PatientInnen verzeichnet, welche seit dem Jahr 2003 nach einer paradoxen Embolie mit einer begleitenden cerebral-neurologischen Symptomatik, ein durch TCD und TEE verifiziertes PFO, ASD, ASA oder eine Kombinationen aus den drei Genannten hatten und mittels eines interventionellen Verschlusses behandelt wurden. In der Regel wurde bei allen PatientInnen eine TEE- und TCD-Kontrolle vor, direkt nach dem Eingriff und sechs Monate danach durchgeführt, um den Schirm auf seine Dichtheit zu prüfen. Weitere Daten beziehen sich auf die orale Therapie mit Thrombozytenfuntkionshemmer, die Komplikationen während oder kurz nach dem Eingriff und die Art des verwendeten Schirms. Zusätzlich wurde das Alter und das Geschlecht erhoben.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit sollte eine telefonische Befragung zum Followup der PatientInnen anhand eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang) durchgeführt werden. Einschlusskriterien für die PatientInnen zur Teilnahme an der Followup-Studie waren Volljährigkeit bzw. Geschäftsfähigkeit, ein Behandlungszeitraum in den Jahren 2004 bis 2006, ein nachgewiesenes PFO, ASD oder ASA und eine cerebral-neurologische Symptomatik. Nach den Einschlusskriterien ergab sich eine PatientInnengruppe von 147 Personen, an welche Aufklärungsbögen und eine zu unterschreibende Einverständniserklärung versandt wurden. Die Fragen bezogen sich auf das Wiederauftreten einer neurologischen Symptomatik (Insult/TIA). Dies war der primäre Endpunkt. Des Weiteren wurde vom Befrager die derzeitige medikamentöse Therapie (i.e.s. Thrombozytenfunktionshemmer, Cumarine, Clopidogrel) erhoben, und es sollte der Gesamtzustand des/der PatientIn mittels modifiziertem Rankin-Score eingeschätzt werden.

Es erklärten sich 74 Personen (38 Männer/36 Frauen) dazu bereit, vom Befrager am Telefon interviewt zu werden, wobei sich die Fragen auf den primären Endpunkt, die Medikamente und den Gesamtzustand bezogen. Alle 74 Personen konnten telefonisch erreicht werden.

9.1 Statistische Analyse

Die Daten der Kohorte wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Für metrische Daten wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, sowie Minimum und Maximum dargestellt, für kategorielle Daten absolute und relative Häufigkeiten. Für den primären Endpunkt wurde ein 95% Konfidenzintervall angegeben. Der Einfluss von weiteren Variablen auf das Auftreten, wie zum Beispiel Dichtheit oder Therapie wurden mittels Chi-Quadrat Test überprüft. Die Daten wurden mittels SPSS ausgewertet.

10 Ergebnisse

In der gesamten Gruppe lag der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt des interventionellen Verschlusses bei 44,9 [±9,49] Jahren. Der/die älteste PatientInn war 67 Jahre und der/die jüngste 16 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der Studie lag der Durchschnitt bei 50,2 [±11.48] Jahren. Der/die älteste PatientIn war 71 Jahre und der/die jüngste 21 Jahre alt. In dieser Gruppe hatten 60 PatientInnen [40,8 %] einen Insult+Infarkt, 36 [24,5 %] einen PRIND+Infarkt, 29 [19,7 %] einen PRIND, 12 [8,2 %] einen Insult und 10 [6,8 %] einen Infarkt. 10 PatientInnen [4 Männer / 6 Frauen] lehnten schriftlich ihre Mitarbeit ab und 63 [35 Männer / 28 Frauen] antworteten nicht. In der Gruppe, welche sich bereit erklärte telefonisch befragt zu werden, lag der Altersdurchschnitt vor der Intervention bei 45,5 [±11,61] und bei der Befragung bei 50,3 [±11,46]. Der Anteil von alleinigen PFOs in dieser Gruppe betrug 54 [73%]. In 8 [10,8 %] der Fälle wurde ein PFO in Kombination mit einem ASD diagnostiziert. Bei 7 [9,5 %] wurde ein PFO mit einem ASA nachgewiesen. Bei 3 [4,1 %] wurde ein reiner ASD gefunden. Bei jeweils 1 [1,4 %] wurde ein PFO+ASD+ASA und ein ASD+ASD verifiziert. Die Verteilung der klinischen Symptomatik zeigte sich wie folgt: 29 PatientInnen [39,2 %] erlitten einen Insult+Infarkt, 19 PatientInnen [25,7 %] hatten ein PRIND+Infarkt, bei 12 [16,2 %] wurde ein PRIND diagnostiziert, 10 PatientInnen [13,5 %] erlitten einen Infarkt und 4 PatientInnen [5,4 %] einen Insult.

	n=147	**n=74**
Demographische Daten		
Geschlecht	77 Männer / 70 Frauen	38 Männer / 36 Frauen
Alter jetzt	50,1 [±11,48] Jahre	50,3 [±11,46] Jahre
Alter bei Verschluss	44,9 [±9,49] Jahre	45,5 [±11,61] Jahre
Mittlere Followup-Zeit		68 [±8] Monate
Befunde		
PFO	100 [68 %]	54 [73 %]
ASD	6 [4,1 %]	3 [4,1 %]
PFO + ASD	11 [7,5%]	8 [10,8 %]
PFO + ASA	26 [17,7 %]	7 [9,5 %]
PFO + ASA + ASD	2 [1,4 %]	1 [1,4 %]
ASA + ASD	2 [1,4 %]	1 [1,4 %]

Klinik		
PRIND	29 [19,7 %]	12 [16,2 %]
Insult	12 [8,2 %]	4 [5,4 %]
Infarkt	10 [6,8 %]	10 [13,5 %]
Insult und Infarkt	60 [40,8 %]	29 [39,2 %]
Medikamenteneinnahme nach dem Verschluss		
TFH	120 [81,6 %]	59 [79,7 %]
Cumarine	24 [16,3 %]	13 [17,6 %]
Clopidogrel	2 [1,4 %]	2 [2,7 %]
Keine Medikamente	1 [0,7 %]	0

Tabelle 4: Überblick

Vergleicht man die Daten der Gruppe, welche in die Followup Studie eingeschlossen wurden (n=147) mit der Gruppe, welche sich dann tatsächlich bereit erklärte telefonisch interviewt zu werden (n=74), so fällt in der deskreptiven Statistik auf, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern und dem Alter gibt. Auch waren alle PatientInnen beim Verschluss in etwa gleich alt. Daraus lässt sich schließen, dass die Gruppe, welche sich bereit erklärt hatte befragt zu werden, zufällig entstanden ist und keinem Bias unterworfen ist.

Die mittlere Zeit zwischen dem interventionellen PFO Verschluss und der telefonischen Befragung betrug 68,4 [±8] Monate.

10.1 Telefonische Befragung

	n =74
Rezidive	4 [6 %]
Derzeitige Medikamenteneinnahme	
TFH	35 [47,3 %]
Cumarine	4 [5,4 %]
Clopidogrel	8 [10,8 %]
Keine Medikamente	27 [36,5 %]
Stationärer Aufenthalt	
nein	70 [94,6 %]
ja	4 [5,4 %]
Rankin-Score	
keine Beeinträchtigung	39 [52,7 %]
keine wesentliche Beeinträchtigung	21 [28,4 %]
leichte Beeinträchtigung	11 [14,9 %]
moderate Beeinträchtigung	3 [4,1 %]

Tabelle 5: Auswertung der telefonischen Befragung

Es ereigneten sich insgesamt vier [6 %] cerebral-neurologische Events in der telefonisch befragten Gruppe. Aus Gründen der Einfachheit wurde nur nach passageren neurologischen [TIA] und bleibenden [Insult] Ereignissen gefragt. Von den vier PatientInnen erlitten drei [4,1 %] eine TIA und einer [1,4 %] einen Insult.

Zu ihrer derzeitigen Medikamenteneinnahme gaben in der Befragung 27 [36,5 %] PatientInnen an, keine Medikamente mehr einzunehmen. 35[47,3 %] PatientInnen nahmen TFH, vier [5,4 %] Cumarine und acht [10,8 %] Clopidogrel ein.

Auf die Frage zu ihrem derzeitigen Gesundheitszustand gaben 39 [52,7 %] PatientInnen an, unter keinen Beeinträchtigungen zu leiden. Weitere 21 [28,4 %] PatientInnen gaben an unter keinen wesentlichen Beeinträchtigungen zu leiden. Lediglich 11 [14,9%] Personen leiden unter leichten, beziehungsweise 3 [4,1%] Personen unter moderaten Beeinträchtigungen.

10.1.1 Rezidive bezogen auf demographische und klinische Parameter

Als Rezidiv wird im Folgenden ein erneut eingetretener TIA oder Insult bezeichnet. In Bezug auf Dichtheitskontrollen bedeutet ein negatives Untersuchungsergebnis, dass kein Rest-Shunt mehr nachgewiesen werden konnte, und ein positives Ergebnis, dass ein Rest-Shunt nachgewiesen wurde.
Erhoben wurde auch die Zeitspanne zwischen dem interventionellen Verschluss des PFO und dem Auftreten der Rezidive. Sie beträgt im Mittel 30 [±9] Monate.

	Rezidiv	
Demographische Datenlagen	**ja**	**nein**
Männer	2 [50 %]	36 [51,4 %]
Frauen	2 [50 %]	34 [48,6 %]
Alter bei Verschluss	47,5 [±9,8]	45,3 [±11,7]
Alter jetzt	52,7 [±10,2]	50,2 [±11,5]

Tabelle 6: Rezidive bezogen auf Demographische Daten

Es zeigt sich bei den Rezidiven eine gleichmäßige Aufteilung auf das Geschlecht.
Beim Alter zeigt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen PatientInnen welche ein Rezidiv hatten und welche nicht.

	Rezidiv	
Medikamente	**ja**	**nein**
keine Medikamente	2 [50 %]	25 [35,7 %]
TFH	0	35 [50 %]]
Cumarine	0	4 [5,7 %]
Clopidogrel	2 [50 %]	6 [8,6 %]
Total	*74 [100 %]*	

Tabelle 7: Rezidive bezogen auf Medikamente

Es wird ersichtlich, dass von den PatientInnen mit Rezidiv zwei keine Medikamente und zwei Colpidogrel einnahmen.

	Rezidiv	
TCD nach 6 Monaten	**ja**	**nein**
negativ	4 [100 %]	41 [58,6 %]
positiv	0	23 [32,9 %]
nicht gemacht	0	6 [8,6 %]
Total	*74 [100 %]*	

Tabelle 8: Rezidive bezogen auf TCD-Kontrolle

Bei der Kontrolle der Dichtheit mit Hilfe der TCD fällt auf, dass von den negativen Befunden ein/e PatientIn einen Insult und drei PatientInnen eine TIA erlitten. Von den PatientInnen mit positivem Befund erlitt kein/e PatientIn ein weiteres neurologisches Ereignis.

	Rezidiv	
TEE nach 6 Monaten	**ja**	**nein**
negativ	1 [25 %]	49 [70 %]
positiv	0	13 [18,6 %]
nicht gemacht	3 [75 %]	8 [11,4 %]
Total	*74 [100 %]*	

Tabelle 9: Rezidive bezogen auf TEE-Kontrolle

Bei der Dichtheitskontrolle mit Hilfe einer TEE wurde herausgefunden, dass ein/e PatientIn trotz negativer TEE ein Rezidiv hatte. Bei drei, welche ebenfalls ein Rezidiv hatten, wurde keine TEE nach sechs Monaten durchgeführt.

	Rezidiv	
Befunde vor der Intervention	**ja**	**nein**
PFO	4 [100 %]	50 [71,4 %]
ASD	0	3 [4,3 %]
PFO + ASD	0	8 [11,4 %]
PFO +ASA	0	7 [10 %]
PFO + ASA + ASD	0	1 [1,4 %]
ASD + ASA	0	1 [1,4 %]
Total	*74 [100 %]*	

Tabelle 10: Rezidive bezogen auf Vorbefunde

	Rezidiv	
Klinik vor der Intervention	**ja**	**nein**
PRIND	3 [75%]	9 [12,9%]
Insult	0	4 [5,7%]
Infarkt	0	10 [14,3 %]
Insult und Infarkt	1 [25%]	28 [40 %]
PRIND und Infarkt	0	19 [27,1%]
Total	*74 [100 %]*	

Tabelle 11: Rezidiv bezogen auf die Klinik vor der Intervention

Von denjenigen PatientInnen mit Rezidiven hatte kein/e PatientIn eine zusätzliche Diagnose zum PFO.
Der Vergleich mit der präinterventionellen Klinik zeigt, dass drei PatientInnen mit Rezidiven im Vorfeld einen PRIND erlitten und einer/e einen Insult und Infarkt.

Zur Quantifizierung des neurologischen Defizits wurde der modifizierte Rankin-Score herangezogen.

Modifizierter Rankin-Score	
0	kein neurologisches Defizit nachweisbar
1	Apoplex ohne nachweisbares, funktionell relevantes Defizit
2	leichter Apoplex mit geringgradigem funktionellen Defizit
3	mittelschwerer Apoplex; erhaltene Gehfähigkeit und/oder mittelschwere Aphasie
4	schwerer Apoplex; Gehen nur mit Hilfe und/oder komplette Aphasie
5	invalidisierender Apoplex; PatientIn ist bettlägrig
6	Tod durch Apoplex

Tabelle 12: Rankin Score

Es zeigt sich, dass in den meisten Fällen die PatientInnen nach einem Schlaganfall keine oder nur unwesentliche Beeinträchtigungen in ihrem Alltag hatten.

	Rezidiv	
Bewertung nach dem Rankin - Score	**ja**	**nein**
0	2 [50 %]	37 [52,9 %]
1	1 [25 %]	20 [28,6 %]
2	1 [25 %]	10 [14,3 %]
3	0 [0 %]	3 [4,3 %]
Total	*74 [100 %]*	

Tabelle 13: Rezidive bezogen auf den Rankin-Score

10.1.2 Komplikationen nach der Intervention

Komplikationen	**Häufigkeit**
passagere Rhythmusstörungen	3
Hypotonie/Bradycardie	2
A. spurium	2
Schwindel	1
Thorakales Beklemmungsgefühl	1
Zweiter Schirm	2
Drückende Kopfschmerzen	1
Exanthem im Gesicht	1
Hämatom	3
Luftembolien	1
Netzhautblutungen bds.	1
ST - Strecke erhöht	1
RIND oder TIA	3
Blutung an der Punktionsstelle	1

Tabelle 14: Komplikationen

Nach dem interventionellen Verschluss traten verschiedenartige Komplikationen auf, welche hier aufgelistet werden. Bezogen auf die 147 PatientInnen ist zu erwähnen, dass in 120 Fällen keine Komplikationen während und nach dem Einsetzen des Schirms aufgetreten sind.

10.1.3 Verwendete Schirme

Nachstehend werden tabellarisch die verwendeten Occludersysteme und die Häufigkeit deren Einsatzes beschrieben.

Schirm	**Häufigkeit**
Amplatzer occluder	69
Cardio Star	61
Cardio Seal	12
PFO occluder	2
Premer occluder	2
Rashkind Schirm	1
Total	*147*

Tabelle 15: Verwendete Schirme

11 Diskussion

In der Auswertung der oben beschrieben Followup Studie zeigt sich, dass bei 94% der PatientenInnen nach dem interventionellen Verschluss in einem Zeitraum von vier bis sechs Jahren nach dem Einsetzen des Occludersystems kein cerebral-neurologisches Event aufgetreten ist. Die mittlere Followup-Zeit betrug 68,4 [±8] Monate, die Rezidivrate liegt bei 6 % in 30 [±9] Monaten. Diese Zahlen bedeuten eine Rezidivfreiheit für über 90 % der PatientInnen nach über fünf Jahren und zeigen, dass ein PFO-Verschluss mittels Schirm eine gute Möglichkeit bietet, weitere Schlaganfälle zu verhindern. Zu hinterfragen ist allerdings, vor allem in Anbetracht der neuesten Daten, ob dies alleine an der Intervention lag, oder ob es auch ohne Verschluss zu keinem vermehrten Auftreten von Schlaganfällen gekommen wäre. Dies kann nicht beantwortet werden, da keine Vergleichsgruppe, welche nicht mittels Occludersystem verschlossen wurde, zur Verfügung stand.

Interessant ist sicherlich auch die Frage, ob es durch die Einleitung einer medikamentösen Therapie zu einer Reduktion der gesamten Risikofaktoren gekommen ist und ob PatientInnen, welche bereits einen Schlaganfall erlitten haben, erstens besser medizinisch betreut und damit besser überwacht wurden als Gesunde und zweitens, ob es durch die Erkrankung zu einer bedeutenden Lifestyle-Modifikation kommt, welche ebenfalls das Gesamtrisiko, einen weiteren Schlaganfall zu erleiden, reduzieren würde.

Von großer Wichtigkeit scheint zu sein, dass ein Wiederauftreten von Schlaganfällen nicht vom Alter oder dem Geschlecht beeinflusst wird.

Bei den Kontrolluntersuchungen zeigt sich die Datenlage so, dass bei den TCD Untersuchungen alle PatientInnen mit einem Rezidiv eine negative TCD hatten. Daraus kann geschlossen werden, dass bei diesen PatientInnen eine andere Ursache für das Auftreten eines Schlaganfallrezidivs vorgelegen haben muss.

Im Gegensatz dazu konnte mit der TEE nur bei einer/m PatientIn mit Rezidiv ein Rechts-Links-Shunt identifiziert werden. Interessant wäre noch zu wissen, welche Konsequenz ein negativer Befund, also ein Rest-Shunt, für den/die PatientIn hatte. Leider ist dies nicht erhebbar.

Bei der Einnahme der Medikamente zeigte sich, dass zwei der vier PatientInnen mit Rezidiv zum Zeitpunkt der Befragung keine Medikamente mehr einnahmen und die beiden an-

deren Clopidogrel einnahmen. Leider wurde nicht erhoben, zu welchem Zeitpunkt nach dem Einsetzten des Verschlusssystems die Medikamente abgesetzt wurden.
In Anbetracht der momentanen Empfehlungen stellt sich allerdings die grundlegende Frage, warum es überhaupt dazu kommt, dass ein/e PatientInnen überhaupt keine Medikamente nach einem Schlaganfall bekommt. Selbst nach einer langen Zeit der Rezidivfreiheit muss eine Therapie gewährleistet sein. Bei den beiden PatientInnen, welche Clopidogrel einnahmen, stellt sich die Frage ob dies nicht ein Hinweis darauf sein könnte, dass noch weitere Erkrankungen wie zum Beispiel Vorhofflimmern vorlagen, welche einerseits den Einsatz einer OAK fordern und anderseits dazu führen, dass die PatientInnen generell ein erhöhtes cerebrovaskuläres Risiko haben.
Zusätzliche Kombinationen eines PFO mit ASD und ASA hatten in dieser Studie keinerlei Auswirkungen auf die Rezidivrate, was allerdings auf Grund der kleinen Fallzahlen von acht PatientenInnen mit PFO+ASD und sieben PatientInnen mit PFO+ ASA als nicht besonders aussagekräftig gewertet werden darf.
Die Beurteilung des Gesamtzustandes der PatientInnen zeigte, dass nur wenige eine wirkliche Beeinträchtigung in ihrem alltäglichen Leben haben. Dies ist sicher auf die in den letzten Jahren verbesserte Akut- und Rehabilitationstherapie, besonders die Installierung von sogenannten Stroke Units als speziellen Stationen für die Versorgung von Infarkt PatientenInnen zurückzuführen. Die Österreichische Gesellschaft für Schlaganfallforschung zitiert eine Studie von Hankey GJ. et al. aus dem Jahr 1999, in welcher gezeigt wird, dass die Behandlung von PatientInnen auf einer Stroke Unit die Mortalität um 10% senken kann. Die NNT beträgt 18. Im Vergleich dazu beträgt diese NNT bei Aspirin 83. Nur die Thrombolyse zeigt eine bessere NNT von 16 [Österreichische Gesellschaft für Schlaganfallforschung 2000]. Dies zeigt die Wichtigkeit des weiteren Ausbaus von Stroke Units als Spezialstationen auf dem Gebiet der Schlaganfall Behandlung.

Limitierend für diese Studie ist sicherlich zu einem die Tatsache, dass es sich um eine kleine PatientInnenklientel handelt, kaum Events aufgetreten sind, und keine anderen Risikofaktoren wie zum Beispiel Hypertonie, Hypercholesterinämie, Rauchen oder Hämophilieerkrankungen mit berücksichtigt wurden. Alle diese Faktoren müssen in Zukunft in eine Bewertung und Entscheidung für oder gegen einen Verschluss einfließen.

Während der Erarbeitung der Literatur für diese Diplomarbeit kamen immer mehr Punkte auf den Verfasser zu, welche mit der primären Ausgangslage nichts zu tun hatten. Die derzeitigen Studien rütteln an den Grundlagen, welche einen Verschluss bis vor wenigen Jahren noch rechtfertigten. Da der Einfluss eines PFO auf die Entstehung von Schlaganfällen und Re-Infarkten immer noch Gegenstand von Diskussionen und Studien ist, ist es für einen/eine PatientIn mit einem offenen Foramen ovale sicherlich eine der wichtigsten und zu gleich auch quälendsten Fragen, ob es mit diesem Befund zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von erneuten Schlaganfällen kommt und ob ein Verschluss wirklich die sinnvollste Behandlungsstrategie ist. Hier muss vom Arzt eine konkrete Empfehlung abgegeben werden. Dabei stellte sich heraus, dass es im Kern immer um drei zentrale Fragen ging, welche nachstehend mit Hilfe der oben genannten Studien beantwortet werden sollen.

11.1 Ist ein offenes Foramen ovale ein unabhängiger Risikofaktor für einen Schlaganfall?

Wichtig zu wissen ist, dass ein Foramen ovale bei rund einem Viertel der Bevölkerung zu finden ist. Diese Zahl haben Autopsiestudien und Untersuchungen an gesunden Erwachsenen ergeben.

Ein eindeutiger Nachweis eines kausalen Zusammenhangs einer paradoxen Embolie als Auslöser für einen Schlaganfall kann nur dann gelingen, wenn ein Tauchgang oder ein Valsalva-Manöver (Anm.: Pressen beim Stuhlgang) zu diesem Ereignis geführt haben oder der Nachweis eines intraarteriellen Thrombus oder einer tiefen Beinvenenthrombose gelingt. In den seltensten Fällen liegt in der Praxis eine solche „klassische“ Befundkonstellation vor [Bassetti CL, Hermann D.M., 2006 :180-183].

In einer Populationsstudie des Rochester Epidemiology Project in Rochester, Minnesota, wurden 588 Personen, 45 Jahre oder älter, randomisiert in eine prospektive Studie aufgenommen. Diese wurden von einem einzelnen Untersucher mit Hilfe der TEE auf ein PFO untersucht. Die primären Endpunkte waren das Auftreten von Infarkt, TIA oder Tod durch ein cerebrovaskuläres Ereignis. Die mittlere Followup-Zeit betrug 5,1 Jahre und am Stichtag waren noch 493 Personen am Leben. Bei 140 von 577 Untersuchten wurde ein PFO und bei 11 ein ASA nachgewiesen. Fünf Personen ohne PFO hatten ein ASA. Bei 41 Perso-

nen kam es zum Auftreten von cerebrovaskulären Ereignissen. Die statistischen Auswertungen ergaben, nach der Korrektur für Alter und Komorbidität, dass ein offenes Foramen ovale alleine keinen unabhängigen Risikofaktor für einen Schlaganfall in der allgemeinen Bevölkerung darstellt. Des Weiteren konnte der Zusammenhang von ASA mit cerebrovaskulären Events nicht genau geklärt werden, da die Zahl der PatientInnen mit einem ASA zu klein war [Meissner I., Bijoy K., 2006].

11.2 Erhöht sich das Risiko für ein Schlaganfallrezidiv auf Grund eines offenen Foramen ovale?

Neue Daten zeigen, dass die Re-Infarkt-Rate bei PatientInnen mit PFO nicht signifikant höher ist als bei PatientInnen ohne PFO. In einer Studie von Feurera R. et al. im Jahr 2010 wurden 763 PatientInnen mit einer cerebralen Ischämie eingeschlossen. Alle PatientInnen wurden mittels TCD auf einen RLS untersucht. Das Followup wurde mittels eines standardisierten Fragebogens durchgeführt. Die Endpunkte waren dabei das Wiederauftreten von Schlaganfällen, Herzinfarkten und Tod durch andere Ursachen. Dabei stellte sich heraus, dass innerhalb es innerhalb einer Zeitspanne von vier Jahren zu keiner signifikanten Risikozunahme für ischämische Schlaganfälle kam [Feurera R., Sadikovica S., 2010:1339ff].

11.3 Stellenwert des Verschlusses eines offenen Foramen ovale?

In einer großen Studie, der „CLOSURE 1“ aus den Vereinigten Staaten hat sich der Verschluss eines offene Foramen ovale zur Prävention von Rezidiv-Ereignissen als nicht wirksamer als eine optimale medikamentöse Therapie erwiesen. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse wurde in der Onlineversion der Ärztezeitung veröffentlicht.
In die „CLOSURE 1“ Studie wurden zwischen 2003 und 2008 909 PatientInnen aufgenommen. Aus diesen wurden zwei Gruppen gebildet, von denen die erste mittels eines Schirmchens (STARFlex®) verschlossen wurde und anschließend sechs Monate ASS und Clopidogrel erhielten, danach 18 Monate lang nur ASS. Verglichen wurde diese Gruppe mit derjenigen, welche 24 Monate nur ASS, Warfarin oder eine Kombination aus beiden erhielten. Endpunkte waren das Auftreten von Schlaganfällen/TIA und neurolgisch bedingte Todesfälle. Die Inzidenzraten von 5,9 % für STARFlex® und 7,7 % für die Kontroll-

gruppe waren nach zwei Jahren nicht signifikant unterschiedlich [Ärzte Zeitung Verlags-GmbH 2010]. Es zeigt sich anhand dieser Ergebnisse deutlich, dass in Zukunft ein singuläres PFO keine Indikation mehr für einen interventionellen Verschluss darstellen wird.

12 Zusammenfassung

Fasst man die in der Followup-Studie gefundenen Ergebnisse und die vorliegenden wissenschaftlichen Ergebnisse zusammen, so kann gefolgert werden, dass ein PFO eine Normvariante in der Bevölkerung und keinen pathologischer Befund im eigentlichen Sinn darstellt. Durch sein häufiges Auftreten wird ein offenes Foramen ovale alleine nicht als primärer Risikofaktor für einen Schlaganfall gewertet. Differenziert wird in der Literatur der Einfluss bei begleitendem Auftreten von ASA oder ASD bewertet, was in dieser Studie allerdings keinen Einfluss auf die Rezidivrate zeigte.
Die Methode des Katheterverschlusses scheint nach wie vor eine sehr gute Prophylaxe zur Verhinderung von Schlaganfallrezidiven zu sein.
Nachdenklich stimmt allerdings das Ergebnis der „ClOSURE 1“-Studie, welches zeigt, dass ein Verschluss einer medikamentösen Therapie nicht überlegen ist.
Eine dauerhafte, konsequente und gut eingestellte medikamentöse Therapie scheint für mich in Zukunft die Therapie der Wahl zu sein. Allerdings ist zu betonen, dass nicht darauf vergessen werden darf, dass die Compliance der PatientInnen die Grundlage einer wirkungsvollen medikamentösen Therapie ist und streng zu überprüfen ist.
Weiters ist auch darauf zu achten, dass PatientInnen mit einer paradoxen Hirnembolie genauesten untersucht werden, um ein globales Risikoprofil erstellen zu können, da gezeigt werden konnte, dass trotz negativer TCD die PatientInnen ein Rezidiv erleiden können und somit ein anderer Auslöser für die Schlaganfälle an Stelle des PFO gefunden werden muss.

Als Limitation muss angeführt werden, dass es sich um ein sehr kleines PatientenInnen Kollektiv handelt und dieses vor selektiert ist, was in meinen Augen zu einem Selektionsbias führt und dass in der Diplomarbeitsstudie nicht mit PatientInnen, welche keine interventionelle Behandlung erhielten, verglichen werden konnte. Weiters wurde auch nach keinen anderen Erkrankungen wie arterielle Hypertonie oder Vorhofflimmern gefragt.

13 Literaturverzeichnis

Ärzte Zeitung Verlags-GmbH 2010. *Septum Verschluss: kein Schutz vor Apoplexie*. URL: http://www.aerztezeitung.de [Cited 2011-01-14]

Babikan V., Wechsler, L., Higashida, R., (Hg.) 2003. *Imaging cardiovascular disease.* 1. Aufl. Philadelphia: Butterworth-Heinemann: 23 [Cited 2011-15-02]

Baumann G., Köhler F. 1999. *Paradoxe Embolien - auch 1998 ein "offenes" Problem.* In: Intensivmedizin und Notfallmedizin, Volume 36, Number 3:240-242 URL: http://www.springerlink.com/content/g41m34rwh39tuul8 [Cited 2010-12-07]

Bassetti Cl., Hermann, D. M.; 2006. *Foramen-ovale-Verschluss beim Schlaganfall: meist kein Grund: in* Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie. 180-183 URL: http://www.sanp.ch/pdf/2006/2006-04/2006-04-090.pdf [Cited 2010-11-21]

Baenkler H.W., (Hg.) 2007. *Kurzlehrbuch Innere Medizin: 163 Tabellen*. Stuttgart: Thieme: 14

Cardiocenter Frankfurt an der Klinik Rotes Kreuz. *Offenes Foramen Ovale (PFO)-Risiken durch ein „Loch im Herz“.* URL: http://www.kardiocentrum.de/spektrum/pfo.php [Cited 2011-17-02]

Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2008. *Primär-und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie; Gemeinsame Leitlinien der DGN und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft:* 1-42 URL: http://www.dgn.org/-leitlinien-online.html [Cited 2011-17-02]

Dürst U., et al. 2005. *Platypnoe - Orthodeoxie: eine seltene Ursache einer lageabhängigen Dyspnoe und arteriellen Hypoxämie.* Kardiovaskuläre Medizin 2005;8:370–375. URL: http://www.cardiovascular-medicine.ch/pdf/2005/2005-10/2005-10-054.pdf [Cited 2011-01-04].

Droste D.W., et al. 2002. *Paradoxe Hirnembolien als Ursache des Schlaganfalls.* Deutsches Ärzteblatt;99:[Heft5] 281-291 URL: http://www.aerzteblatt.de/pdf/99/5/a281.pdf [Cited 2010-12-28]

Erdmann E., (Hg.) 2009. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße.* 7., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Feurera R., et al. 2010. *Patent foramen ovale is not associated with an increased risk of stroke recurrence*. European Journal of Neurology: 1339ff URL: http://han.medunigraz.at/han/pubmed/ [Cited 2010-11-13].

Gray H., **(Hg.)** 1918. *Anatomy of the Human Body.*
URL: http://www.bartleby.com/107 [Cited 2011-01-03].

Hara H., Virmani R., et al. 2005. *Patent Foramen Ovale: Current Pathology, Pathophysiology, and Clinical Status.* Journal of the American College of Cardiology: 46(9), 1768–1776

Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie Kiel. 2010 *Vorhofseptumdefekt*.
URL: http://www.kinderherzzentrumkiel.de/herzfibel1/html/vorhofseptumdefekt.html [Cited 2010-12-03].

Krzovska M., (Hg.) 2006. *Basics Neurologie.* 1. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer. (Basics): 2-11; 72-73

Lambert A. Wu., et al., 2004. *Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke: Current Understanding and Management Options*. Arch. Intern. Med. 164:950-956.
URL: http://archinte.ama-assn.org [Cited 2010-12-28].

.

Lippert H., Herbold D., Lippert-Burmester W., (Hg.) 2002. *Anatomie: Text und Atlas ; deutsche und lateinische Bezeichnungen.* 7., völlig neu bearb. Aufl. München: Urban & Fischer: 388-393

Masuhr K. F., Neumann M., (Hg.) 2007. *Neurologie: 128 Tabellen.* 6. Aufl. Stuttgart: Thieme. (Das duale Lehrbuch): 154-155; 388-406

Meissner I., Bijoy K., et al. 2006. *Patent Foramen Ovale: Innocent or Guilty?: Evidence from a prospective Population - based Study.* Journal of the American College of Cardiology(47)
URL: http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/j.jacc.2005.10.044v1 [Cited 2001-14-01]

Österreichische Gesellschaft für Schlaganfallforschung 2000. *Zahlen und Fakten zum Thema Schlaganfall*.
URL:http://www.schlaganfall-info.at [Cited 2012-12-07]

Reiser M., Born Ch., (Hg.) 2006. *Radiologie: 104 Tabellen.* 2., korr. Aufl. Stuttgart: Thieme. (Das duale Lehrbuch): 578ff

Sadler, T. W., Langman J., Drews U., (Hg.) 2003. *Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen.* 10., korrigierte Aufl. Stuttgart: Thieme: 205

Schmidt R.F., Thews G., (Hg.) 2000. *Physiologie des Menschen.* 28., korrigierte und aktualisierte Aufl. Berlin: Springer. (Springer-Lehrbuch): 448-499

Statistik Austria, *STATISTIK AUSTRIA - Presse:* *Todesursachenstatistik 2008*.
URL: http://www.statistik.at/web_de/presse/036738 [Cited 2011-01-03].

U.S. National institutes of health, National Cancer Institute. URL:http://training.seer.cancer.gov/brain/tumors/anatomy/meninges.html Cited [2011-26-01]

Waldeyer, A. J., et al. (Hg.) 2003. *Anatomie des Menschen.* 17., völlig überarb. Aufl. /. Berlin: de Gruyter.S: 433-873

Zaza K., Weimar Ch., 2010. *Migraine and stroke.* Journal of the Neurological Sciences 299 (2010) 42–44. URL: http://han.meduni-graz.at/han/pubmed [Cited 2011-01-04]

14 Anhang

14.1 Anhang: Studienprotokoll

Titel:	**Klinische Langzeitprognose nach interventionellen PFO Verschluss bei PatientInnen mit paradoxer Hirnembolie**
Version:	03/2010
Art:	Diplomarbeit
Betreuer:	Univ. Prof. Dr. Kurt Niederkorn; Univ. $Prof_{in}$. DI_{in}. Dr_{in}. Andrea Berghold
Mitarbeiter:	Michael Schlager, Student

Studienziel:
Mit welcher Häufigkeit ist bei PatientInnen nach paradoxen Hirnembolien und darauffolgendem interventionellem PFO-Verschluss wieder mit einem Auftreten von paradoxen Embolien und klinischer Symptomatik zu rechnen.

Kurzbeschreibung:
Die Neurologie führt ein Register, welches bis in das Jahr 2002 zurückreicht und PatientInnen beinhaltet, welche an einem PFO litten, eine paradoxe Embolie hatten und danach mittels interventionellem Verfahren verschlossen wurden.
Bei einem persistierenden Foramen ovale handelt es sich um die nicht verschlossene Verbindung zwischen dem rechten und dem linken Vorhof des Herzens. Von Bedeutung ist diese Verbindung für den Embryo, da seine Lungen im fetalen Kreislauf noch nicht belüftet sind und diese Verbindung sicherstellt, dass sauerstoffreiches mütterliches Blut in den Körperkreislauf des Embryos gelangt.
Nach der Geburt steigen der Lungengefäßwiderstand und auch der Druck im rechten Herzen und die offene Verbindung wird bis zum zweiten Lebensjahr verschlossen.
Bleibt eine Verbindung, besteht die Gefahr, dass Thrombosen aus den unteren Extremitäten über diese Verbindung in die arteriellen Gefäße des Gehirns geschwemmt werden und dort einen Schlaganfall auslösen. Besonders davon betroffen sind junge Menschen.
Durch bildgebende Diagnostik wie zum Beispiel die TEE (transösophagealer US) oder die TCD (transcranieller Doppler US) wird diese offene Verbindung nachgewiesen.
Danach kann mittels eines interventionellem Herzkatheters, bei welchem über die V. femoralis zugegangen wird, eines der verschiedenen Verschlusssysteme platziert und somit dieser Defekt behoben werden.
In dieser Studie soll nun ein Langzeit-Followup vorgenommen werden, um den weiteren klinischen Verlauf dieser PatientInnen beurteilen zu können. Die bisher vorgenommenen Nachkontrollen dieser PatientInnen reichen bis zu einem Zeitpunkt von 6 Monaten nach Verschluss.
Durch den Studenten wird die telefonische Befragung der PatientInnen über den weiteren klinischen Verlauf nach dem Verschluss des PFO, die Vervollständigung der Daten und die statistische Auswertung vorgenommen.

Ziel:
Mit welcher Häufigkeit ist nach einem PFO-Verschluss mit einem Wiederauftreten einer paradoxen Embolie mit klinischer Symptomatik zu rechnen.

Studiendesign:
Die vorhanden Daten aus der Neurologie werden durch die telefonische Befragung der PatientInnen (prospektiv) ergänzt.

Fallzahl:
Die Daten beziehen sich auf die Jahre 2004 bis 2006 und umfassen 147 PatientInnen.
Diese PatientInnen erlitten alle eine paradoxe Embolie, welche zu einer neurologischen Symptomatik im Sinne einer TIA, eines PRIND oder eines Insults führte.
Des Weiteren wurde bei allen ein PFO mit Hilfe eines TCD (transkranieller Doppler), TTE (transthorakalen Ultraschall) und TEE (Transösophagealer Ultraschall) diagnostiziert. Dieses PFO wurde daraufhin mittels eines interventionellen Eingriffs verschlossen. Alle PatientInnen wurden nach 6 Monaten kontrolliert und der Verschluss auf seine Dichtheit geprüft.

PatientInnenkollektiv:
Weibliche und männliche PatientInnen, die in den Jahren 2004-2006 eine paradoxe Embolie mit klinischer Symptomatik erlitten haben und im Register der Neurologie aufscheinen.

Einschlusskriterien:
- PFO – Defekt
- Behandlung 2004/05/06
- Alter > 18 Jahre
- einwilligungsfähig

Ausschlusskriterien:
- Abweichungen vom Behandlungszeitraum
- Minderjährig oder nicht einwilligungsfähig
- Ablehnung einer Mitarbeit

Hauptzielgröße:
Auftreten eines erneuten cryptogenen Schlaganfalls oder einer vorübergehenden neurologischen Störung.

Nebenzielgrößen:
- Zeit bis zum Wiederauftritt eines Ereignisses
- Bewertung der Einschränkung im Alltag mittels Rankin-Score
- Dichtheit nach 6 Monaten
- Medikamentöse Therapie

Intervention:
Telefonische Befragung
In einem Informationsschreiben werden die in die Studie eingeschlossen Personen um ihre Mitarbeit gebeten. Diesem Schreiben ist eine Einverständniserklärung beigelegt, welche ausgefüllt und unterschrieben an die Neurologie retourniert werden muss. Mit dem Unterzeichnen der Einverständniserklärung erklärt sich der/die PrüfungsteilnehmerIn bereit, telefonisch kontaktiert zu werden. In diesem Telefoninterview wird erfragt, ob es in den Jahren nach dem Verschluss des PFO zu erneuten Schlaganfällen gekommen ist, in welchem zeitlichen Abstand vom Verschluss dies geschah und welche Medikamente eingenommen wurden bzw. noch eingenommen werden. Sollte

es zu mehreren Schlaganfällen in dieser Zeitperiode gekommen sein, so wird nur das erste Ereignis gewertet**.**

Statistische Auswertung:

Die Ausarbeitung erfolgt indirekt personenbezogen, wobei an jeden/jede PatientIn eine Identifikationsnummer vergeben wird. Die statistische Auswertung erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation.
Die Daten der Kohorte werden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Für metrische Daten werden Mittelwert, Standardabweichung, Median, sowie Minimum und Maximum dargestellt, für kategorielle Daten absolute und relative Häufigkeiten.
Die Häufigkeit des Wiederauftretens und ein 95% Konfidenzintervall werden angegeben. Der Einfluss von weiteren Variablen auf das Auftreten wie zum Beispiel Dichtheit oder Therapie werden mittels Chi-Quadrat Test und logistischer-Regression überprüft.

14.2 Anhang: Serienbrief und Einverständniserklärung

Sehr geehrte Frau..., sehr geehrter Herr....

Im Rahmen meiner Diplomarbeit mit dem Titel

Klinische Langzeitprognose nach interventionellen PFO Verschluss bei PatientInnen mit paradoxer Hirnembolie

welche ich als Abschluss meines Medizinstudiums verfasse, versuche ich die Langzeitergebnisse bei PatientInnen, welche einen PFO Verschluss hatten, zu evaluieren.

Unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Kurt Niederkorn (Universitätsklinik für Neurologie) und Frau $Prof_{in}$ DI_{in} Dr_{in}. Andrea Berghold (Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation) versuche ich zu erheben, ob ein Verschluss eines offenen Foramen ovale verhindert, dass es zu weiteren Hirnembolien und den damit verbunden Komplikationen, wie Schlaganfällen, kommt.
Mit diesem Schreiben möchte ich Sie um Ihre Mithilfe bitten, da ich Sie über die Zeit nach Ihren PFO Verschluss befragen möchte und ob es in dieser Zeit wieder zu Schlaganfällen gekommen ist. Zu diesem Zweck würde ich Sie telefonisch kontaktieren, wobei das Gespräch nur wenige Minuten dauern wird.
Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität begutachtet und genehmigt. Des Weiteren ist es selbstverständlich, dass Ihre persönlichen Daten vertraulich behandelt werden und nur anonymisiert in die statistische Auswertung einfließen.

Ich bitte Sie, die zweite Seite ausgefüllt, auch bei Ablehnung, mit dem beigelegten frankierten Kuvert an das Sekretariat der Neurologie zu retournieren.

Ich bedanke mich bei Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleibe

mit freundlichen Grüßen,

Schlager Michael (Diplomand)	Stempel der Klinik	Univ. Prof. Dr. Kurt Niederkorn (Betreuer)

Einverständniserklärung

Name:

Anschrift:

Ort:

PLZ:

Telefonnummer:

Zutreffendes bitte ankreuzen:

☐ Ich erkläre mich bereit, an dieser Studie mitzuwirken und bin damit einverstanden, telefonisch kontaktiert zu werden. Meine Daten werden vertraulich behandelt und nur anonymisiert zu statistischen Zwecken verwendet.Die Mitarbeit ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden.
Es entstehen keinerlei Kosten.

☐ Ich erkläre mich **nicht** bereit an dieser Studie mitzuwirken und möchte **nicht** telefonisch kontaktiert werden.

Datum und Unterschrift

14.3 Anhang: Interviewprotokoll

Telefoninterview - Protokoll

Datum

Uhrzeit

Protokollnummer

0 (z.B.:01/10)

1. **Name des Prüfungsteilnehmers/der Prüfungsteilnehmerin:**

2. **Einverständniserklärung vorhanden, ausgefüllt und unterschrieben:**

3. **Fragebogen:**

	ja	nein
• **Nehmen Sie zur Zeit an einer anderen Studie teil?**	☐	☐
• **Nehmen Sie zur Zeit die Gerinnung beeinflussende Medikamente?**	☐	☐
• Wenn ja, welche? ☐ andere:	☐ T-ASS ☐ Marcuomar	
• **Hatten Sie seit dem Verschluss ihres PFO wieder einen Schlaganfall oder eine andere vorüber gehende neurologische Störung?**	☐	☐

- Wenn ja, welche: ☐ TIA ☐ Insult
- **In welchem zeitlichen Abstand zu Ihrem Verschluss trat diese neurologische Störung auf?**
- Waren Sie in stationärer Behandlung? ☐ ☐

4. Einschätzung nach dem modifizierte Rankin-Score:

0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐

5. Organisation

○ **PatientIn möchte neuen Termin für das Interview:**

Neuer Termin wurde ausgemacht für:

○ **PatientIn möchte Studie abbrechen**

Begründung:

14.4 Anhang: Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name:	**Schlager Michael**
e-Mail:	michael.schlager@stud.meduni-graz.at
Geburtsdaten:	22.06.1984, Hallein
Familienstand:	in Lebensgemeinschaft mit Fr. Barbara Uller; Physiotherapeutin
Eltern:	Vater: Mag. Norbert Schlager; Jurist Mutter: Michaela Schlager; Großhandelskauffrau

Schulbildung

1990 – 1994	Volksschule Koppl bei Salzburg
1994 – 2002	Christian-Doppler-Gymnasium in Salzburg
2003-2011	Studium der Humanmedizin in Graz

Famulaturen

2005	UKH Salzburg
2006	A.ö. KH Hallein Abt. f. Allgemein- und Unfallchirurgie
2007	LHK Graz – Univ. Klinik f. Neurologie LKH Graz – Univ. Klinik f. Radiologie
2008	LSF Graz – Abt. f. Neurologie
2009	LSF Graz – Abt. f. Neurologie

Ausbildungen

2002	Im Rahmen des Präsenzdienstes Ausbildung zum Rettungssanitäter
seit 2004	Ehrenamtliches Mitglied Rotes Kreuz Graz
2007	Prüfung zum Einsatzfahrer
seit 2009	Führungskräfte Ausbildung Teil 1 [Rotkreuz Zugführer] Führungskräfte Ausbildung Teil 2 [Rotkreuz Sanitätsmeister] laufend Jumbohelfer Praktikumsbegleiter für neue Mitarbeiter

Kenntnisse & Interessen

EDV:	Windows Betriebssystem, Office Anwendungen,
Fremdsprachen:	Englisch in Wort und Schrift auf Maturaniveau
Hobbys:	Steinlaus-Verein für angewandtes Wissen, Inlineskaten, Fußball, Squash, Schwimmen, Klassische Musik, Kochen