

# **Langzeitverlauf nach paradoxer Hirnembolie**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Carmen Solbach, geb. Schleime  
aus Olpe

Gießen 2004

Aus dem Medizinischen Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie  
Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Gießen  
Leiter Prof. Dr. M. Kaps

Erstgutachter: PD Dr. Marek Jauß

Zweitgutachter: PD Dr. Hans Hölschermann

Tag der Disputation: 27. Januar 2005

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Klinische Bedeutung der paradoxen Hirnembolie .....	1
1.1.1	Das OFO als Risikofaktor für paradoxe Hirnembolie .....	1
1.1.2	Weitere Risikofaktoren für pHE .....	2
1.2	Rezidiv und Sekundärprophylaxe bei pHE .....	3
1.2.1	Rezidivrate bei pHE .....	3
1.2.2	Mögliche Risikofaktoren für ein Rezidiv .....	4
1.2.3	Behandlungsmöglichkeiten .....	4
1.2.4	Fragestellung .....	5
2	Methodik .....	6
2.1	Verwendete Untersuchungsmethoden .....	6
2.1.1	Transkranielle Dopplersonographie .....	6
2.1.1.1	Grundlagen des TCD .....	6
2.1.1.2	Untersuchungstechnik .....	7
2.1.1.3	Das Ultraschallkontrastmittel Echovist® .....	8
2.1.1.4	Ablauf der Untersuchung im Ultraschall .....	9
2.1.2	Transösophageale Echokardiographie .....	10
2.1.3	Die Computertomographie .....	11
2.2	Untersuchungsprotokoll .....	12
2.2.1	Auswahl der Patienten .....	12
2.2.2	Klinische Untersuchung .....	12
2.2.3	Transkranielle Doppler Untersuchung .....	13
2.2.4	Auswertung der Computertomographischen - Befunde .....	14
2.2.5	Gerinnungsuntersuchung .....	15
2.3	Datenerhebung, Auswertung und Statistik .....	20
3	Ergebnis .....	22
3.1	Patientenrekrutierung .....	22
3.2	Patientenkollektiv .....	24
3.3	Klinische Untersuchung und Echovist® - Test .....	27
3.4	Lokalisation des Insultes .....	31
3.5	Gerinnungsuntersuchung .....	31

3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	33
4	Diskussion .....	34
4.1	Rezidivhäufigkeit nach paradoxer Hirnembolie.....	34
4.2	Follow-up Untersuchungen.....	34
4.3	Co- Faktoren für die Entstehung einer paradoxen Embolie .....	37
4.3.1	Die tiefe Venenthrombose .....	37
4.3.2	Gerinnungsstörungen .....	38
4.3.2.1	Protein S .....	38
4.3.2.2	Protein C .....	39
4.3.2.3	Faktor V.....	39
4.3.2.4	Allgemeines.....	40
4.3.3	Migräne .....	41
4.3.4	Infarktnachweis und Lokalisation.....	42
4.4	Therapeutische Konsequenz bei Verdacht auf paradoxe Hirnembolie ..	43
4.4.1	Keine spezifische Therapie .....	43
4.4.2	Medikamentöse Therapie .....	44
4.4.2.1	Thrombozytenaggregationshemmung.....	44
4.4.2.2	Marcumar .....	45
4.4.3	Verschluss des offenen Foramen ovales.....	47
4.4.3.1	Transfemoraler Verschluss .....	47
4.4.3.2	Operativer Verschluss .....	48
4.5	Pragmatische Auswahl der Sekundärprophylaxe .....	50
5	Zusammenfassung/ Summary .....	52
6	Anhang .....	55
6.1	Fallberichte .....	55
6.1.1	Patient A.....	55
6.1.2	Patient B.....	56
6.1.3	Patient C.....	57
6.2	Abbildungen.....	58
	Literaturverzeichnis.....	V
	Danksagungen.....	XXIV

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Ablauf der Untersuchung mit Valsalva Manöver	14
Abbildung 2: Überlebenskurve und Rezidivrate	30
Abbildung 3: Totaler Mediainfarkt (TACI) bei Patient A	55
Abbildung 4: Infarkt der A. cerebri posterior (POCI) bei Patient B	56
Abbildung 5: Partieller Infarkt der A. cerebri media (PACI) bei Patient C	57
Abbildung 6: Valsalva Manöver	58
Abbildung 7: Übertritt von Bubbles „wenig“	59
Abbildung 8: Übertritt von Bubbles „mäßig“	59
Abbildung 9: Übertritt von Bubbles „shower“	60

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Charakteristika der Patienten bei erster pHE	26
Tabelle 2: Merkmale der Patienten bei der Nachuntersuchung	28
Tabelle 3: Untersuchung und Echovist® - Test	29
Tabelle 4: Die Befunde der Bildgebung	31
Tabelle 5: Befunde der Gerinnungsuntersuchung	32

**Abkürzungsverzeichnis**

ACI	Arteria carotis interna
ASD	Atriumseptumdefekt
ASA	Atriumseptumaneurysma
ASS	Acetylsalicylsäure
CW	continuos wave Prinzip
CT	Computertomographie
LACI	lacunar cerebri infarction
MRT	Magnetresonanztomographie
OFO	Offenes foramen ovale
PACI	partial anterior cerebri infarction
PFO	patent foramen ovale
pHE	paradoxe Hirnembolie
POCI	posterior cerebri infarction
RLS	Rechts-Links-Shunt
TACI	total anterior cerebri infarction
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TCD	transkranieller Doppler
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TTE	transthorakale Echokardiographie
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose

## 1 Einleitung

### 1.1.11.1 Klinische Bedeutung der paradoxen Hirnembolie

#### 1.1.1 Das OFO als Risikofaktor für paradoxe Hirnembolie

Zerebrale Ischämien sind in der Mehrzahl der Fälle durch embolische Verschlüsse extra- oder intrakranieller Gefäße verursacht (Poort et al. 1996). Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankungen oder akinetische linksventrikuläre Wandsegmente nach vorausgegangenem Herzinfarkt machen das Herz zur Quelle der Thromboembolien zerebraler Gefäße. Weitere Ursachen thromboembolischer zerebraler Ischämien sind atheromatöse Plaques der Aorta ascendens und der hirnversorgenden extrakraniellen Gefäße. Nur etwa 10%-20% der Verschlüsse großer Hirnarterien sind nicht embolisch bedingt.

Die Genese zerebraler Ischämien bei jüngeren Patienten bleibt allerdings in etwa 35% der Fälle ungeklärt (Adams et al. 1995).

In den vergangenen zehn Jahren, seit Lechat et al. (1985) eine erhöhte Inzidenz eines offenen Foramen ovals (OFO) bei Patienten mit kryptogenem Hirninfarkt beschrieb, ist das OFO als mögliche Genese zerebraler Ischämien bei jüngeren Menschen, bei denen keine andere Ursache gefunden werden konnte, in den Mittelpunkt der Betrachtung gerückt (Overell et al. 2000).

Postuliert wird im Falle einer paradoxen Embolie ein Thrombus, der im venösen System entsteht, durch einen Rechts-Links-Shunt in das arterielle System gerät und dort einen arteriellen Verschluss verursacht.

Erstmals beschrieben wurde eine gekreuzte Embolie 1882 von Cohnheim (Cohnheim 1882). Ein offenes Foramen ovale als Vorbedingung einer gekreuzten Embolie findet sich etwa bei 30% der Normalbevölkerung (Hagen et al. 1984; Webster et al. 1988). Unter Patienten mit cerebraler Ischämie ist eine Prävalenz von bis zu 50% durch Testung unter Druckumkehr bei Valsalva Manöver be-

schrieben worden (Ranoux et al. 1993; Petty et al. 1997; Webster et al. 1988; Lechat et al. 1988).

Das Vorliegen des OFO alleine kann allerdings das Entstehen einer zerebralen Ischämie nicht erklären. Unter normalen Bedingungen ist der Druck im rechten Vorhof niedriger als im linken, so dass das Foramen ovale verschlossen bleibt und ein Rechts-Links-Shunt nicht auftreten kann. Durch Erhöhung der rechtsatrialen Druckverhältnisse, z.B. bei pulmonaler Hypertension oder Valsalva Manöver kann sich ein transienter Rechts-Links-Shunt ausbilden. Während in einigen Beschreibungen das Vorliegen einer tiefen Bein- oder Beckenvenenthrombose als Quelle der Embolien sowie das zeitgleiche Bestehen einer pulmonalen Hypertonie als essentielle Kriterien für die Diagnose einer paradoxen Embolisation gefordert wurde (Stöllberger et al. 2001), zeigten andere Studien, dass trotz hochgradigen Verdachts auf paradoxe Hirnembolie (pHE) und trotz extensiver klinischer und apparativer Untersuchung auf tiefe Venenthrombose (TVT), diese häufig nicht nachgewiesen werden kann (Rosenow et al. 1981; Lechat et al. 1988; Mas 1994).

### 1.1.2 Weitere Risikofaktoren für pHE

Ein weiterer Risikofaktor für eine pHE ist das Atriumseptumaneurysma (ASA).

Das ASA steht in direktem Zusammenhang mit dem OFO (Cabanès et al. 1993; Mattioli et al. 2001). 39% der Patienten mit einer cerebralen Ischämie unklarer Genese haben ein ASA, von denen wiederum 71,9% ein offenes Foramen ovale haben. Eine Assoziation ist in etwa 25% der Fälle gegeben. Manche Autoren sprechen auch von sich potenzierenden Risikofaktoren (Cabanès et al. 1993; Mas & Zuber 1995; Mas et al. 2001).

Der Mitralklappenprolaps ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine zerebrale Ischämie. Im Hinblick auf das OFO stellt er jedoch keinen zusätzlichen Risikofaktor dar (Lechat et al. 1988; Bogousslavsky et al. 1998). Der Atriumseptumdefekt (ASD) (Bogousslavsky et al. 1996) und das OFO in Ruhe oder das hypermobile

Vorhofseptum (De Castro et al. 2000) sind weitere mögliche Risikofaktoren, ebenso wie Blutgerinnungsstörungen (Koagulopathien) (Matsushita et al. 1992; Martinez et al. 1993; Adams et al. 1995; Cerrato et al. 2001) und Migräne (Bogousslavsky et al. 1996). In den letzten Jahren hat sich das Augenmerk auf die Blutgerinnungsstörungen gerichtet (Bushnell, Goldstein 2000; Weih et al. 2000). Es gibt verschiedene Studien, die einen Zusammenhang zwischen OFO, Gerinnungsstörungen und jungem cerebravaskulärem ischämischen Ereignis zeigen konnten. In einer Studie ist eine Inzidenz von 25% des Kollektives für eine verlängerte APC-Resistance festgestellt worden (Chaturvedi 1998), welche sich in 90% der Fälle als eine Punktmutation im Faktor V Gen zeigt (Weih et al. 2000). Es kommt zu einer verminderten Affinität des Gerinnungsfaktors V an der Bindungsstelle für das Protein C.

Die Migräne mit Aura wird als unabhängiger Risikofaktor in epidemiologische Beziehung mit dem Rechts-Links-Shunt gebracht (Klötzsch et al. 1996; del Sette et al. 1998; Anzola et al. 1999). 41% der Migräne-Patienten zeigten Rechts-Links-Shunts gegenüber 16% der Kontrollgruppe ( $p < 0,005$ ). Weitere Daten lassen eine Assoziation zwischen Migräne mit Aura und Rechts-Links-Shunt (Wilmshurst et al. 2000) als begründet erscheinen.

## **1.2 Rezidiv und Sekundärprophylaxe bei pHE**

### **1.2.1 Rezidivrate bei pHE**

Verschiedene retrospektive Untersuchungen über die Rezidivrate bei der paradoxen Hirnembolie liegen vor, allerdings teilweise mit geringer Fallzahl und nicht unter einheitlicher medikamentöser Behandlung. Die dabei aufgetretene Rezidivrate reicht von 2,4% pro Jahr (Bogousslavsky et al. 1996) und 6,7% über zwei Jahre (Mas, Zuber 1995) bis hin zu 12% pro Jahr (Cujec et al. 1999), die bei retrospektiven Studien ermittelt wurde. Die Rezidivrate bei pHE liegt um 7% über

der Rezidivrate von Patienten ohne pHE (Risiko von 5% pro Patient/Jahr). Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt dabei deutlich eine höhere Rezidivrate der Patienten mit offenem Foramen ovale. Neuere Daten von de Castro et al. 2000 zeigen eine Rezidivrate von 4,3% - 12,5% pro 3 Jahre. Mas (Mas et al. 2001) hat in seiner neuen Studie gezeigt, dass die Rezidivrate bei Patienten mit einem OFO und ASA deutlich erhöht ist (15,2% Risiko eines Rezidives in 4 Jahren). Während der Datenerhebung der vorliegenden Arbeit wurde eine prospektive Studie publiziert (Mas et al. 2001), in welcher von einer Rezidivrate von 2,3%/ 4 Jahren bei Patienten nur mit OFO allein berichtet wurde.

### **1.2.2 Mögliche Risikofaktoren für ein Rezidiv**

Mögliche Risikofaktoren für ein Rezidiv sind über die erwähnten Faktoren hinaus unter Umständen die morphologische Größe oder die funktionelle Relevanz des OFO (Homma et al. 1994; Hausmann et al. 1995; Serena et al. 1998; Schuchlenz et al. 2000). Dabei ist zu beachten, ob bereits in Ruhe ein Rechts-Links-Shunt besteht oder ob dieser „erst“ durch ein Valsalva Manöver aus der Latenz gehoben wird. Außerdem sollte berücksichtigt werden, in welchem Maße eine Rezidivprophylaxe durchgeführt wurde und welche zusätzlichen Faktoren bei entstehen der Ischämie vorlagen: ob es nach einer längeren Krankheit zu einer paradoxen Embolie kam, ob bei einem Raucher eine cerebrale Ischämie oder eine transitorisch ischämisch Attacke (TIA) Ursache war oder ob es sich, wie in unseren Fällen, um eine pHE gehandelt hat, die eventuell unter Valsalva aufgetreten ist.

### **1.2.3 Behandlungsmöglichkeiten**

Zur Behandlung eines Patienten mit paradoxer Hirnembolie gibt es verschiedene Möglichkeiten, wobei mittels ausreichend valider Daten zurzeit alle Behandlungsoptionen offen stehen. Zum einen besteht eine konservative, medikamen-

töse oder nicht medikamentöse Therapieoption und auf der anderen Seite eine invasivere Therapieoption, der Verschluss des offenen Foramen ovales. Ein invasives Vorgehen würde bedeuten, dass der Verschluss des OFO mittels der transfemorale Technik oder mit einem operativen Verfahren durchgeführt wird.

#### **1.2.4 Fragestellung**

Die Rezidivrate bei Patienten mit ischämischem Hirninfarkt unklarer Genese, ohne offensichtliche Risikofaktoren und einem OFO in Abhängigkeit von der Sekundärprophylaxe ist ungeklärt. Auch über den Zusammenhang mit Gerinnungsstörungen (Koagulopathien) ist noch wenig bekannt.

Daher wurden in dieser Arbeit Patienten der Neurologischen Universitätsklinik Gießen nachuntersucht, die zwischen 1992 und 1998 eine TIA oder eine cerebrale Ischämie erlitten hatten, bei gleichzeitigem Vorliegen eines OFO. Die Rezidivrate ermittelten wir über einen Zeitraum von acht Jahren. Unterschiedliche Co-Faktoren wurden berücksichtigt, z.B. das Vorliegen einer Gerinnungsstörung oder die funktionelle Relevanz des Rechts-Links-Shunts.

Wie hoch ist die Rezidivrate bei Patienten mit OFO und zusätzlichen Risikofaktoren (wie oben erwähnt) ?

## **2 Methodik**

### **2.1 Verwendete Untersuchungsmethoden**

#### **2.1.1 Transkranielle Dopplersonographie**

Bei der transkraniellen Dopplersonographie dient die Temporalschuppe als akustisches Fenster und es muss aufgrund des hohen Ultraschallwiderstands mit niedriger Frequenz (1,8-2,5MHz) geschallt werden. 1991 wurde mit der Dopplersonographie unter Anwendung eines nicht lungengängigen Kontrastmittels eine Methode zur Detektion des OFO vorgestellt (Teague & Sharma 1991).

##### **2.1.1.1 Grundlagen des TCD**

Das physikalisch-technische Prinzip aller Messungen von Blutflussgeschwindigkeiten mit Ultraschall ist der Dopplereffekt. Es kommt zu einem Dopplershift, d.h. zu einer Frequenzverschiebung zwischen ausgesendeten und empfangenen Schallwellen und so zu einer Reflexion von Ultraschallwellen an einem bewegten Objekt (in diesem Fall an Erythrozyten und Echokontrastmittelpartikeln). Dieses Phänomen kann zur Messung der Geschwindigkeit der sich in den Gefäßen bewegenden Erythrozyten ausgenutzt werden. Die herkömmliche Dopplersonographie, die zur Untersuchung der extrakraniellen Hirngefäße verwendet wird, arbeitet nach dem Continuous-Wave (CW)-Prinzip, d.h. die Sonde besteht aus zwei Kristallen, von denen ständig einer sendet und der andere empfängt. Dieses Verfahren hat den Nachteil, dass es zu Signalüberlagerungen kommt und sich nahe beieinander- oder übereinanderliegende Gefäße schwer von einander abgrenzen lassen.

1982 wurde für die transcranielle Dopplersonographie ein gepulstes Dopplergesetz vorgestellt (Aaslid 1986). Dabei besteht der Schallkopf aus einem Kristall, der abwechselnd als Sender und Empfänger funktioniert. Dieses System hat den

Vorteil, dass es zur Untersuchung der für die CW-Dopplersonographie nicht zugänglichen Arterien des basalen Hirnkreislaufes verwendet werden kann. Gepulste Geräte arbeiten mit tieferen Frequenzen (2 MHz). Zusätzlich zur niedrigen Sendefrequenz sind höhere Sendeleistungen ( $100 \text{ mW/cm}^2$ ) nötig, um den Schädelknochen zu durchdringen. CW-Systeme arbeiten mit Frequenzen von 4-10 MHz und sehr niedrigen Sendeleistungen. Durch Veränderung der Pulsrate, also des Zeitverhältnisses von Senden und Empfangen, lässt sich die Eindringtiefe verstellen, so dass Arterien abschnittsweise in ihrem Verlauf untersucht werden können, ohne dass es zu störenden Überlagerungen kommt. Das Messvolumen ist relativ klein (etwa 5 mm Durchmesser und 10 mm Länge). Signale aus anderen Tiefen werden nicht mehr empfangen, da diese zeitlich versetzt reflektiert werden und der Kristall dann bereits auf Senden umgeschaltet ist.

#### **2.1.1.2 Untersuchungstechnik**

Der einfachste Test auf Rechts-Links-Shunt ist eine Kochsalz pro Luft Mischung intravenös zu injizieren. Diese gelangt über ein OFO oder einen ASD unter Umgehung der Lunge in den arteriellen Kreislauf und kann in der A. cerebri media durch transkranielle Dopplersonographie nachgewiesen werden (Teague & Sharma 1991).

Da die Grenzfläche zwischen Luft und Blut ein starker Ultraschallreflektor ist, können Mikrobäschen aus Luft mit der transkraniellen Dopplersonographie dargestellt werden. Aufgrund des großen Impedanzsprungs produzieren sie eine stärkere akustische Amplitude als die Reflexion von roten Blutzellen. Im Falle eines Übertritts kann ein charakteristisches Geräusch als Folge der kurzfristigen Signalsteigerung abgeleitet werden.

Aufgrund der methodischen Vereinfachung wurde in dieser Studie eine Farbduplexsonographische Darstellung mit Platzierung des Messvolumens in der A. cerebri media verwendet. Die Sonographie wurde mit einem SONOS 5500

(Hewlett Packard, MA, USA) durchgeführt. Der Verfasser der Arbeit führte die Untersuchungen durch. Die eigentliche Messung erfolgte im Dopplersignal, das mit diesem Gerät aufgenommen wurde. Mit einer Sendefrequenz von 2 MHz und einer wählbaren Eindringtiefe von bis zu 7 cm wurden die Strömungsgeschwindigkeiten gemessen. Der Schallkopf wurde an der Schläfe des Kopfes angesetzt, um über einen transtemporalen Zugang die Hirngefäße erfassen zu können. Dies ist das geeignetste „Knochenfenster“, um den Schädelknochen penetrieren zu können (Grolimund 1986). Die TCD Untersuchung wurde mit einem gepulsten Dopplergerät durchgeführt.

### **2.1.1.3 Das Ultraschallkontrastmittel Echovist®**

Echovist® ist eine Galaktose-Mikropartikelsuspension in einer 20%-wässrigen Galaktose-Trägerlösung. Die Galaktosepartikel in der hier angewandten Präparation schließen Luftbläschen ein, welche nach einigen Sekunden freigesetzt werden, wenn die Galaktose in Lösung geht. Da die Auflösung der Galaktosepartikel rasch nach der Injektion erfolgt, passieren diese normalerweise nicht das Lungenkapillarnetz, die Luftbläschen sind im allgemeinen in den linken Herzkammern und im großen Blutkreislauf nicht nachweisbar. Die linken Herzkammern werden also nach Echovist® bei Patienten ohne Shunt nicht kontrastiert, Mikrobläschen, welche das Lungenkapillarnetz passiert haben, verlieren ihre Echogenität (Schlief 1988). Ergebnisse klinischer Studien für dieses Produkt im Hinblick auf Verträglichkeit und Nebenwirkungen liegen vor (Schlief 1991; Schlief et al. 1993a; Schlief et al. 1993b; Schlief 1996).

Die Verstoffwechslung der Galaktose erfolgt insulinabhängig in Glucose-1-Phosphat und wird weiter über den Glucosestoffwechsel abgebaut. Der Hauptbestandteil der Blutgalaktose wird in der Leber metabolisiert, bei Leberfunktionsstörungen sind toxische Störungen nicht bekannt, da alle Gewebe dazu enzymatisch ausgestattet sind. Nur der extrem seltene Fall einer hereditären Galaktosämie entspricht einer Kontraindikation für die Galaktosegabe. Die Verträglich-

keit bei intravenöser Injektion von Echovist® ist insgesamt sehr gut (Schlief 1988), so dass bei keiner der dokumentierten Begleitreaktionen eine spezielle Behandlung erforderlich war. Es traten keine substanzbedingten Veränderungen blutchemischer Parameter (Glucosespiegel, Kalium etc.) auf (Schlief 1988).

In den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurde Echovist® in einer Konzentration von 300 mg Galaktosemikropartikel pro ml gebrauchsfertiger Suspension verwendet in einer Dosierung von 5 ml pro Injektion. Die Präparation erfolgt entsprechend der Herstelleranweisung durch Mischung einer Flasche Galaktoselösung (8,5 ml) mit dem Granulat (3 mg). Die Galaktoselösung wird mit einer Spritze (10 ml) aufgezogen und über einen Entnahmedorn in eine Flasche mit 3 g Granulat gespritzt. Es wird ca. 5 Sekunden lang kräftig geschüttelt, um das Granulat in der Galaktoselösung zu suspendieren. Mit Hilfe des Entnahmedorns wird die homogene, milchig-weiße Suspension aus stabilisierten Galaktosemikropartikeln und Mikrobläschen aufgezogen.

Die Kontrasteffekte durch Echovist® unter Ableitung mit einfachen transkraniellen Dopplergeräten sind definiert als Echokontrastmittelsignale mit hoher Amplitude und kurzer Dauer und einem charakteristischen Geräusch. Derartige transiente Signale, hervorgerufen durch kurzfristige Amplitudensteigerungen, wurden erstmals bei Patienten während kardiopulmonalem Bypass als Hinweis auf Luftbläschen in der arteriellen Zirkulation untersucht (Deverall et al. 1988).

#### **2.1.1.4 Ablauf der Untersuchung im Ultraschall**

Die Detektion von Echokontrastpartikeln im TCD wird nach Injektion einer Mischung von 3 g D-Galaktose und 8,5 ml Lösung in die Armvene durch Ultraschall der A. cerebri media durchgeführt (Jauss, Zanette 2000). Man verwendet den Nachweis von Mikrobläschen in der Hirnzirkulation als Hinweis auf einen Rechts-Links-Shunt. Das Gemisch verliert nach Passage der Lunge die echogenen Eigenschaften. Im Falle eines RLS gelangen allerdings intakte Mikrobläschen durch den Shunt in die arterielle Zirkulation.

Zunächst wird die A. cerebri media aufgesucht, die als stärkstes und gut schallbares Gefäß ideal für die Ultraschalluntersuchung mit Kontrastmitteln geeignet ist. Man gibt das Kontrastmittel über einen liegenden Zugang mit der Dicke 18 G Venenverweilkanüle (Vasofix<sup>®</sup> Braunüle, Farbcode Grün, 0,96 mm Innendurchmesser, Braun, Melsungen, D) in die A. cubitalis im Bolus von 5 ml, sofort im Anschluss Gabe von 5 ml Kochsalz (ein Dreiwegehahn ist platziert) und wartet auf die Bubbles in der A. cerebri media. Bei einer weiteren Gabe wird dies mit einem Valsalva Manöver kombiniert (Gabe des Kontrastmittels 5 Sekunden vor Beginn des Valsalva Manövers) (Zanette et al. 1996; Schwarze et al. 1999; Droste et al. 2000) und erreicht somit eine maximale Sensitivität. Weitere Studien haben die sehr hohe Sensitivität (95% bei Droste et al. 1999) und Spezifität (90%-100%) des Nachweises eines OFO mit Hilfe der TCD und Kontrastmittel beschrieben (Di Tullio et al. 1993; Klötzsch 1994; Serena et al. 1998; Heckmann et al. 1999; Chant, Mc Collum 2001) und somit der TCD Untersuchung als Screening einen festen Platz gegeben. Andere Studien benutzen ein NaCl-Luft-Gemisch, das im Hinblick auf die Sensitivität jedoch der Echovist<sup>®</sup>-Suspension unterlegen ist (Droste et al. 1999; Droste et al. 2000).

### **2.1.2 Transösophageale Echokardiographie**

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) ist als "gold standard" zum Nachweis eines OFO (Hausmann et al. 1992; Schneider et al. 1996; Manning et al. 1997; Lethen et al. 1997; Autore et al. 1998; Overell et al. 2000; Alp et al. 2001) etabliert und dabei insbesondere der transthorakalen Echokardiographie (TTE) überlegen (Pearson et al. 1991; di Tullio et al. 1993; Fisher et al. 1995; Rauh et al. 1996). Das ist auf die höhere Auflösung, die Nähe des Ösophagus zum Herzen und die fehlende Abschirmung bzw. Streuung durch Luft oder Knochen (Manning et al. 1997) sowie die bessere Einsicht in den hinteren Vorhof zurückzuführen. Die TTE kann in 31% ein OFO nachweisen. Unter ungünstigen

Bedingungen liegt die Sensitivität lediglich nur noch bei 17% (Job, Hanrath 1996).

Die TEE, der "gold standard", wurde in der vorliegenden Arbeit mit einem 5-MHz-Schallkopf durchgeführt, der an ein Hewlett-Packard-Farbduplexgerät (HP SONOS 2500, Hewlett-Packard, Andover, MA, USA) angeschlossen war. Die Patienten wurden hinsichtlich der Untersuchung und eventueller Begleiterscheinungen (vor allem Schluckstörungen durch die Lokalanästhesie) hinreichend aufgeklärt und erhielten die Untersuchung im Rahmen der Ätiologieabklärung der zerebralen Ischämie. Eventuell vorhandene Zahnprothesen wurden vorher entnommen und die Rachenhinterwand mit Lidocainspray betäubt. Es wurde ein Mundstück eingesetzt, um die optimale Führung des Schlauches zu garantieren. Bei nicht angewinkelter Kopfhaltung wurde der Schlauch unter Schlucken ca. 40 cm tief bis in den unteren Ösophagus vorgeschoben, bis das Vorhofseptum gut einzusehen war.

### **2.1.3 Die Computertomographie**

Patienten wurden bei Einlieferung mit der Computertomographie (CT) untersucht. Es wurde ein Nativ-CT durchgeführt, welches im Bereich 10° zur Orbito-mediallinie in 8 mm Schichtabständen aufgenommen wurde. Im Bereich des Hirnstammes betrug die Schichtdicke 4 mm. Die Computertomographien wurden an unterschiedlichen Zentren mit Geräten unterschiedlicher Ausstattung durchgeführt. Zur Erfassung der CT-Befunde wurde daher ein einfacher Score verwendet, der auf diese Unterschiede nicht anfällig war (Bamford et al. 1991).

## **2.2 Untersuchungsprotokoll**

### **2.2.1 Auswahl der Patienten**

Untersucht wurden Patienten der Neurologischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen. Die Identifikation erfolgte teilweise retrospektiv anhand der Ultraschalldatenbank und der Datenbank des Herzecholabors der Klinik für Innere Medizin, Abteilung Kardiologie. Es wurden diejenigen Patienten ausgewählt, bei denen in einer der etablierten Untersuchungstechniken ein Rechts-Links-Shunt nachgewiesen wurde; die Patienten jünger als 65 Jahre alt waren und ein zerebrovaskulär ischämisches Ereignis (Hirnfarkt oder transitorisch ischämische Attacke [TIA]) vorlag. Der Einschlusszeitraum umfasste Januar 1992 bis Dezember 1998. Maßgeblich war der Zeitpunkt des ersten zerebrovaskulären ischämischen Ereignisses. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer arteriosklerotischen Gefäßkrankheit der großen oder kleinen Gefäße und/ oder das Vorliegen einer ACI-Stenose. Des Weiteren wurden Patienten mit kardialer Emboliequelle, insbesondere Vorhofflimmern, linksventrikulären Klappenfehlern oder Thromben ausgeschlossen. Ein Ausschluss wurde außerdem vorgenommen, wenn größere Plaques bzw. Dissektionen im Bereich der A. carotis mittels Ultraschall oder Angiographie nachgewiesen wurden.

### **2.2.2 Klinische Untersuchung**

Die Patienten wurden im Rahmen einer Nachuntersuchung klinisch neurologisch untersucht. Die ausführliche klinische Untersuchung der Patienten erfolgte durch den Verfasser der Arbeit. Darüber hinaus wurde eine TCD mit dem Kontrastmittel Echovist® durchgeführt, um die funktionelle Relevanz des Rechts-Links-Shunts zu bestimmen, wie in Abschnitt (2.1.1.2) dieser Arbeit erwähnt. Ferner wurde eine umfassende Gerinnungsanalyse erstellt, um mögliche Risikofaktoren auf dem Gebiet der Koagulopathien zu ermitteln.

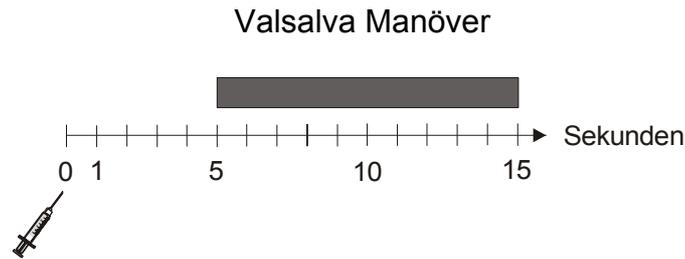
Im Rahmen der klinisch-neurologischen Untersuchung wurden die Folgen der paradoxen Hirnembolie anhand des Rankin - Score beurteilt (van Swieten et al. 1988). Patienten, welche lediglich telefonisch erreicht werden konnten, wurden anhand eines standardisierten Fragebogens bezüglich eines möglichen Rezidives und ihrer Begleitumstände befragt.

### **2.2.3 Transkranielle Doppler Untersuchung**

Wir führten die transkranielle Dopplersonographie anhand eines Standard Protokolls (Jauss, Zanette 2000) durch. Die untersuchten Patienten erhielten alle Echovist<sup>®</sup>. Der Mikrobläschentest auf RLS wurde unter Ruhebedingungen und unter Valsalva durchgeführt. Auf diese Art und Weise wurde die funktionelle Relevanz des OFO festgestellt und quantifiziert (Jauss, Zanette 2000).

Der Untersuchungsablauf war wie folgt: Es wurde

- eine Venenverweilkanüle in der rechten Ellenbeuge mit der Dicke von 18 G gelegt,
- rechte A. cerebri media mit dem Dopplersignal aufgesucht,
- Kontrastmittel aufgelöst,
- Spritzen an 3-Wegehahn angebracht (nicht am Gefäß),
- Kontrastmittel (Echovist<sup>®</sup>) gespritzt (5 ml zügig spritzen und 5 ml NaCl nachspritzen) und der erste Übertrittszeitpunkt notiert,
- eine Pause von 60 Sekunden eingehalten,
- Kontrastmittel nachgespritzt (5 ml zügig spritzen und 5ml NaCl nachspritzen),
- Valsalva Manöver 5 Sekunden nach Kontrastmittelgabe von Patienten durchgeführt,
- Valsalva Manöver nach ca. 10 Sekunden beendet,
- Venenverweilkanüle wieder entfernt.



**Abbildung 1** Ablauf der Untersuchung mit Valsalva Manöver.

Im Anhang wird in Abbildung 6 das Doppler-Signal der A. cerebri media unter Valsalva Manöver dargestellt.

Die Einteilung der funktionellen Bedeutung des RLS entsprechend der Anzahl der Übertritte von Mikrobläschen („Bubbles“):

- 0 Bubbles,
- 1-10 Bubbles,
- 10-aber kein „shower“,
- shower, d.h. einzelne Bubbles können nicht mehr identifiziert werden.

Beispielbilder der TCD-Aufzeichnung finden sich im Anhang in den Abbildungen 7 - 9 wieder.

## 2.2.4 Auswertung der Computertomographischen - Befunde

2.2.4 Die Erfassung der neuroradiologischen Merkmale erfolgte qualitativ. Qualitativ wurde das Vorliegen einer ischämischen, hypodensen Läsion dokumentiert. Eine weitere Unterteilung erfolgte beim Vorliegen einer Läsion im Hinblick auf den Ort der Läsion entsprechend der Bamford Skala (Bamford et al. 1991), bei der man klinisch und pathophysiologisch vier verschiedene Typen unterscheidet. Grob kann man den vorderen vom hinteren Hirnkreislauf unterscheiden in TACI (total anterior cerebri infarction), PACI (partial anterior cerebri infarction), POCI (posterior cerebri infarction), LACI (lacunar cerebri infarction).

### 2.2.5 Gerinnungsuntersuchung

Eine Thrombusbildung im venösen System ist eine der Voraussetzungen für eine paradoxe Embolie, so dass Risikofaktoren für eine venöse Thrombose bei der Untersuchung von Patienten mit pHE erfasst werden müssen. Dabei besteht eine Assoziation von tiefen Venenthrombosen (TVT) mit angeborenen oder erworbenen Veränderungen der Gerinnung (Poort et al. 1996; Salomon et al. 1999).

Die APC Resistance (Faktor V Leiden-Mutation) gilt ebenso als Risikofaktor (Howard et al. 1997; Bertina 1998; Nabavi et al. 1998; Zivelin et al. 1999) wie ein erniedrigtes Protein S (Sacco et al. 1988; Mayer et al. 1993; Barinagarrementeria et al. 1994) bei kardioembolischen Ereignissen oder ein Protein C Mangel (D'Angelo et al. 1988; Kohler et al. 1990) bei Schlaganfällen. Weitere Risikofaktoren können das Lupus anticoagulans (Nencini et al. 1992) oder die Prothrombin Mutation G<sub>20210</sub> A (Poort et al. 1996; Howard et al. 1997; De Stefano et al. 1998; Bertina 1998) sein. Es handelt sich dabei um einen G zu A Basenaustausch in der 3'-nicht-translatierten Region des Prothrombin Gens in Position 20210.

Der Homocystein-Spiegel und die Homocysteingenetik, die beide ebenfalls zu einer erhöhten Thromboseneigung führen können, wurden erhoben (Weih et al. 2000).

Folgende gerinnungsrelevante Parameter wurden daher im Rahmen der Nachuntersuchung getestet:

- **Prothrombin**-Aktivität wird mit Hilfe eines ELISA-Tests bestimmt und ist erhöht, wenn ein Antithrombin- oder Protein C-Mangel sowie eine APC-Resistenz vorliegen.

- Molekulargenetik **Faktor II**: Zur Ermittlung des G<sub>20210</sub> A-Polymorphismus wird eine PCR durchgeführt. Dies geschieht in einem Thermocycler der einen PCR-Ansatz bei verschiedenen für eine Methode vorgegebenen Temperaturen inkubieren kann. Ergebnis: wildtyp (150 bp) Bande im wt-Ansatz; heterozygot (150 bp) Bande zusätzlich auch im Mutationsansatz; homozygot (150 bp) Bande nur im Mutationsansatz. Gerät für alle Molekulargenetischen Untersuchungen: GeneAmp PCR System 9600, der Firma Perkin Elmer (Wellesley, MA, USA).
- **Plasminogen** wird durch vorgelegte Streptokinase in einen Komplex überführt. Dieser Komplex wird in einem kinetischen Test mittels Extinktionszunahme bei 405 nm bestimmt. Normbereich: 70% - 120%.
- **$\alpha_2$ -Plasmininhibitor** wird mit einem Übermaß an Plasmin inkubiert, bei diesem Vorgang bilden sich Antiplasmin-Plasmin-Komplexe. Das überschüssige Plasmin katalysiert die Freisetzung von P-Nitroanilin (pNA) aus dem chromogenen Substrat. Zur Messung der freigesetzten pNA-Konzentration wird die Extinktion der Lösung bei 405nm gemessen. Die gemessene Extinktion ist umgekehrt proportional zur Konzentration von Alpha-2-Antiplasmin in der Probe, die anhand einer Eichkurve durch Interpolation bestimmt werden kann. Gemessen wird die funktionelle Konzentration an Alpha-2-Antiplasmin. Normbereich: 84% - 112%.
- **Antithrombin** wird funktionell im Plasma auf amidolytischer Basis mit einem synthetischen chromogenen Substrat gemessen. Das Plasma wird unter Zusatz von Heparin verdünnt und mit einem Überschuss von Thrombin inkubiert, wobei sich ein AT/Thrombin/Heparin-Komplex bildet. Das verbliebene ungebundene Thrombin reagiert mit dem Substrat und setzt pNA frei, das kinetisch bei 405 nm gemessen wird. Die Extinktion ist umgekehrt proportional zur AT-Konzentration der Probe. Normbereich: 70% - 120%.
- **Protein S** (PS) ist ein Vitamin K abhängiger Gerinnungsfaktor und als Kofaktor für Protein C ein wichtiger Bestandteil des Protein C Systems und somit nötig für die Regulation der Thrombinbildung. Protein S ist selbst nicht enzymatisch aktiv, kann aber mit dem C4-Bindungs-Protein (C4BP) einen Kom-

plex bilden. Es liegt also in einer gebundenen und einer freien Form vor, wobei nur das freie Protein S antikoagulatorisch wirkt.

- **PS-Aktivität:** Es kommt zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit in einem Ansatz, der mit FV a (einem Substrat für APC) und APC angereichert ist, je höher die Konzentration an Protein S im Patientenplasma ist.
- **freies PS-Antigen** kann mit Hilfe von Plasma aus Citrat-Vollblut bestimmt und mit Hilfe eines Immunassays nachgewiesen werden. Hierbei wird ein monoklonaler Antikörper an eine ELISA-Platte gebunden. Um unspezifische Bindungen von Proteinen zu minimieren, wird die ELISA-Platte mit bovinem Serumalbumin vorbehandelt. Danach wird sie mit Patientenplasma inkubiert, damit das gesamte darin enthaltene Protein S an den Antikörper binden kann. Um die Bindung sichtbar zu machen, wird erst ein Konjugat zugegeben und anschließend ein Substratpuffer hinzugegeben. Die Intensität der Färbung gibt Aufschluss über die Menge an freiem Protein S im Plasma. Die Quantifizierung erfolgt über eine Standardreihe mit beigefügtem Referenz-Plasma. Gerät: ELISA-Reader der Firma SLT (Crailshaim, D).
- **gesamtes Protein S-Antigen** kann mit Hilfe von Plasma aus Citrat-Vollblut bestimmt und mit Hilfe eines Immunassays nachgewiesen werden. Hierbei wird ein polyklonaler Antikörper an eine ELISA-Platte gebunden. Um unspezifische Bindungen von Proteinen zu minimieren, wird die ELISA-Platte mit bovinem Serumalbumin vorbehandelt. Danach wird sie mit Patientenplasma inkubiert, damit das gesamte darin enthaltene Protein S an den Antikörper binden kann. Um die Bindung sichtbar zu machen wird ein zweiter polyklonaler Antikörper zugegeben, der wiederum Protein S erkennen kann, aber zusätzlich mit Peroxidase konjugiert ist. Die Intensität der Färbung gibt Aufschluss über die Menge an Gesamtprotein S im Plasma. Die Quantifizierung erfolgt über eine Standardreihe.
- **Protein C** wird mit Hilfe von Plasma aus Citrat-Vollblut und die Protein C Aktivität in diesem Test durch eine amidolytische Reaktion bestimmt, wobei das Plasma mit einem aus Schlangengift gewonnenen Aktivator vorinkubiert und das aktivierte Protein C das zugegebene spezifische Substrat spaltet. Da-

durch kommt es zur Freisetzung von ortho-Nitroanilin, welches bei 405 nm photometrisch gemessen werden kann. Normwerte: >71%, Grenzbereich: 50-70,9%, pathologisch: < 49,9%. Gerät: Thrombolyzer der Firma Organon Teknika/BioMerieux (Marcy, F).

- **Protein C-Antigen** wird über einen Immunassay nachgewiesen, wenn eine erniedrigte Protein-C-Aktivität vorliegt. Im Immunassay wird ein polyklonaler Antikörper an eine ELISA-Platte gebunden. Um unspezifische Bindungen von Proteinen zu minimieren wird die ELISA-Platte mit bovinem Serumalbumin vorbehandelt. Danach wird sie mit Patienten-Plasma inkubiert, damit sich das darin enthaltene Protein C an den Antikörper binden kann. Um die Bindung sichtbar zu machen wird ein zweiter polyklonaler Antikörper zugegeben, der wiederum Protein C erkennen kann, aber zusätzlich mit Peroxidase konjugiert ist. Die Intensität der Färbung gibt Aufschluß über die Menge an Protein C im Plasma. Eine Quantifizierung erfolgt über eine Standardreihe. Normbereich: 70% - 120%. Gerät ELISA-Reader der Firma SLT (Crailsheim, D).
- **Test auf erhöhte APC-Resistance:**
  - ◆ Test auf funktionelle APC-Resistance Verdünntes Plasma wird mit Faktor V - Mangelplasma gemischt, um den Testansatz heparinunempfindlich zu machen und Konzentrationsunterschiede der Einzelfaktoren aufzuheben. Danach erfolgt die Zugabe von PTT-Reagenz. Zum Starten der Reaktion wird diesem Ansatz ein APC/CaCl<sub>2</sub> -Gemisch zugefügt und die Zeit bis zur Gerinnelbildung bestimmt. Liegt eine APC-Resistance vor, kann das zugegebene APC FV a nicht in der normalen Geschwindigkeit inaktivieren, es kommt zur Verkürzung der Gerinnungszeit. Normbereich: > 70%; pathologisch:< 45%. Gerät: Thrombolyzer, der Fa. Organon Teknika/bio Merieux (Marcy, F).
  - ◆ Molekulargenetik Faktor V Nachweis mit Hilfe einer PCR. Ergebnis: wildtyp (240 bp); heterozygot (240 bp) eine Bande zusätzlich im Mutationsansatz sichtbar; homozygot (240 bp) Bande nur im Mutationsansatz sichtbar.
- **Lupus antikoagulans-Diagnostik**
  - ◆ **Funktionelle Lupus antikoagulans-Diagnostik**

– KCT-Index (Kaolin-Clotting-Time): Bei der Bestimmung des KCT-Index wird die Gerinnungskaskade durch den Oberflächenaktivator Kaolin aktiviert. Da dem Reagenz keine exogenen Phospholipide zugesetzt werden, stellt das Plasma die einzig mögliche Phospholipidquelle dar, so dass es in Anwesenheit von LA-Antikörpern zu einer Verlängerung der Gerinnungszeiten kommt. Dabei wird zusätzlich zur Patientenprobe eine 1:1-Mischung aus Normalplasma und Patientenplasma getestet. Durch die Zugabe von Normalplasma werden angeborene oder erworbene Faktorenmängel ausgeglichen. Kommt es auch in der Mischung nicht zu einer Normalisierung spricht dies für das Vorliegen eines Inhibitors. Normwerte:  $<17$ ; Pathologisch:  $>21$  im Gerät: Thrombolyzer der Firma Organon Technika.

□– RVV-Test (Dilute Russel's viper venom time): In Gegenwart von Phospholipiden und Calciumionen führt das Gift der Russel-Viper im Plasma zur direkten Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa und über den Umsatz von Fibrinogen zu Fibrin schließlich zur Gerinnungsbildung. LA-Antikörper können eine Verlängerung der Gerinnungszeiten verursachen. Um einen Faktorenmangel sicher ausschließen zu können, werden im RVV-Confirm-Test Phospholipide hinzugegeben. Ist die Gerinnungszeitverlängerung durch die Lupus-Antikörper verursacht, kommt es nach Zugabe von Phospholipiden zu einer deutlichen Verkürzung der Gerinnungszeit. Ist ein Faktorenmangel Ursache der Gerinnungszeitverlängerung, kann durch die Zugabe von Phospholipiden keine Normalisierung erreicht werden. Dies wird durch die Bildung einer Ratio ausgedrückt. Ist der Quotient  $RVV/RVV\text{-confirm} <1,2$ ; liegt keine Lupus antikoagulans vor. Liegt die Ratio  $>1,2$ ; besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer Lupus antikoagulans.

□ ♦ **Immunologische Lupus antikoagulans Diagnostik:**

□- Antiphospholipid-Antikörper (APLA)

□APLA-IgG: Es wird ein kommerziell erhältlicher Test eingesetzt. Basis ist ein indirekter nicht kompetitiver Enzym-Immunoassay, bei dem das Antigen

Phospholipid bereits an die Platte gekoppelt ist. Normwerte: <12 E/ml; pathologisch: >20 E/ml; Gerät: ELISA-Reader der Firma SLT (Crailsheim, D).

APLA-IgM: Es wird ein kommerziell erhältlicher Test eingesetzt. Basis ist ein indirekter nicht kompetitiver Enzym-Immunoassay, bei dem das Antigen Phospholipid bereits an die Platte gekoppelt ist. Normwerte: <12 E/ml; pathologisch: >20 E/ml; Gerät: ELISA-Reader der Firma SLT (Crailsheim, D).

□- Anticardiolipin-Antikörper (ACA)

□ACA-IgG: Es wird ein kommerziell erhältlicher Test eingesetzt. Basis ist ein indirekter nicht kompetitiver Enzym-Immunoassay, bei dem das Antigen Cardiolipin bereits an die Platte gebunden ist. Das Probenmaterial wird in den vorgegebenen Puffern verdünnt und die Bindung der in der Probe enthaltenen Antikörper über ein enzymmarkierten Detektionsantikörper (anti-human IgG) quantifiziert. Normwerte: <12 U/ml; pathologisch: >12 U/ml; Gerät: ELISA-Reader der Firma SLT (Crailsheim, D).

ACA-IgM: Es wird ein kommerziell erhältlicher Test eingesetzt. Basis ist ein indirekter nicht kompetitiver Enzym-Immunoassay, bei dem das Antigen Cardiolipin bereits an die Platte gebunden ist. Das Probenmaterial wird in den vorgegebenen Puffern verdünnt und die Bindung der in der Probe enthaltenen Antikörper über einen enzymmarkierten Detektionsantikörper (anti-human IgM) quantifiziert. Normwerte: < 7 U/ml; pathologisch: > 7 U/ml; Gerät: ELISA-Reader der Firma SLT (Crailsheim, D).

### 2.3 Datenerhebung, Auswertung und Statistik

Die hier vorgestellten Untersuchungsergebnisse wurden im Rahmen der Ätiologieabklärung des ischämischen Hirninfarktes erhoben und entsprechen dem diagnostischen Vorgehen bei kryptogenem Hirninfarkt. Die Medikamentengabe (hier: Echovist<sup>®</sup>) erfolgte ebenfalls im Rahmen der Ätiologieabklärung. Bei Echo-

vist<sup>®</sup> handelt es sich um ein für diese Indikation zugelassenes Medikament. Die Wiedereinbestellung erfolgte nicht primär zur Datenerfassung im Rahmen dieser Promotion sondern zur Ergänzung der beim ersten Aufenthalt durchgeführten Untersuchungen. Das traf insbesondere auf Patienten zu, bei denen während des mehrere Jahre zurückliegenden Aufenthaltes die erweiterte Gerinnungsdiagnostik noch nicht zur Verfügung stand. Patienten, welche im Rahmen der Nachuntersuchung einbestellt wurden, sind auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen worden, ihr Erscheinen wurde als Einverständnis zur Nachuntersuchung im Rahmen der Ätiologieabklärung gewertet. Die Datenauswertung und Weiterverarbeitung erfolgte anonymisiert.

Die nachuntersuchten Patienten wurden in Patienten mit Rezidiv bzw. Patienten ohne Rezidiv im Nachbeobachtungszeitraum eingeteilt. Deskriptive Statistik erfolgte für demographische Parameter wie Alter und Geschlecht. Kontinuierliche Größen (z. B. Alter) wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für unabhängige Stichproben zwischen den Gruppen verglichen. Für dichotome oder kategoriale Variablen fand der Fisher-Exact Test Anwendung, multivariante Analyse erfolgte durch logistische Regression. Zur Datenauswertung stand das Statistical Analysis System SAS<sup>®</sup> (SAS-Institute, Cary, NC, USA, Version 6.12) zur Verfügung.

### 3 Ergebnis

#### 3.1 Patientenrekrutierung

Wir identifizierten entsprechend der Datenbanken 56 Patienten mit offenem Foramen ovale und Hirninfarkt oder TIA, welche von Januar 1992 bis Dezember 1998 in unserer Klinik behandelt wurden (siehe Seite 12). 33 Patienten kamen persönlich zur Nachuntersuchung. Befunde bei weiteren 18 Patienten wurden telefonisch erhoben, diese lehnten trotz ausführlichen Gesprächs die Nachuntersuchung ab. Zwei Patienten verstarben im Laufe des Nachbeobachtungszeitraums. Einer dieser Patienten verstarb an einer Aneurysmablutung und eine andere Patientin an einer Lungenembolie. Beide Ereignisse wurden als unabhängig von einem offenen Foramen ovale oder einem Rezidivinsult gewertet.

Hohe Sorgfalt wurde angewendet, um eine vollständige Nacherhebung zu erhalten und den recall-bias zu minimieren. Daher werden die Charakteristika der drei Patienten, die nicht zur jetzigen Situation befragt werden konnten, gesondert aufgeführt:

- Eine 23-jährige Patientin gehörte zum Zeitpunkt des ischämischen Ereignisses der US Army in Heidelberg mit Sitz in Friedberg an. Ihr aktueller Aufenthaltsort war nicht mehr zu ermitteln. Damals litt sie an einem Hirninfarkt im Bereich der linken Stammganglien, wobei sich die neurologischen Ausfälle zum Zeitpunkt ihrer Entlassung wieder vollständig zurückgebildet hatten. Klinisch stand eine motorische Aphasie im Vordergrund. Als Risikofaktoren bestanden bei der Patientin seit zwei Monaten die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums und eine seit 15 Jahren bestehende Migräne mit Aura. Im TEE wurde mit Hilfe von Echoverstärker und dem Valsalva Manöver ein offenes Foramen ovale nachgewiesen. Die daraufhin durchgeführte Phlebographie ergab keinen Hinweis auf eine TVT. Die Gerinnungsuntersuchung zeigte keine Hinweise auf eine angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung.
- Ein 31-jähriger Patient war ebenfalls nicht zu kontaktieren. Zum Zeitpunkt seiner pHE war er im Ausland (Tschechien) beruflich tätig und dorthin umgezogen. Er präsentierte sich mit einem kleinen Thalamusinfarkt, welcher im

CCT sichtbar war und der daraus folgenden Symptomatik wie Kribbeln und Hypästhesien im Gesichtsbereich. Bei seiner Entlassung war die Symptomatik komplett verschwunden. Im TEE zeigte sich ein deutlicher Rechts-Links-Shunt unter Valsalva Manöver und Echovist®-Gabe. Darüber hinaus war das TEE ohne pathologischen Befund. In der Echovist®-TCD Untersuchung, bei der es ohne Valsalva schon zu einem Übertritt von über 10 Mikrobläschen kam ebenso wie beim Valsalva Manöver, wurde somit ein OFO nachgewiesen. Bei der Gerinnungsuntersuchung lagen alle Parameter im Normbereich. Alle anderen Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen waren negativ. Der Nachweis einer TVT konnte in der Phlebographie nicht erbracht werden. Klinische Anzeichen lagen ebenfalls nicht vor. Als Rezidivprophylaxe wurde 300mg ASS verordnet.

- Ein Patient, 38-jährig, wohnhaft in der Schweiz, den wir nicht wieder registrieren konnten, stellte sich mit folgenden Symptomen vor. Eine TIA zeigte sich nach sechsständiger Motorradfahrt und Übernachtung in einem Hotel; der Patient wollte gegen Mitternacht aus dem Bett aufstehen, in diesem Moment bemerkte er eine Schwäche der linken Körperhälfte und stürzte zu Boden. Vor einem halben Jahr erlitt er eine kurze Migräneattacke mit Flimmern vor den Augen. Bei der TCD-Echovist® Untersuchung mit und ohne Valsalva konnten 10 Mikrobläschen nachgewiesen werden. Das TTE war unauffällig. Die Gerinnungsuntersuchung blieb bis auf ein erniedrigtes freies Protein S ohne pathologischen Befund. Die Protein S Aktivität war normwertig. Immunologisch lagen alle untersuchten Parameter im Normbereich. Die Phlebographie zwei Tage nach der TIA war ebenfalls unauffällig. ASS wurde als Prophylaxe ausgewählt.

### 3.2 Patientenkollektiv

Das Durchschnittsalter der Patienten in der „intention-to-study group“ beim Auftreten des ischämischen Hirninfarktes betrug in der Gruppe der Patienten mit einem Rezidiv  $n = 53,8 \pm 8,4$  Jahre, davon war kein Patient weiblich (Tabelle 1). Bei den Patienten ohne Rezidiv ( $n = 49$ ) ergab sich folgendes Bild: Das durchschnittliche Alter betrug  $45,5 \pm 12,3$  Jahre. Unter diesen Patienten waren 21 weiblich (43%). Insgesamt 32 der Patienten (65%) erlitten eine transitorisch ischämische Attacke (TIA), die übrigen 17 (35%) einen ischämischen Hirninfarkt, darunter sechs Patienten (12%) eine schwere cerebrale Ischämie bei einem Rankin  $> 2$ . Das heißt, sie hatten Behinderungen im täglichen Leben, die oft nur mit fremder Hilfe zu bewältigen waren.

Bei den Patienten mit einem Rezidiv litt nur einer (25%) unter dem klinischen Bild eines ischämischen Hirninfarktes. Drei Patienten zeigten die Symptome einer TIA. Unter diesen Patienten verteilten sich die Risikofaktoren wie folgt: Nikotinkonsum (25%), Hypertonus (50%), Diabetes mellitus (25%).

Zu den **Risikofaktoren** (Tabelle 1) bei den Patienten ohne erneutes Ereignis ist zu berichten, dass 19 Patienten (39%) geraucht haben, 14 Patienten litten unter arteriellem Hypertonus (33%). Acht Patienten (16%) nahmen Hormonpräparate ein (Pille oder Östrogen) und zwei Patienten litten an Migräne (4%). Vier Patienten (8%) konnten sich an ein Valsalva Manöver vor Beginn der Symptomatik erinnern (ein Patient hat z.B. ein Hoftor geöffnet, ein anderer eine schwere Palette gehoben). Bei 29 Patienten waren trotz gezielter Anamneseerhebung keine Informationen zu erhalten, ob sie vor dem Auftreten ihrer Symptome ein Valsalva Manöver durchgeführt hatten. Bei zwei Patienten wurde beim ersten Aufenthalt eine tiefe Venenthrombose nachgewiesen (4%). Bei der anderen Patientengruppe konnte sich nur eine Patient an ein Valsalva Manöver erinnern (25%).

Bei der **echokardiographischen Untersuchung** ergab sich folgendes Bild: Ein OFO wurde bei 43 Patienten (90%) mit Hilfe des TEE nachgewiesen, bei fünf Patienten (10%) mit der TTE. Bei der Patientengruppe mit den Rezidiven war das OFO bei zwei Patienten (50%) mit dem TEE und nur bei einem Patienten mit

dem TTE nachgewiesen worden. Bei weiteren zwei Patienten erfolgte der Nachweis nur mit Hilfe des Echovist<sup>®</sup>-Tests. Einer von ihnen stammte aus der Gruppe der Patienten mit einem Rezidiv und der andere stammte aus der Gruppe der Patienten ohne Rezidiv. Bei zwei Patienten konnte kein TEE durchgeführt werden: Ein Patient konnte die Sonde nicht schlucken und bei zwei Patienten war jeweils die Sonde defekt. Außer einem offenen Foramen ovale wurde bei drei Patienten (6%), die der Patientengruppe ohne wiederkehrendes Ereignis zuzurechnen waren, ein Vorhofseptumaneurysma beschrieben.

Die Patienten ohne wiederkehrendes Ereignis wurden in 71% (n=35) der Fälle mit einem Thrombozytenaggregationshemmer entlassen. Zehn Patienten (20%) erhielten zur Rezidivprophylaxe Marcumar. Vier Patienten (8%) erhielten bei Entlassung keine Medikation. Alle Patienten mit dem Rezidiv wurden bei Entlassung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt.

**Tabelle 1** Charakteristika der Patienten bei erster paradoxer Hirnembolie, Einteilung nach Schweregrad und Risikofaktoren. Der Nachweis des offenen Foramen ovale mittels Echocardiographie, sowie Sekundärprophylaxe bei Entlassung. (Die Summe der Prozentangaben muß keine 100% angeben, da auf einen Patienten auch mehrere Faktoren zutreffen können).

Charakteristika	Kein Rezidiv (n=49)	Rezidiv (n=4)	Nicht erhoben (n=3)
Alter	45,5 ± 12,3	53,8 ± 8,4	18,5 ± 15,9
Geschlecht (weiblich)	21 (43%)	0	1 (33%)
Klinischer Status:			
Hirninfarkt	32 (65%)	1 (25%)	2 (67%)
TIA	17 (35%)	3 (75%)	1 (33%)
Mit schwerer Behinderung einhergehender Schlaganfall (Rankin >2)	6 (12%)	0	0
ASA	3 (6%)	0	0
Valsalva vor Insult	4 (8%)	1 (25%)	0
Risikofaktoren:			
Rauchen	19 (39%)	1 (25%)	0
Hypertension	14 (33%)	2 (50%)	0
Diabetes mellitus	0	1 (25%)	0
Hormone	8 (16%)	0	1 (33%)
Migräne	2 (4%)	0	1 (33%)
Sekundärprophylaxe bei Entlassung:			
Keine	4 (8%)	0	1 (33%)
TAH	35 (71%)	4 (100%)	2 (67%)
Marcumar	10 (20%)	0	0
TVT	2 (4%)	0	0
Echokardiographie: *)			
TEE	43 (90%)	2 (50%)	2 (67%)
TTE	5 (10%)	1 (25%)	1 (33%)

\*) bei zwei Patienten wurde der Rechts-Links-Shunt nur im Echovist®-Test diagnostiziert

TIA - transitorisch ischämische Attacke, ASA - Atrium Septum Aneurysma, TAH - Thrombozyte-naggregationshemmer; TEE - transösophageale Echokardiographie, TTE - transthorakale Echokardiographie, TVT - tiefe Beinvenenthrombose.

Keiner der Werte unterschied signifikant zwischen den Patienten ohne Rezidiv und denen mit Rezidiv (Fisher exact test).

### 3.3 Klinische Untersuchung und Echovist<sup>®</sup> - Test

Der Nachbeobachtungszeitraum der rezidivfreien Patienten betrug  $4,5 \pm 1,9$  Jahre; der Nachbeobachtungszeitraum der Patienten mit einem Rezidiv betrug  $3,8 \pm 1,5$  Jahre. 30 Patienten (61%) konnten wir persönlich nachuntersuchen bzw. 17 telefonisch mit einem standardisierten Fragebogen erheben (35%). Drei der Patienten mit einem Rezidiv wurden persönlich untersucht (75%) und einer telefonisch befragt. Wenn die Dauer des Zeitraums ohne Rezidivs bei allen Patienten berücksichtigt wird, betrug die Gesamtbeobachtungsdauer 237,9 Patientenjahre. In der Gruppe der Patienten mit Rezidiv ( $n=4$ ) betrug die Gesamtbeobachtungsdauer ohne das sich ein Rezidiv ereignete, 15,4 Patientenjahre. Bei der klinischen Nachuntersuchung ergaben sich folgende Befunde bezüglich der Rezidivprophylaxe: 70% der Patienten nahmen Thrombozyten-aggregationshemmer während des Nachbeobachtungszeitraumes ein ( $n=33$ ). Sieben Patienten (15%) wurden zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit Marcumar behandelt; drei Patienten (6%) erhielten keine medikamentöse Therapie. In der Patientengruppe des wiederkehrenden Ereignisses gab es folgende Resultate: Zwei Patienten nahmen Thrombozytenaggregationshemmer ein, einer (25%) wurde mit Marcumar behandelt. Bei einem Patienten wurde die Medikation (TAH) während dieses Zeitraumes abgesetzt. Bei fünf Patienten wurde die Medikation während des Nachbeobachtungszeitraumes verändert. Zwei Patienten wechselten von Marcumar zu TAH und zwei Patienten von TAH zu keiner medikamentösen Prophylaxe. Insgesamt fünf Patienten erhielten einen Verschluss des offenen Foramen ovals. Davon wurde ein offenes Foramen ovale eines Patienten nach seinem Rezidiv verschlossen. Unter den Patienten mit einem Verschluss waren drei Frauen. Vier Patienten wurden transfemorale verschlossen und eine Patientin operativ. Nach dem Verschluss des OFO sind keine neuen Ereignisse mehr aufgetreten.

**Tabelle 2** Merkmale der Patienten zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung (Art der Datenerhebung und prophylaktische Therapie).

Charakteristika	Kein Rezidiv (n=49)	Rezidiv (n=4)
Nachbeobachtungszeitraum (Jahre)	4,5 ± 1,9	3,8 ± 1,5
Art der Nachuntersuchung:		
persönlich	30 (61%)	3 (75%)
telefonisch	17 (35%)	1 (25%)
verstorben	2 (4%)	0
Prophylaktische Therapie: *)		
Keine	3 (6%)	0
Marcumar	7 (15%)	1 (25%)
TAH	33 (70%)	2 (50%)
Verschluss ♦)	4 (9%)	1 (25%)
Wechsel von Marcumar zu TAH	2 (4%)	0
Wechsel von TAH zu keiner Prophylaxe	2 (4%)	1 (25%)

\*) 47 Patienten wurden nachuntersucht

♦) der Beobachtungszeitraum war mit Einsatz des Verschluss beendet

TAH – Thrombozytenaggregationshemmer; Echovist®-Test in TCD

Keiner der Werte variierte signifikant zwischen den Patienten ohne Rezidiv und denen mit Rezidiv (Fisher exact test).

Fünf Patienten litten immer noch bzw. nach neu aufgetretener pHE an den Folgen dieses Ereignisses mit funktioneller Beeinträchtigung und einem Rankin - Score von über 2. Einer dieser Patienten hatte ein Rezidiv erlitten.

Beim Echovist®-Test fanden wir folgende Ergebnisse in der Gruppe der Patienten ohne Rezidiv: 14 Patienten (47%) hatten einen Übertritt von Mikrobläschen ohne Valsalva (47%). Bei 26 Patienten (87%) kam es zu einem Übertritt von Mikrobläschen unter Valsalva Manöver und bei drei Patienten (10%) konnte ein „Shower“ im Echovist®-Test nachgewiesen werden. In der Gruppe mit Rezidiv ergaben sich folgende Ergebnisse: Zwei Patienten hatten einen Übertritt von

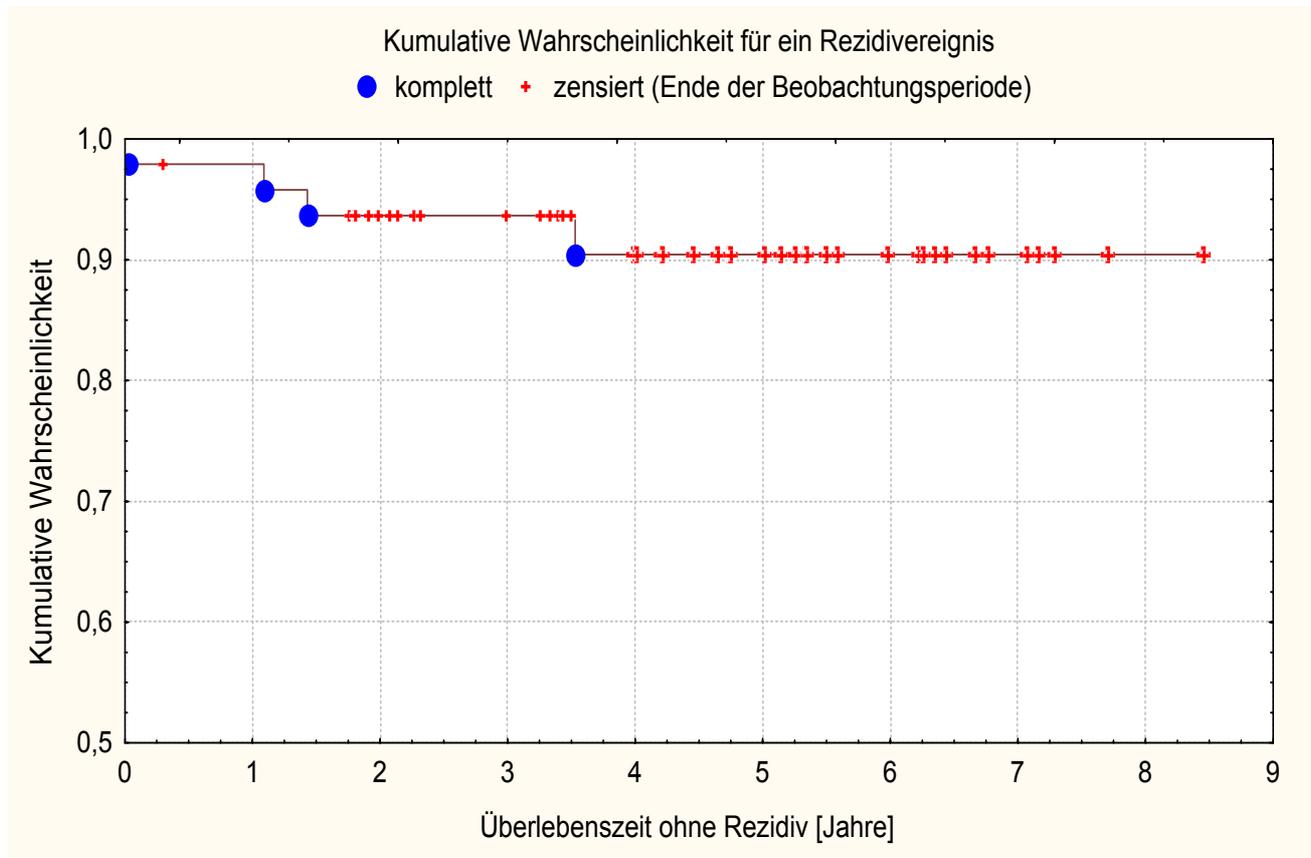
Mikrobläschen ohne Valsalva (n=2). Zwei Patienten (67%) hatten einen Übertritt von Mikrobläschen bei Valsalva Manöver und bei einem Patient erfolgte ein Shower im Echovist®-Test (Tabelle 3).

**Tabelle 3** Untersuchung und Echovist®-Mikrobläschentest auf RLS bei der Nachuntersuchung.

Untersuchte Patienten	Kein Rezidiv (n=30)	Rezidiv (n=4)
Mit schwerer Behinderung einhergehender Schlaganfall (Rankin >2)	4 (13%)	1 (25%)
Echovist®-Test	n=30	n=3
positiv ohne Valsalva	14 (47%)	2 (67%)
positiv mit Valsalva	26 (87%)	2 (67%)
"Shower" im TCD	3 (10%)	1 (33%)

RLS - Rechts-Links-Shunt, TCD – Mikrobläschentest

Keiner der Werte unterschied signifikant zwischen den Patienten ohne Rezidiv und denen mit Rezidiv (Fisher exact test).



**Abbildung 2** Überlebenskurve und Rezidivrate für die gesamte Stichprobe der Patienten unter Langzeitbeobachtung. Als Endpunkt wurde das Auftreten eines zerebrovaskulären Ereignisses (Hirnfarkt oder transitorisch ischämische Attacke) gewertet.

### 3.4 Lokalisation des Insultes

Die CT/MRT Befunde bzw. die klinische Zuordnung zeigten, dass die Mehrzahl der Patienten einen Insult in den hinteren Hirnkreislauf erlitten hatten (n=24). Drei Patienten hatten einen kompletten Insult der A. cerebri media vorzuweisen.

**Tabelle 4** Die Befunde der Bildgebung bezogen auf die Lokalisation des Insultes.

Charakteristika	Kein Rezidiv (n=49)	Rezidiv (n=4)	Nicht erhoben (n=3)
Bamford			
TACI	3 (6%)	0	0
PACI	25 (51%)	3 (75%)	0
POCI	20 (41%)	1 (25%)	3 (100%)
LACI	1 (2%)	0	0

TACI - total anterior cerebral infarction; PACI - partial anterior cerebral infarction; POCI - posterior cerebral infarction; LACI - lacunar cerebral infarction

Keiner der Werte variierte signifikant zwischen den Patienten ohne Rezidiv und denen mit Rezidiv (Fisher exact test).

### 3.5 Gerinnungsuntersuchung

Bei sechs Patienten wurde ein Protein S Mangel festgestellt, davon zeigten drei Patienten einen Protein S Mangel Typ I und zwei Patienten einen Protein S Mangel Typ II, eine Patientin litt unter einem Protein S Mangel Typ III. Einen Protein C Mangel konnten wir bei einem Patienten feststellen. Die APC Resistance - Untersuchung ergab bei einem Patienten erhöhte Werte. Wir haben sie in heterozygoter Ausprägung gefunden (molekulargenetische Untersuchung). Antiphospholipid AK wurden bei zwei Patienten gefunden, ein Patient hatte die Antikörper vom Typ IgG, der andere Patient hatte Antikörper vom Typ IgM. Dies entsprach der immunologischen Bestimmung eines Lupus erythemathodes, ebenso wie die Anticardiolipin AK. Wir haben diese bei insgesamt fünf Patienten gefunden, bei einer Patientin vom Typ IgM und allen anderen vom Typ IgG. Die

molekulargenetische Untersuchung von Prothrombin zeigte bei zwei Patienten eine Mutation (G<sub>20210</sub>A).

**Tabelle 5** Befunde der ausführlichen Gerinnungsuntersuchung. Zwei Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung Marcumar, so dass keine Untersuchung auf Protein C und S Mangel durchgeführt werden konnte. (Die Summe der Prozentangaben muß keine 100% angeben, da auf einen Patienten auch mehrere Faktoren zutreffen können).

Untersuchte Patienten	Kein Rezidiv (n=30)	Rezidiv (n=3)
Gerinnungsuntersuchung:		
Protein C Mangel	0	1 (33%)
Protein S Mangel	6 /28 (20%)	1 (33%)
ATIII Mangel	0	0
APC Resistance Aktivität - pathologisch -	1/28 (3%)	0
Antiphospholipid AK	2 (6%)	0
Anticardiolipin AK	5 (17%)	0
Prothrombin Aktivität - pathologisch -	0	0
Plasminogen	0	0
Alpha <sub>2</sub> -Plasminogen	0	0
molek. Untersuchung:		
APC Resistance molek.	1 (3%)	0
Prothrombin molek. - G <sub>20210</sub> A -	2 (6%)	1

ATIII - Antithrombin III; APC Resistance - aktivierte Protein C Resistance; molek.- molekulargenetische Untersuchung; AK - Antikörper

Keiner der Werte unterschied signifikant zwischen den Patienten ohne Rezidiv und denen mit Rezidiv (Fisher exact test).

### 3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Wir rekrutierten 56 Patienten aus der oben genannten Datenbank mit cerebrovaskulärer Ischämie und offenem Foramen ovale. Die Patienten wurden telefonisch mit größter Sorgfalt befragt und persönlich vom Autor der Arbeit untersucht.

In den durchgeführten Untersuchungen und Befragungen zeigte sich in unserem Patientenkollektiv ohne Rezidiv, das 21 Frauen beinhaltete, ein durchschnittliches Alter von 45,5 Jahren. Bei den Patienten mit Rezidiv betrug das Durchschnittsalter 53,8 Jahre. Die Mehrzahl der Patienten erlitt eine TIA (65%). Bei den Patienten, die ein Rezidiv erlitten, zeigte ein Patient (25%) einen Hirninfarkt.

Charakteristisch war, dass das Risikoprofil der Patienten mit Rezidiv keinen signifikanten Unterschied gegenüber den Patienten ohne Rezidiv zeigte.

Die am häufigsten eingesetzte Rezidivprophylaxe war in beiden Gruppen ASS (Thrombozytenaggregationshemmer).

In der klinischen Untersuchung litten fünf Patienten immer noch an den Folgen der pHE mit funktioneller Beeinträchtigung und einem Rankin - Score von über 2 nach einem Beobachtungszeitraum von  $4,5 \pm 1,9$  Jahren bei Patienten ohne Rezidiv und  $3,8 \pm 1,5$  Jahren bei Patienten mit Rezidiv. Die Gesamtbeobachtungsdauer betrug insgesamt 237,9 Patientenjahre ohne Rezidiv bei allen Patienten. In der Nachuntersuchung zeigte sich, dass die Mehrzahl der Patienten auch nach Jahren noch ASS einnahmen.

Der Echovist<sup>®</sup>-Test zeigte einen Übertritt vor allem bei Valsalva Manöver. Bei 10 % der Patienten ohne Rezidiv trat ein Shower beim Mikrobläschen Test auf. Die Patienten ohne Rezidiv erlitten in den meisten Fällen einen PACI (partial anterior cerebral infarction).

Bei der Gerinnungsuntersuchung fiel eine Häufung des Protein S Mangels auf. Jeder fünfte Patient ohne Rezidiv litt an diesem Mangel. 17 % der Patienten hatten Anticardiolipin Antikörper. Insgesamt wurde bei fünf Patienten, davon einer mit Rezidiv, das OFO verschlossen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Rezidivhäufigkeit nach paradoxer Hirnembolie

Die Genese zerebraler Ischämien bei jüngeren Patienten bleibt in etwa 35% der Fälle ungeklärt (Adams et al. 1995). Auch in Fällen vermeintlicher Sicherung der Genese bleibt die definitive Ursache der zerebralen Ischämie eine Vermutung. Erst in den vergangenen zehn Jahren ist das offene Foramen ovale (OFO) als mögliche Genese zerebraler Ischämien bei jüngeren Menschen, bei denen keine andere Ursache gefunden werden konnte, in den Mittelpunkt der Betrachtung gerückt (Overell et al. 2000).

Es gibt bisher jedoch noch keine gesicherten Daten einer langfristig angelegten prospektiven Therapie oder Beobachtungsstudie über die Rezidivhäufigkeit zerebraler Ischämien bei Vorliegen eines persistierenden Foramen ovale. Die Daten schwanken bis dato erheblich, abhängig unter anderem vom Studiendesign. Das Problem liegt in der Datenerhebung. Größere Studien führen durch Auswahl von Patienten eine Selektion durch, welche Patienten für eine Studie mit diesem Verlauf geeignet erscheinen. Wenn sie ihre Daten erheben, kommt es zu einem selection-bias. Wir haben in unserer auf kleinerer Basis aufsetzenden Datenerhebung das Problem des recall-bias, aber nicht des selection-bias, da wir alle die Patienten einbestellt haben, die in unserer Klinik mit einem OFO behandelt wurden.

2.1

### 4.2 Follow-up Untersuchungen

Das aus dieser Erhebung beschriebene Kollektiv verfügt über einen Beobachtungszeitraum von bis zu acht Jahren, der im Durchschnitt 4,5 Jahre umfasst. Das Auftreten eines Rezidivereignisses in unserer Stichprobe betrug 1,7% pro Jahr. Dieser Wert befindet sich im Literaturvergleich im unteren Bereich. Während Bogousslavsky (Bogousslavsky et al. 1996) von einer Inzidenz von 2,4%

pro Jahr berichtet, fand De Castro (De Castro et al. 2000) eine Rezidivrate von 12,5% in drei Jahren. Aktuelle Studien (Mas et al. 2001; Homma et al. 2002) mit prospektivem Design geben eine Rezidivrate von 2,5% bzw. 12,5% pro Jahr (bei dem Vorliegen eines ASA) an, wohingegen auch Rezidivraten von 18,5% innerhalb von zwei Jahren ermittelt wurden (Homma et al. 2002). Derartig unterschiedliche Angaben sind vermutlich Folge unterschiedlicher Patientenkollektive. Während in der Studie von Mas nur Patienten bis zum 55. Lebensjahr eingeschlossen wurden, nahmen an der Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) (Mohr et al. 2001; Homma et al. 2002) Patienten bis zum 85. Lebensjahr teil. Letztere Studie wird im letzten Abschnitt ausführlicher diskutiert werden. In der hier vorgestellten Studie wurde hohe Sorgfalt aufgewendet, um einen recall-bias zu vermeiden. Patienten wurden angeschrieben, angerufen oder es wurde der Hausarzt kontaktiert mit der Aufforderung, den Patienten zu bitten, Kontakt mit unserer Klinik aufzunehmen. Durch diese Maßnahmen und aufgrund der Tatsache, dass die meisten Patienten aus einem eher ländlichen Einzugsbereich mit geringer Mobilität kamen, konnte die Anzahl der Patienten, über die keine Follow-up Informationen vorlagen, auf drei reduziert werden.

Da es sich um eine Kohortenstudie handelt, kann man für eine Beurteilung unserer Daten die Rezidivrate bei der ACI-Stenose im Vergleich heranziehen. In unserer Studie gibt es keinen selection-bias, da a priori festgelegt wurde, welche Patienten wir in die Studie einbeziehen wollten.

Die Rezidivrate beträgt bei einer asymptomatischen Stenose 2% pro Jahr (ACAS-Studie) und steigt bei einer symptomatischen Stenose (> 70%) auf 10% bis 15% pro Jahr an (NASCET Trialists 1992). Im Vergleich zu diesen Werten erscheint eine Rezidivrate von 1,7% in unserer Stichprobe gering. Dennoch zeigt die Beobachtung der Stichprobe über einen längeren Zeitraum, die Addition auf 7,5% Wahrscheinlichkeit, innerhalb von durchschnittlich 4,4 Jahren (in Einzelfällen bis zu 10 Jahren) ein Rezidiv zu erleiden. Mas geht für die Gruppe von Patienten mit PFO ohne ASA unter ASS nicht von einem erhöhten Risiko aus, erneut ein cerebrovaskuläres ischämisches Ereignis zu erleiden, im Vergleich zur Normalpopulation (Mas et al. 2001).

Mas hat 1995 eine Rezidivrate von 3,4% pro Jahr für cerebrale Ischämie und TIA gefunden (Mas et al. 1995), während Kunze in ihrem Patientenkollektiv eine Rezidivrate von 6,9% pro Jahr ermittelt hat (Kunze et al. 2000). Einige Autoren richten ihr Augenmerk auf die Shuntgröße und die sich daraus ergebende mögliche Rezidivrate. Sie vermuten daher eine Assoziation (Stone et al. 1996; Serena et al. 1998). Kunze dagegen konnte keinen Zusammenhang zwischen Shuntgröße oder OFO Größe und der Rezidivrate zeigen (Kunze et al. 2000). In unserem Patientenkollektiv konnten wir ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den zuvor erwähnten Parametern ermitteln. Um den recall-bias zu vermeiden bzw. gering zu halten, wurden auch die Daten aus dem Telefon-Follow-up verwendet. Die Daten sind verwertbar und valide (Shinar et al. 1987), weil die Untersuchung zeigte, dass das Telefon-Follow-up mit einer 97% Wahrscheinlichkeit mit der persönlichen Befragung bezüglich der alltäglichen Gegebenheiten übereinstimmte.

Homma hat in seiner prospektiven Studie (WARRS) (Homma et al. 2002) Patienten vom 30. bis 85. Lebensjahr eingeschlossen. Davon hatten 33,8% der Patienten ein offenes Foramen ovale. In seinem Patientenkollektiv konnte er keinen Unterschied in der Rezidivwahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit einem OFO und denen mit einem ischämischen Hirninfarkt anderer Genese ermitteln. Eine weitere Erkenntnis aus dieser Studie war, dass die Rezidivwahrscheinlichkeit nicht von der Größe des OFO abhing. Es spielte für die Rezidivwahrscheinlichkeit in dieser Studie ebenfalls keine Rolle, ob ein assoziierter Atrium-Septum-Defekt vorlag (Homma et al. 2002).

#### 4.14.3 Co- Faktoren für die Entstehung einer paradoxen Embolie

##### 4.3.1 Die tiefe Venenthrombose

In unserer Studie konnte nur bei einem geringen Anteil von Patienten (n=2), eine Embolie aus einer tiefen Venenthrombose nachgewiesen werden. Lethen hat 1997 die Inzidenz einer tiefen Venenthrombose bei Schlaganfallpatienten mit 9,5% festgestellt. Darunter befanden sich auch klinisch stumme Thrombosen. Wichtig ist, dass die Patienten alle in den ersten acht Tagen (+/- drei Tage) nach der cerebralen Ischämie mit dem Goldstandard der Phlebographie untersucht werden (Lethen et al. 1997). In einer ersten Studie beobachtete Stöllberger 1993 (Stöllberger et al. 1993) bei 19 von 42 Patienten mittels Phlebographie eine TVT, allerdings war klinisch eine TVT nur bei sechs Patienten erkennbar (Stöllberger et al. 1993). Stöllberger hat im Jahre 2001 (Stöllberger et al. 2001) in einer Meta-Analyse die Frage untersucht, warum der Nachweis einer tiefen Venenthrombose bei Verdacht auf paradoxe Hirnembolie so selten gelingt. Sie kam dabei zu dem Ergebnis, dass die Phlebographie als Goldstandard so früh wie möglich durchgeführt werden muss, da sonst schon andere Faktoren die TVT hervorrufen oder den Nachweis beeinflussen können. Sie spricht von der Notwendigkeit des Vorliegens einer TVT bei offenem Foramen ovale, um von einer paradoxen Embolie sprechen zu können (Stöllberger et al. 2001). Mittlerweile geht man davon aus, dass ein Thrombus so klein sein kann (1-2mm), dass sein Ursprung auch aus sehr kleinen Venen entstammen kann. Diese können dann auch mit der Phlebographie nicht mehr nachgewiesen werden. Es ist also unter diesen Gesichtspunkten nicht nötig, eine TVT bewiesen zu haben, um eine paradoxe Embolie in differentialdiagnostische Überlegungen einzubeziehen. Auffällig ist auch, dass bei einer pulmonalen Embolie in 50% der Fälle kein Nachweis einer TVT gelingt (Webster et al. 1988; Rosenow et al. 1981). Diesen theoretischen Überlegungen entsprechend lag der Anteil unserer Patienten bei 4%, die eine TVT erlitten hatten, wobei allerdings einschränkend zu bemerken ist, dass eine

Phlebographie nur bei klinischem Verdacht durchgeführt wurde, da es sich dabei um ein invasives Untersuchungsverfahren mit Belastung durch jodhaltiges Kontrastmittel handelt. Zur Planung weiterer Studien könnte ein allgemeines Screening mit nicht invasiven Methoden (z.B. Venenduplex) durchgeführt werden.

Cramer hat bei 18 Patienten mit paradoxer Embolie die Beckenvenen mittels einer kernspintomographischen Venographie und die tiefen Beinvenen durch Farbkodierte Duplexsonographie untersucht und fand bei 16,6% (n=3) eine Thrombose. Allerdings ist nichts über andere mögliche Risikofaktoren bekannt (Cramer et al. 2000). Er sieht diese neue Technik als Möglichkeit an, weitere Thrombosen bei paradoxer Embolie zu ermitteln.

### **4.3.2 Gerinnungsstörungen**

#### **4.3.2.1 Protein S**

Wir haben eine Inzidenz von 21% (n=6) bei 29 Patienten, die an einem Protein S Mangel leiden, ermittelt. Anzola fand eine Inzidenz von 19% (n=8) bei 43 Patienten zum Zeitpunkt des akuten Ereignisses (Anzola et al. 1993). Nach sechs Monaten konnte Anzola bei sechs der acht Patienten kein erniedrigtes Protein S mehr feststellen. Die beiden fehlenden Patienten waren nicht nachuntersucht worden. Barinagarmenteria hat eine Inzidenz von 13% (n=5) beschrieben. Sein Patientengut bestand aus Patienten, die alle jünger als 40 Jahre alt waren, unter denen jedoch nur bei einem Patient ein OFO diagnostiziert wurde (Barinagarmenteria 1994). Sacco fand in seinem Patientenkollektiv (n=35) acht Patienten, die an einem erniedrigten Protein S litten (23%) (Sacco et al. 1989). Dies entspricht in etwa dem Vorkommen bei Mayer, der eine Inzidenz von 21% für erniedrigtes Protein S gefunden hatte (Mayer et al. 1993). Die Daten in der Literatur sind vergleichbar mit unseren gefundenen Ergebnissen.

#### 4.3.2.2 Protein C

Wir ermittelten eine Inzidenz von 3% der Patienten die an einem Protein C Mangel litten. Barinagarrementeria (Barinagarrementeria 1994) fand in seinem Patientengut einen Patienten (2,7%). Sacco (Sacco et al. 1989) hat einen Protein C Mangel bei 2,8% (n=1) seiner Patienten gefunden. Beide Ergebnisse sind mit unseren Zahlen vergleichbar. Anzola (Anzola et al. 1993) hat eine Inzidenz von 14% (n=6) bei seinen Patienten ermittelt, vier der sechs Patienten litten allerdings an einer embolischen Herzkrankheit.

#### 4.3.2.3 Faktor V

Die Inzidenz für die APC Resistance lag bei den von uns untersuchten Patienten bei 3%, bei zusätzlich positiver Faktor V Leiden-Mutation. Chaturvedi hat 1998 (Chaturvedi et al. 1998) in einem kleinen Patientenkollektiv (n=16) eine Inzidenz von 25% des Kollektives ermittelt; allerdings waren alle Patienten Faktor V Leiden negativ. Der Wert von 25% zeigt eine bemerkenswerte Abweichung von unserem Ergebnis, die aber durch diesen Unterschied zu erklären wäre. Salomon (Salomon et al. 1999) fand in seiner Untersuchung bei 109 Patienten eine Inzidenz von 20,2% für das Faktor V Leiden. Nabavi konnte 1998 (Nabavi et al. 1998) in einer Untersuchung von 225 Patienten mit einer zerebralen Ischämie eine Inzidenz von 8,4% für das Faktor V Leiden nachweisen. De Stefano hat in seiner Untersuchung eine Allelhäufigkeit von 3,4% für das Faktor V Leiden, in einem 72 Patienten zugehörendem Kollektiv, ermittelt (De Stefano et al. 1998). Nabavi bestimmte in seiner Studie eine Prävalenz von 53% der heterozygoten Mutation für das Faktor V Leiden. Diese Zahl gilt nur für die Untergruppe der RLS positiven im Verhältnis zu den insgesamt positiv vorkommenden FVL Mutationen. Wenn man allerdings die Häufigkeit der Mutation in der Patientengruppe mit RLS betrachtet, so findet sich eine Inzidenz von 11,4%. Unsere ermittelte Inzidenz ist demnach mit den aus der Literatur vorliegenden Zahlen vergleichbar.

#### 4.3.2.4 Allgemeines

Wir haben bei einem hohen Anteil unserer Patienten eine sehr große Inzidenz 39% (n=13) von Gerinnungsstörungen bestimmt. Die hierbei erfassten 13 Patienten schließen nicht Patienten mit einer Hyperhomocysteinämie, MTHFR-Gen Mutation oder Plasminogen Störung ein, denn in diesem Falle hätte bei 24 von 34 Patienten eine Gerinnungsstörung (70%) nachgewiesen werden können. Chaturvedi hat in seiner Studie bei 16 Patienten 31% (n=5) Gerinnungsstörungen entdeckt (Chaturvedi 1998). Alle litten an einem OFO. Eine Inzidenz von 25% (n=9) hat Barinagarrementeria 1994 in einem Kollektiv von 36 Patienten (n=36) gefunden (Barinagarrementeria 1994). Salomon hat eine Gesamtinzidenz von Gerinnungsstörungen bei Patienten mit TVT von 41% gefunden. Unsere Daten entsprechen demnach den in der Literatur vorliegenden Daten.

Die Inzidenz für die Prothrombinmutation Guanodin G<sub>20210</sub>A nach Adenosin liegt in unserer Referenzgruppe bei 6%. De Stefano (De Stefano et al. 1998) berichtet von einer Inzidenz von insgesamt 12,5% (9 von 72) (homozygote und heterozygote Veränderung) bei ischämischem Insult. Seine Allelhäufigkeit liegt bei 7,6%. Homozygote und heterozygote Träger haben ein 5,1-fach erhöhtes Risiko für ein ischämisches Ereignis gegenüber der Normalbevölkerung (De Stefano et al. 1998). Poort hat in seiner Untersuchung eine Inzidenz von 6,2% (5 von 28) gefunden (Poort et al. 1996). Er geht von einem Zusammenhang zwischen der Prothrombin-Mutation und erhöhten Plasma Prothrombin Spiegel aus. 87% der Träger des Allels G<sub>20210</sub>A hatten erhöhte Plasma Prothrombin Spiegel (Poort et al. 1996). Eine Assoziation zwischen erhöhten Plasma Prothrombin Werten im Plasma und der Mutation G<sub>20210</sub>A sieht Howard ebenfalls als erwiesen an (Howard et al. 1997). Salomon fand eine Inzidenz von 9,2% für eine Prothrombin Mutation (Salomon et al. 1999). Wir ermittelten eine Inzidenz von 6%, was im unteren Bereich der in der Literatur vorliegenden Ergebnisse liegt. Andere Untersuchungen zeigten keine erhöhten Mutationsraten bei Patienten mit ischämischem Hirninfarkt gegenüber der Normalbevölkerung (Reuner et al. 1998).

Das Lupus antikoagulans fanden wir in 15% (Anticardiolipin AK) unseres Patientenkollektives. Die Inzidenz für die Antiphospholipid AK liegt bei 6%. Nencini hatte 1992 Antiphospholipid Antikörper bei 18% ihres jungen Patientenkollektives (Durchschnittsalter 38 Jahre) nachweisen können (Nencini et al. 1992). Zwischen Antiphospholipid- und Anticardiolipin-Antikörpern konnte in ihrem Kollektiv keine Assoziation ermittelt werden.

Die Wahrscheinlichkeit, die bei Patienten mit einem OFO gegeben ist zusätzlich eine Gerinnungsstörung zu haben, welche eventuell auch ursächlich für eine TVT oder eine cerebrale Ischämie sein könnte, zeigt sehr deutlich, dass man nicht nur die Möglichkeit der paradoxen Embolie, sondern vor allen Dingen auch angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen einkalkulieren sollte. Deshalb sind diese Faktoren alle zusammen zu beachten, zu bedenken und zu prüfen (Weih et al. 2000). In der Klinik kann man sich in der Routinediagnostik auf die wichtigsten und häufigsten Parameter beschränken, wie Protein C und S Mangel und die Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (Weih et al. 2000).

In unserem Patientenkollektiv hatten die Patienten, die ein Rezidiv erlitten hatten, einen Protein C und S Mangel, sowie eine Prothrombin G<sub>20210</sub> A Mutation.

#### 4.34.3.3 Migräne

Wir fanden eine Inzidenz von 5,6% (n=3) in unserem Patientenkollektiv, die an Migräne unterschiedlicher Ausprägung litten. Die Mehrzahl der Fälle waren Frauen (n=2). In einer anderen Studie wurden zwei Schlaganfallpatienten beschrieben, die ein Migräne induziertes cerebrovasculäres ischämisches Ereignis erlitten hatten (Ries et al. 1996). In anderen Studien (Anzola et al. 1999) wurde die Migräne mit Aura als unabhängiger Risikofaktor für eine pHE genannt. In seiner Untersuchung fand Anzola 1999 bei 54 Patienten (48%) bei Migräne mit Aura einen Rechts-Links-Shunt. Diese Inzidenz ist gegenüber der Normalbevölkerung erhöht, allerdings hatte noch kein Patient mit einem OFO klinisch eine pHE erlitten, außerdem fiel die MRT Kontrolluntersuchung bei allen Patienten

negativ aus. Die Ergebnisse von Anzola konnten wir nicht bestätigen. Bei zwölf Patienten (23%) mit Migräne ohne Aura fand Anzola ein OFO. Dieses ist ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,002$ ). Die Assoziation von OFO mit Migräne ist allerdings nachgewiesenermaßen nicht Folge einer überproportionalen Häufung des OFO in einem Geschlecht (Anzola et al. 2000). Als problematisch könnte an unserem Patientenkollektiv die geringe Anzahl an Migräne leidenden Patienten betrachtet werden, so ist es für uns relativ schwierig eine Aussage bezüglich eines Risikofaktors zu treffen, der für eine eventuell erhöhte Wahrscheinlichkeit in Frage kommt, ein Rezidiv eines ischämischen Ereignisses auszulösen.

#### **4.3.4 Infarktnachweis und Lokalisation**

In unserem Patientenkollektiv erlitten 42,8% der Patienten ( $n=24$ ) eine Ischämie im hinteren Kreislauf. Bamford (Bamford et al. 1991) beschreibt in seiner Untersuchung die Auswirkungen der Lage des Insultes auf den späteren Outcome. Dabei berücksichtigt er, inwieweit es zu Problemen im späteren Leben gekommen ist bzw. welche Patienten ein größeres Risiko aufgewiesen haben, ein erneutes Ereignis zu erlangen (Bamford et al. 1991). Patienten, die einen partiellen Hirninfarkt im vorderen Stromgebiet (PACI) erlitten haben, verzeichnen ein erhöhtes Risiko, ein Rezidiv schon zu Beginn des ersten Jahres nach ihrer cerebralen Ischämie zu erleiden. Dagegen zeigte die Studie, dass es bei den Patienten, die einen Infarkt im hinteren Stromgebiet (POCI) erlitten haben, die Wahrscheinlichkeit höher ist am Ende des ersten Jahres nach dem ischämischen Hirninfarkt ein Rezidiv zu erleiden. In unserem Patientenkollektiv kommt es zu einer erhöhten Infarkthäufigkeit in den hinteren Kreislauf (24 von 56 Patienten), diese Häufung ist allerdings nicht signifikant. Vergleichbare Zahlen für Patienten mit einer kardialen Ursache hat Bogousslavsky beschrieben (Bogousslavsky et al. 1991). Diese Beobachtung wird gestützt durch Ergebnisse von Klingelhöfer. Patienten bei denen über 40% der Bubbles im hinteren Kreislauf ankommen (in

der TCD-Untersuchung), haben 3,9-mal häufiger einen Infarkt in den hinteren Kreislauf (Klingelhöfer et al. 1997).

#### **4.54.4 Therapeutische Konsequenz bei Verdacht auf paradoxe Hirnembolie**

Die derzeitige Studienlage auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse der hier vorgelegten Studie erlaubt es nicht, eine allgemein gültige Empfehlung für die Sekundärprophylaxe nach zerebrovaskulärem Ereignis bei klinischem Verdacht auf paradoxe Hirnembolie zu geben. Einige Studien konnten Hinweise zeigen, dass beim Vorliegen einer bestimmten Symptomkonstellation einer bestimmten Sekundärprophylaxe der Vorzug zu geben ist. Auf Grund der Daten der hier vorgelegten Studie ist die Rezidivrate eher geringer einzuschätzen als in anderen Studien.

#### **4.4.1 Keine spezifische Therapie**

Eine Möglichkeit besteht darin, zunächst keine spezifische Therapie auszuwählen und den weiteren Verlauf abzuwarten. Eine Studie, welche den Spontanverlauf ohne medikamentöse Sekundärprophylaxe mit einer medikamentösen Sekundärprophylaxe nach paradoxer Hirnembolie vergleicht, gibt es zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Entsprechend der Daten der großen Verlaufsstudien, die die Gabe von Acetylsalicylsäure gegen Placebo testeten, unabhängig von der Hirninfarktätologie und teilweise sogar unabhängig von dem CT-Befund, zeigten einen Nutzen von Acetylsalicylsäuregabe zur Sekundärprophylaxe (Chen et al. 2000). Es bestehen demnach ausreichend Hinweise für eine Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure zur Sekundärprophylaxe, weshalb ein lediglich expektatives Vorgehen ohne medikamentöse Sekundärprophylaxe nicht gerechtfertigt ist.

## 4.4.2 Medikamentöse Therapie

### 4.4.2.1 Thrombozytenaggregationshemmung

Der am häufigsten verwendete Thrombozytenaggregationshemmer ist Acetylsalicylsäure. Der Wirkmechanismus des Aspirins beruht auf der irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase und der daraus resultierenden Hemmung der Thromboxansynthese. Die Wirkdauer beträgt sieben bis zwölf Tage (Roth et al. 1975). Problematisch ist die Verträglichkeit bei einzelnen Patienten, bei Patienten mit bekannten Magengeschwüren ist Aspirin kontraindiziert.

Bei einigen Rezidivstudien wurde bei Patienten mit TIA oder cerebraler Ischämie und OFO, aber ohne sonstige Risikofaktoren wie Gerinnungsstörungen und tiefe Venenthrombose, Aspirin als Sekundärprophylaxe eingesetzt (Hanna et al. 1994; Bogousslavsky et al. 1996; Sacco et al. 1997; Mas et al. 2001). Einen Thrombozytenaggregationshemmer sollte man jedoch nur einnehmen, wenn das Risiko eines Rezidivs bei über 1,4% pro Jahr liegt, ansonsten würde die Therapie nur lebensverkürzend wirken (Nendaz et al. 1997). Entsprechend der hier erhobenen Daten ist das für die Gruppe der OFO Patienten der Fall. Meist werden die Patienten mit Aspirin behandelt (Mas et al. 1995; Bogousslavsky et al. 1997; Devuyst et al. 1999). Häufigere Rezidive wurden unter Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern gefunden (Mas et al. 1995), diese Studie hat Mas selbst 2001 widerlegt (Mas et al. 2001). Andere Studien zeigten keinen Unterschied zwischen ASS und den Antikoagulantien (Bogousslavsky et al. 1997). Stone ermittelte in seinem Patientenkollektiv, dass Patienten mit einem großen OFO signifikant häufiger ein Rezidiv unter Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Marcumar erlitten, als Patienten mit einem kleinen OFO (Stone et al. 1996). Neuere Studien favorisieren den Einsatz von Clopidogrel, welches eine Rezidivrate für ischämischen Hirninfarkt von 7,15% pro Jahr im Gegensatz von 7,71% pro Jahr bei Aspirin aufweist (Devuyst et al. 1999). Ein Vorteil ist das Sicherheitsprofil und die vergleichbare Effektivität. Der große Nachteil ist, dass Clopidogrel z.Zt. noch dem Patentschutz unterliegt und

nur zu entsprechend hohen Kosten erhältlich ist. Der Vorteil der medikamentösen Therapie bei Schlaganfallpatienten besteht darin, dass die Compliance für Aspirin > 75% beträgt (Sappok et al. 2001). Außerdem ist von Vorteil, dass die Rezidivrate deutlich niedriger liegt als ohne Prophylaxe (Kunze et al. 2000). Auch nach einem Jahr nehmen vor allem ältere Patienten mit einer kardioembolischen Ursache des Insultes noch ihre Medikation ein (nur 3% werden nicht mehr behandelt) (Sappok et al. 2001). In unserer Patientengruppe nahmen die Mehrzahl der Patienten (n= 35) Aspirin als Sekundärprophylaxe ein. Wir konnten keine Nebenwirkungen eruieren und unsere Rezidivrate lag mit 1,7% pro Jahr im unteren Bereich mit in der Literatur vergleichbaren Studien.

#### **4.4.2.2 Marcumar**

Marcumar erzielt seine Wirkung durch die Synthesehemmung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, so dass es zu funktionsuntüchtigen Gerinnungsproteinen kommt. Die Folge ist eine längere Blutungszeit und somit auch eine verstärkte Blutungsneigung bei Verletzungen (Richter et al. 1979). Marcumar ist ein sehr potentes gerinnungshemmendes Mittel, jedoch mit der unerwünschten Wirkung von möglichen Blutungen, die schlimmstenfalls mit tödlichem Ausgang behaftet sind. Bei Patienten mit niedrigem Risiko beträgt die Inzidenz einer großen Blutung 2% (Landefeld et al. 1989). Patienten mit einem höheren Blutungsrisiko haben eine Inzidenz von bis zu 63% (Landefeld et al. 1989) einer großen Blutung, das heißt, dass diese dann auch lebensbedrohlich sein und zu einer Krankenhauseinweisung führen kann. Insgesamt gesehen beträgt das Risiko einer Blutung 11% (Landefeld et al. 1989). Bei der Behandlung mit Marcumar ist man auf die Compliance der Patienten angewiesen. Diese wird bei Patienten mit einer cerebralen Ischämie als hoch eingeschätzt (Arnsten et al. 1997; Sappok et al. 2001). Auffallend war allerdings, dass junge Männer (< 50 Jahre) eher als nicht-compliant eingestuft werden. Häufige Blutabnahmen zur Therapiekontrolle um die INR korrekt einzustellen, sind ein weiterer Nachteil,

neben dem Blutungsrisiko der Marcumartherapie. Positiv auf die Compliance wirkt sich der Schweregrad der Schädigung des cerebrovaskulären ischämischen Ereignisses und die Behandlung mit Marcumar aus (Sappok et al. 2001). Bogousslavsky schlägt eine orale Antikoagulation mit einer Ziel-INR von drei bis vier bei Patienten, die entweder ein assoziiertes Vorhofseptumaneurysma, einen großen Rechts-Links-Shunt (mehr als 50 Bubbles), mehrere zerebrale Infarkte, mehrere klinische Ereignisse oder ein Valsalva Manöver als Auslöser des Infarkts hatten. Im Vergleich mit Thrombozytenaggregationshemmern und keiner Therapie ist in einer kleinen Studie mit 90 Patienten die Überlegenheit von Marcumar belegt worden (Cujec et al. 1999). Insbesondere Patienten mit Gerinnungsstörungen (wie Faktor V Leiden, Protein C Mangel und Anticardiolipin-Antikörper) sollten nach Meinung verschiedener Autoren für einen begrenzten Zeitraum auf Marcumar eingestellt werden (Chaturvedi 1998; Sacco et al. 1997; Ringelstein, Nabavi 2000). Daneben sollten auch Patienten mit einer tiefen Venenthrombose auf Marcumar eingestellt werden (Devuyst et al. 1999; Nendaz et al. 1998). Diese Therapieempfehlungen basieren aufgrund weniger Studien bis jetzt jedoch noch nicht auf einem hohen Evidence Niveau. Als Schlussfolgerung dieser vagen Erkenntnisse sollte der Nutzen der Marcumartherapie und deren Risiko gegeneinander abgewägt werden. Marcumar sollte nur Patienten einsetzen, die ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv haben (Devuyst et al. 1999; Levine, Hirsh 1986) oder schon ein solches erlitten haben (Hanna et al. 1994). Die Rezidivrate sollte über 0,8% pro pro Jahr liegen, um den Einsatz von oralen Antikoagulantien zu rechtfertigen (Nendaz et al. 1997).

In einer neueren Studie von Homma konnte gezeigt werden, dass die Rezidivhäufigkeit von Patienten mit einem OFO nicht durch die antikoagulatorische Therapie (Aspirin oder Marcumar) beeinflusst wird (Homma et al. 2002). Nachteilig ist, dass die beiden Medikamente gegeneinander getestet wurden und es sich nicht um eine Placebo kontrollierte Studie gehandelt hat (Halperin, Fuster 2002).

### 4.4.3 Verschluss des offenen Foramen ovales

#### 4.4.3.1 Transfemorale Verschluss

Der transfemorale (perkutane) Verschluss eines OFO wurde vor über 25 Jahren (King 1974) vorgestellt. Der Patient wird in der Leiste punktiert, und ein Katheter wird in den rechten Vorhof vorgeschoben. Dieses Vorgehen erscheint einfach, in der klinischen Praxis kommt es jedoch abhängig von dem jeweiligem Verschlussystem intra- und postinterventionell (Konstantinidis, Just 2000; Sievert et al. 1998) zu Komplikationen. Während der Intervention muss die lange Durchleuchtungszeit (20-40 Minuten) beachtet werden. Postinterventionell kommt es in 6% der Fälle zu Thrombosierungen des gesamten Verschlussystems, obwohl die Patienten für sechs Monate antikoaguliert werden. Trotz einjähriger Endokarditis-Prophylaxe kam es bei zwei Patienten, von einem gesamten Kollektiv von 163 nachuntersuchten Patienten (1% der Fälle), zu einer Endokarditis (Sievert et al. 1998). In einer Fallserie von Berger (Berger et al. 1997) erfolgte bei 28 Patienten der Verschluss ohne Probleme und mit nur einer mittleren Durchleuchtungszeit von 18,3 Minuten. Es kam auch postinterventionell zu keinen Komplikationen wie z.B. Herzrhythmusstörungen oder einem Rezidivshunt. Ein Patient erlitt erneut eine TIA, deren Ätiologie jedoch unklar blieb. Schwerwiegende Probleme hatte Bohm beim Verschluss mit einem ASDOS-device Verschluss-System. Von den implantierten acht Schirmchen wurden sechs im Laufe eines Jahres wieder entfernt, da es zu Thrombosen, Shunts, Verformungen der Schirmchen und Dislokation mit Hämoperikard gekommen war (Bohm et al. 1997).

Andere Studien haben ebenso den Langzeitverlauf nach transfemoralem Verschluss untersucht und über eine gute Prognose berichtet (Windecker et al. 2000). Bei 10% der Patienten kam es während der Operation zu Komplikationen, die vor allem auf die Technik des Verschlusses zurückzuführen waren. In insgesamt 95% der Fälle konnte das OFO erfolgreich verschlossen werden. Berdat berichtet von 8% chirurgischen Verschlüssen nach fehlgeschlagenem transfemoralem Vorgehen; dieses verlief darüber hinaus bei den übrigen Patienten komplikationsfrei. Ein Patient von 124 verstarb an den Folgen einer Dislokation des

Occluders in den Ventrikel (Berdat et al. 2000). Hung berichtet von guten Erfahrungen mit dem transfemoralem Verschluss. In seinem Patientenkollektiv (n=63) erlitten 3,2% (n=4) der Patienten ein Rezidiv, was bei zwei von ihnen durch einen suboptimalen Sitz des Schirmchens hervorgerufen worden war. Die Rezidive der anderen beiden Patienten ließen sich nicht durch eine paradoxe Embolie erklären (Hung et al. 2000). Wahl berichtete ebenfalls über gute Erfahrungen mit dem transfemoralem Verschluss, kein Patient seiner Gruppe verstarb, ein Patient von 152 Patienten musste chirurgisch, nach Verlust des Occluders bei Punktion der Femoralvene in die arterielle Strombahn, verschlossen werden. Bei einem Patienten dieses Kollektives kam es nach zwölf Stunden zu einer Embolisation in die Lungenstrombahn. 79% der Septumdefekte wurden komplett ohne Nachweis eines Residualshunts verschlossen. Es gab neun Rezidive bei einer Gesamtzahl von 150 Patienten, was einer prozentualen Häufigkeit für einen rezidivfreien Verlauf innerhalb eines Jahres von 95,1% und 90,6% in zwei Jahren entspricht (Wahl et al. 2001). Der Anteil rezidivfreier Patienten war allerdings geringer als in dem von uns untersuchten medikamentös behandelten Kollektiv.

Die Studien zeigen, dass die Komplikationsrate und die Durchleuchtungsrate mit der Zeit und Erfahrung abnimmt. In unserem Patientenkollektiv konnten wir keinen Patienten im Follow-up persönlich untersuchen und die „Dichtigkeit“ des Systems überprüfen.

#### **4.4.3.2 Operativer Verschluss**

Der operative Verschluss ist eine invasive Methode und erfordert eine Thorakotomie, entweder durch eine klassische mediane Sternotomie oder eine Mini-Sternotomie (Dearani et al. 1999). Es ist eine Operation am offenen Herzen, und das Herz muss während der Operation an die Herz-Lungenmaschine angeschlossen werden. Dieses Verfahren ist mit Risiken verbunden, weil es postoperativ zu kardialen Problemen wie z.B. Vorhofflimmern kommen kann. Dies ist in einer Studie in elf von 91 Fällen aufgetreten (Dearani et al. 1999). Trotz allem ist es ein sehr erprobter und infolgedessen ein sicherer Eingriff (Konstantinidis,

Just 2000). Es traten bei Verschluss keine Komplikationen auf. In verschiedenen Studien kam es zu keiner erhöhten Mortalität und Morbidität (Devuyst et al. 1996; Ruchat et al. 1997; Homma et al. 1997; Dearani et al. 1999; Ochsenfahrt et al. 1999; Teal et al. 2001). Ebenso kam es auch zu keinem residualen Shuntvolumen während der Operation (Dearani et al. 1999), bei den echokardiographischen Nachuntersuchungen wurde dieses selten und nur in sehr geringem Ausmaß (Devuyst et al. 1996; Ruchat et al. 1997) nachgewiesen. Die Rezidivrate sollte nach Nendaz über 0,8% pro Jahr liegen, um den operativen Verschluss zu rechtfertigen (Nendaz et al. 1997). In verschiedenen Studien sind unterschiedliche Rezidivraten nach operativem Verschluss beobachtet worden. Dearani hat in seiner Patientengruppe von 91 Patienten eine Rezidivrate von acht Ereignissen, wobei es sich um transitorisch ischämische Attacken gehandelt hat. Devuyst berichtete über 30 Patienten mit komplikationsfreiem Verlauf nach operativem Verschluss, welcher bei fünf Patienten mit einer Einzelnaht und bei den verbleibenden 25 Patienten mit einer doppelten Naht durchgeführt wurde. Bei der Follow-up Untersuchung war in der Patientengruppe kein neuer Hirninfarkt oder eine TIA aufgetreten. Allerdings war bei drei Patienten immer noch ein leichter Residualshunt durch das ansonsten verschlossene Foramen ovale messbar gewesen. Ruchat hat in seinem Patientenkollektiv (n=32) keine Komplikationen ermittelt und auch kein Rezidiv nachgewiesen. Homma konnte die zuvor genannten Daten in seiner Studie zum operativen Verschluss nicht bestätigen. In seiner Studie fand sich eine Rezidivrate von 19,5% nach 13 Monaten Follow-up. Vier von 28 Patienten hatten in einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 19 Monaten ein Rezidiv erlitten. Bei seiner Studie gab es keine Alterseinschränkung, wobei ein operativer Verschluss in dieser Studie nur mit einer Einzelnaht durchgeführt wurde. Als limitierende Faktoren sieht er selbst die geringe Zahl der Patienten an, die zu großen Spannbreiten im Konfidenzintervall führten, sowie das Fehlen einer Kontrollgruppe (Homma et al. 1997). Der Hauptvorteil eines operativen Verschlusses liegt darin, dass es zu einem permanenten Verschluss des Defektes kommt und somit mögliche paradoxe Embolien in der Zukunft vermieden werden können, ohne dass ein Fremdkörper implantiert wird

oder das zusätzliche Risiko einer Langzeit-Koagulation beachtet werden muss (Rodriguez et al. 2001; Ochsenfahrt et al. 1999). Von Nachteil ist, dass dieses Verfahren eine Operation beinhaltet und ebenso wie bei anderen Verfahren nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden kann, dass diese Patienten dennoch ein Rezidiv erleiden, sei es durch Gerinnungsstörungen (Alp et al. 2001) oder durch ein nicht komplett verschlossenes Foramen ovale (Rodriguez et al. 2001).

#### **4.5 Pragmatische Auswahl der Sekundärprophylaxe**

Aus dem Vorhergesagten ergibt sich, dass die Auswahl der Sekundärprophylaxe nach Hirninfarkt bei Nachweis eines Rechts-Links-Shunts eine individuelle therapeutische Entscheidung ist, für welche nur auf Studien mit geringem bis mittlerem Evidenzniveau zurückgegriffen werden kann. Die naheliegende Überlegung, bei einem klinisch schweren Hirninfarkt eine eher invasive Form der Sekundärprophylaxe wie Marcumartherapie, transfemoralem Verschluss oder operativem Verschluss zu wählen, ist durch keinerlei Studienergebnisse begründet, auch in unserer Studie fand sich kein Zusammenhang zwischen Schwere des Primäreignisses und Rezidivhäufigkeit. Der einzige bisher nachgewiesene apparative Befund, welcher mit einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit einhergeht, ist das Vorhofseptumaneurysma (Mas et al. 2001), wobei unter entsprechend dem jetzigen Kenntnisstand in dem Fall diskutiert werden kann, ob dann eine über Acetylsalicylsäure hinausgehende Sekundärprophylaxe wie beispielsweise Marcumar oder ein transfemoraler Verschluss gewählt werden sollte.

Zum jetzigen Zeitpunkt scheint, auch unter Berücksichtigung der von uns erhobenen geringen Rezidivrate im Falle eines funktionell nur gering relevanten Rechts-Links-Shunts, eine Sekundärprophylaxe mit Acetylsalicylsäure ausreichend. Im Falle des Vorliegens eines Vorhofseptumaneurysmas oder eines funktionell bedeutenden Rechts-Links-Shunts, dargestellt durch den Nachweis einer erheblichen Mikrobläschenanzahl nach Echovist<sup>®</sup>-Test, kann eine darüberhi-

nausgehende Therapie erwogen werden. Die Auswahl von Marcumar ermöglicht in diesem Falle zunächst einen ausreichenden Schutz, es können dann unter dem Schutz von Marcumargabe zunächst weitere Studienergebnisse abgewartet werden, welche in den nächsten Jahren, auch nach Abschluss des PC-TRIAL zu erwarten sind. Auch würde bei einem zunächst zeitlich herausgezögerten transfemoralem Verschluss die weitere Entwicklung der Verschlussysteme abgewartet werden. Diesbezüglich zeigen retrospektive Erfahrungen, dass die Verschlussysteme eine erhebliche Evolution vollzogen haben, weitere Entwicklungen auf diesem Sektor sind abzuwarten. Sollte durch den behandelnden Arzt ein transfemoraler Verschluss in Erwägung gezogen werden, so wird darüber hinaus dringend empfohlen, dies im Rahmen einer kontrollierten Studie durchzuführen. Auf europäischem Boden ist dieses zum jetzigen Zeitpunkt das PC-TRIAL (PC-TRIAL). Dem Patienten sollte demnach die Teilnahme an einer derartigen Studie mit der Konsequenz einer randomisierten Therapieentscheidung angeboten werden.

## 5 Zusammenfassung/ Summary

Ziel der hier vorgelegten Arbeit war die Ermittlung der Rezidivrate bei Patienten mit Hirninfarkt und nachgewiesenem Rechts-Links-Shunt, bei welchen klinisch die Verdachtsdiagnose einer paradoxen Hirnembolie gestellt wurde. Zu diesem Zweck konnten wir auf lange zurückliegende Daten zurückgreifen, welche in dem betreffenden neurologischen Zentrum seit über zehn Jahren erhoben wurden. Ziel der Arbeit war es dabei, die entsprechenden Patienten möglichst vollständig zu erfassen und aus dieser „Intention study“-Gruppe von allen Patienten Verlaufsdaten zu erhalten, um den recall-bias zu minimieren. Darüber hinaus sollten weitere hypothetische Co-Faktoren für die Rezidivhäufigkeit bzw. mit postmöglichem Einfluss auf die Dauer des rezidivfreien Intervalls erhoben werden. Auf Grund theoretischer Überlegungen wurde die klinische Schwere des Infarktes, das Vorliegen einer angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörung sowie die funktionelle Bedeutung eines Rechts-Links-Shunts erfasst. Um den Einfluss konkurrierender Hirninfarktursachen gering zu halten, wurden keine Patienten, welche das 65. Lebensjahr vollendet hatten, eingeschlossen.

Die klinischen und computertomographischen Merkmale des qualifizierenden Ereignisses wurden retrospektiv anhand der Unterlagen der Neurologische Universitätsklinik Gießen erfasst. Alle ausgewählten Patienten wurden zu einem persönlichen Nachuntersuchungstermin einbestellt, bei welchem klinische und apparative Daten vervollständigt wurden. Insbesondere wurden die funktionelle Bedeutung des Rechts-Links-Shunts nach standardisierten Kriterien bestimmt und die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen ergänzt.

Es wurden insgesamt 56 Patienten aus den Datenbanken der Neurologischen Universitätsklinik Gießen sowie des Zentrums für Innere Medizin I ausgewählt. Drei Patienten (es handelte sich jeweils um ausländische Patienten, welche sich zum Zeitpunkt des qualifizierenden Ereignisses nur kurzfristig in Deutschland aufhielten) konnten nicht kontaktiert werden, so dass die Verlaufsuntersuchung 53 Patienten beinhaltete. Vier dieser Patienten hatten zwischenzeitlich ein Rezi-

div erlitten, weitere fünf Patienten hatten sich während dieser Zeit einem transfemorale Verschluss des offenen Foramen ovale unterzogen, so dass der Nachbeobachtungszeitraum mit dem Zeitpunkt des transfemorale Verschlusses als beendet betrachtet wurde. Der maximale Beobachtungszeitraum betrug acht Jahre (durchschnittlich 4,5 Jahre). Es wurde eine Rezidivrate von 1,7% pro Jahr ermittelt. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe mit Rezidiv und der Patientengruppe ohne Rezidiv für das Vorliegen eines funktionellen relevanten Shunts, ein spezielles vaskuläres Territorium, klinischer Schweregrad des qualifizierenden Ereignisses oder das Vorliegen einer Gerinnungsstörung lag nicht vor. Im Vergleich mit der Literatur lag die von uns ermittelte Rezidivrate am unteren Spektrum der von anderen Arbeiten berichteten Rezidivrate.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Rezidivrate in einem zwar kleinen aus der klinischen Praxis gewonnenen Patientenkollektiv niedriger ist als in den bisher berichteten, in klinisch kontrollierten Studien ermittelte Rezidivrate. Eine derartige niedrige Rezidivrate im Zusammenhang mit der Inzidenz verschiedener Begleitfaktoren sollte daher bei der Planung größerer Studien berücksichtigt werden, um eine Studie mit ausreichender Dauer zu planen.

Choice of secondary prophylactic treatment in patients with right-to-left shunt and highly suspected paradoxical brain embolism is controversial discussed. Knowledge of recurrence-rates after paradoxical brain embolism in long term follow-up is therefore crucial. The aim of this study was to determine the recurrence-rate of patients with ischemic stroke or transient ischemic attacks with evidence for right-to-left shunt with the clinical diagnosis of paradoxical brain embolism. Using long term data from previous admissions due to ischemic stroke within the last ten years, we discovered 26 patients in the stroke data base of the Department of Neurology, Justus-Liebig-University Giessen, and the Center for Internal Medicine. All attempts were made to achieve a 100% follow-up within the last ten years to minimize the recall-bias. A false elevation of the recurrence rate was minimized by investigating other factors including thrombophilia indicies. The functional significance of right-to-left shunt was evaluated using the recently de-

veloped microbubble test. To minimize concurrent stroke etiologies other than paradoxical embolism only patients up to 65 years were included.

Clinical and computertomographical features of the qualifying event (ischemic stroke or transient ischemic attack) were retrospectively assessed using the medical records of the Neurological Hospital University Giessen, Justus-Liebig-University Giessen. All selected patients were invited for outpatient visits to assess clinical data and recurrent stroke. If not included in the previous inpatient evaluation, the functional impact of right-to-left shunt was determined using standardized criteria and examination of thrombophilia factors was supplemented if necessary.

Of the 56 patients identified as having had a stroke after paradoxical embolism three patients could not be contacted, so that the follow-up examination included 53 patients. Four of these patients had suffered a recurrent cerebrovascular ischemic event in the intervening period, another five patients had been treated with the transfemoral closure of patent foramen ovale. In these patients the endpoint of the study was the date of the transfemoral closure.

The incidence of cerebrovascular events including stroke was 1.7%. The maximum of the observation period was eight years with an average of 4.5 years. We could not identify any statistically significant differences relating to: functional relevance of right-to-left shunt, territory involved. Severeness of qualifying event or presence of thrombophilia could not be identified. Compared to the current literature the recurrence-rate in our patients sample was at the lower end of the range reported by other authors.

Our data demonstrate, that recurrence-rates in the clinical setting is lower than in country reported controlled trials. The lower recurrence-rate should be considered in planning of larger trials for examination of recurrent-rates using different therapeutic regimens.

## 6 Anhang

### 6.1 Fallberichte



**Abbildung 3** Totaler Mediainfarkt (TACI) bei Patient A

#### 6.1.1 Patient A

Ein 39-jähriger männlicher Patient, der bei Aufnahme im April 1995 folgendes Bild bot: Globale Aphasie, sowie Hemianopsie nach rechts, ein abgeschwächter Cornealreflex und eine Facialismundastschwäche rechts. Außerdem bestand eine Hemiplegie der rechten Körperhälfte mit einer Beteiligung der Sensomotorik. An vaskulären Risikofaktor fanden wir einen Nikotinabusus. Im CT demarkierte sich ein großes Infarktareal im Versorgungsgebiet der A. cerebri media links. Den Echovist<sup>®</sup>-Test konnte der Patient aufgrund der Schwere der Symptomatik nicht adäquat durchführen. Im TEE wurde ein kleines OFO dokumen-

tiert. Im Duplex zeigte sich ein Verschluss der A. carotis interna, der sich in Verlaufskontrollen rekanalisierte. In der Verlaufsuntersuchung zeigte sich immer noch die globale Aphasie, jedoch mit deutlicher Besserung, und die Hemiplegie war unter Kontrolle, so dass er selbständig die Treppe steigen konnte und einige Meter an einem Gehstock eigenständig gehen konnte.



**Abbildung 4** Infarkt der A. cerebri posterior (POCI) bei Patient B

### 6.1.2 Patient B

Ein 60-jähriger männlicher Patient, der im Oktober 1994 mit folgenden Symptomen in unsere Klinik überwiesen wurde: Visusminderung, internukleäre Ophthalmoplegie rechts und eine vertikale Blickparese, sowie Ptose rechts und Anisokorie der Pupillen mit weiterer linker Pupille. Innerhalb weniger Stunden verbesserter Visus mit sich darstellender homonymen Heminanopsie nach links. Aus der

Vorgeschichte ist eine TIA vor 5 Jahren bekannt, in der sich die Hemiplegie links, die kurzzeitig bestand schnell wieder besserte. Als Risikofaktoren ist eine Hypertonie und ein früherer Nikotinabusus bekannt. Das CT deckte ein Infarktareal im Bereich der A. cerebri posterior auf. In der Duplexuntersuchung war die rechte A. cerebri posterior nicht darstellbar. Im TEE zeigte sich ein OFO. In der Verlaufsuntersuchung fanden sich bei dem Patienten noch folgende Symptome: Homonyme Hemianopsie, Ptose und Anisokorie der Pupillen mit weiterer linker Pupille.



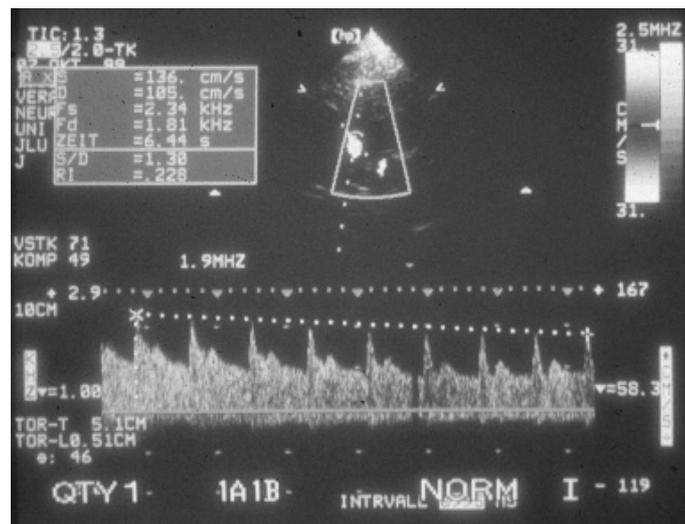
**Abbildung 5** Partieller Infarkt der A. cerebri media (PACI) bei Patient C

### 6.1.3 Patient C

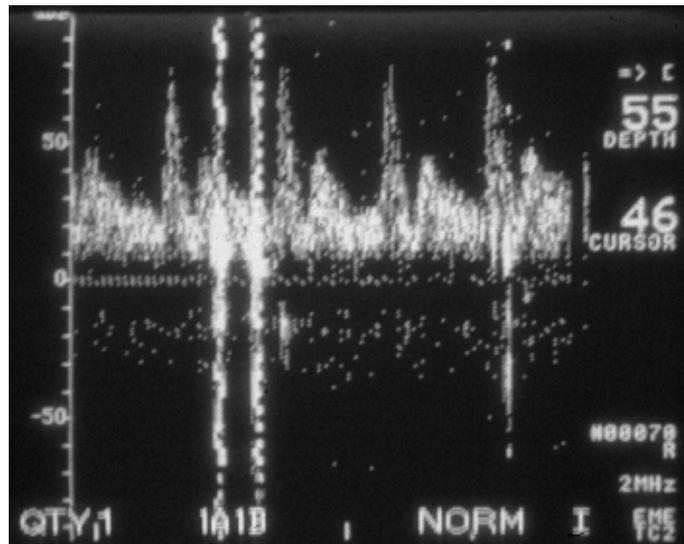
Eine 25-jährige weibliche Patientin mit Bamford PACI (partieller anteriorer cerebraler Infarkt) stellte sich im September 1995 mit folgenden neurologischen Symptomen vor: Blickwendung nach rechts, sowie eine Hemianopsie und einer Blickparese nach links. Außerdem zeigte die Patientin eine armbetonte Hemipar-

rese links, ein vom Knie ab kaltes Bein links, das als fulminante periphere Embolie diagnostiziert und sofort von den Gefäßchirurgen versorgt wurde. Im weiteren Verlauf wurde ein OFO sowie ein Verschluss der A. poplitea rechts und eine Lungenembolie im linken Lungenunterlappen diagnostiziert. Im Verlauf zeigte sich im CT eine hypodense Struktur im Stromgebiet der A. cerebri media rechts. Das Duplex konnte aufgrund der Schwere der Symptomatik nicht durchgeführt werden. Das TEE zeigte einen ausgeprägten Rechts-Links-Shunt im Sinne einer Druckumkehr. Die Patientin wurde aus der Universitätsklinik mit einer Hemiparese links entlassen.

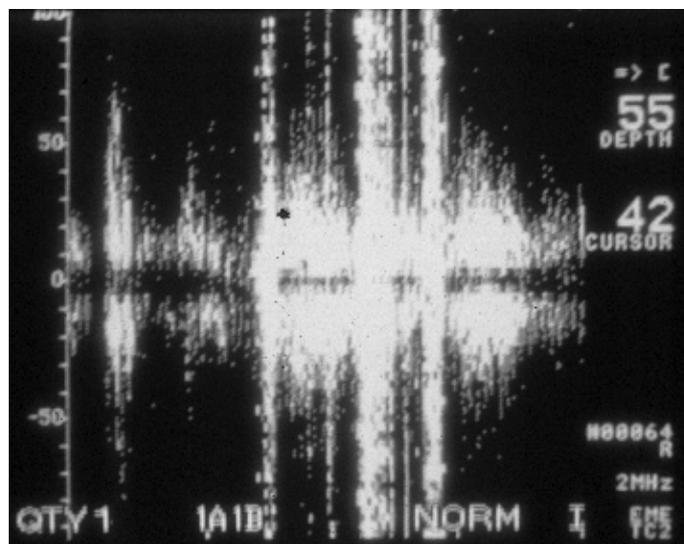
## 6.2 Abbildungen



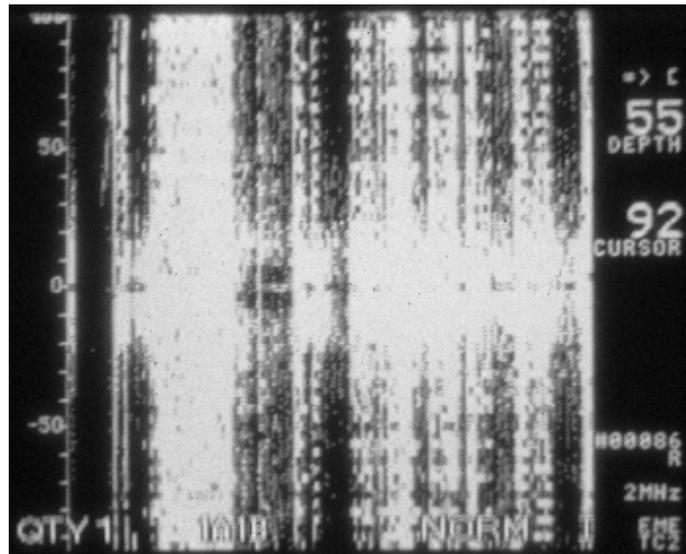
**Abbildung 6** Darstellung des Doppler-Signals der A. cerebri media unter Valsalva Manöver. Deutlich sichtbar ist die Abnahme der systolischen Maximalgeschwindigkeit des Valsalva Manövers.



**Abbildung 7** Darstellung des Doppler Signals an der A.cerebri media bei der Durchführung des Echovist®-Test der einen Übertritt von wenigen Mikrobläschen zeigt.



**Abbildung 8** Darstellung des Doppler Signals an der A.cerebri media bei der Durchführung des Echovist®-Tests, der einen mäßigen Übertritt von Mikrobläschen zeigt.



**Abbildung 9** Darstellung des Doppler Signals an der A.cerebri media bei der Durchführung des Echovist<sup>®</sup>-Test, der starken Übertritt („Shower“) von Mikrobläschen zeigt.

**Literaturverzeichnis**

**Aaslid, R.;** Markwalder, TM.; Nornes, H.

Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769-774.

**Aaslid, R.**

Transcranial Doppler examination techniques. Aaslid, R. (Hrsg.), *Transcranial Doppler sonography*, Springer Verlag Wien, New York, 1. Aufl. 1986; S. 39-59.

**Adams, HP.;** Kappelle, LJ.; Biller, J.; Gordon, DL.; Love, BB.; Gomez, F.; Heffner, M.

Ischemic stroke in young adults: Experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Arch Neurol.* 1995; 52: 491-495.

**Alp, N.;** Clarke, N.; Banning, AP.

How should patients with patent foramen ovale be managed? *Heart* 2001; 85: 242-244.

**Anzola, GP.;** Del Sette, M.; Rozzini, L.; Zavarise, P.; Morandi, E.; Gandolfo, C.; Angeli, S.; Finocchi, C.

The Migraine – PFO Connection is independent of Sex. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 163.

**Anzola, GP.;** Magoni, M.; Guindani, M.; Rozzini, L.; Dalla Volta, G.

Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 1999; 52: 1622-1625.

**Anzola, GP.;** Magoni, M.; Ascari, E.; Maffi, V.

Early prognostic factors in ischemic stroke. The role of protein C and S. *Stroke*

1993; 24: 1496-1500.

**Arnsten, JH.;** Gelfand, JM.; Singer, DE.

Determinants of Compliance with Anticoagulation: A Case-Control Study. Am.J. Med. 1997; 103: 11-17.

**Arquizan, C.;** Coste, J.; Touboul, PJ.; Mas, JL.

Is Patent Foramen Ovale a Family Trait? A Transcranial Doppler Sonography Study. Stroke 2001; 32: 1563-1566.

**Autore, C.;** Cartoni, D.; Piccininno, M.

Multiplane Transesophageal Echocardiography and Stroke. Am J Cardiol 1998; 81: 79G-81G.

**Bamford, J.;** Sandercock, P.; Dennis, M.; Burn, H.; Warlow, C.

Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet 1991; 337: 1521-1526.

**Barinagarrementeria, F.;** Cantú-Brito, C.; De La Pena, A.; Izaguirre, R.

Prothrombotic States in Young People with Idiopathic Stroke - A prospective Study -. Stroke 1994; 25: 287-290.

**Bauer, KA.**

The Thrombophilias: Well-defined Risk Factors with uncertain therapeutic implications. Ann intern Med 2001; 135: 367-373.

**Berdat, PA.;** Chatterjee, T.; Pfammatter, JP.; Windecker, S.; Meier, B.; Carrel, T.

Surgical Management of Complications after Transcatheter Closure of an Atrial Septal Defect or Patent Foramen ovale. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 120: 1034-1039.

**Berger, F.;** Uhlemann, J.; Nurnberg, JH.; Haas, NA.; Lange, PE.

Is transcatheter occlusion of a persistent foramen ovale a possibility for the avoidance of a paradoxical embolism?

Transkatheterverschluß des persistierenden Foramen ovale als Möglichkeit zur Vermeidung paradoxer Embolien. Dtsch. Med. Wschr. 1997; 122 (45): 1371-1376.

**Bertina, RM.**

The Prothrombin 20120 G to A variation and thrombosis. Curr Opin Hematol 1998; 5: 339-342.

**Bogousslavsky, J.;** Cachin, C.; Regli, F.; Despland, PA.; Van Melle, G.; Kapfenberger, L.

Cardiac sources of embolism and cerebral infarction-clinical consequences and vascular concomitants: The Lausanne Stroke Registry. Neurology 1991; 41: 855-859.

**Bogousslavsky, J.;** Garazi, S.; Jeanrenaud, X.; Aebischer, N.; Van Melle, G.

Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: The Lausanne Study. Neurology 1996; 46: 1301-1305.

**Bogousslavsky, J.;** Devuyst, G.; Nendaz, M.; Yamamoto, H.; Sarasin, F.

Prevention of stroke recurrence with presumed paradoxical embolism. J Neurol 1997; 244: 71-75.

**Bohm, J.;** Bittigau, K.; Köhler, F.; Baumann, G.; Konertz, W.

Surgical removal of atrial septal defect occlusion system-devices. Eur J Cardiothorac Surg. 1997 Dec; 12 (6): 869-872.

**Bushnell, C.;** Goldstein, LB.

Diagnostic Testing for Coagulopathies in Patients with Ischemic Stroke.

Stroke 2000; 31: 3067-3078.

**Cabanes**, L.; Mas, JL.; Cohen, A.; Amareno, P.; Cabanes, PA.; Oubary, P.; Chedru, F.; Guérin, F.; Bousser, MG.; de Recendo, J.

Atrial Septal Aneurysm and Patent Foramen Ovale as Risk Factors for Cryptogenic Stroke in Patients less than 55 Years of Age-A Study Using Transesophageal Echocardiography-. Stroke 1993; 24: 1865-1873.

**Censori**, B.; Colombo, F.; Valsecchi, MG.; Clivati, L.; Zonca, A.; Camerlingo, M.; Casto, L.; de Tomassio, MS.; Mamoli, A.

Early transoesophageal echocardiography in cryptogenic and lacunar stroke and transient ischaemic attack. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 624-627.

**Cerrato**, P.; Imperiale, D.; Bazzan, M.; Lopiano, L.; Baima, C.; Grasso, M.; Morello, M.; Bergamasco, B.

Inherited Thrombophilic Conditions, Patent Foramen ovale and Juvenile Ischaemic Stroke. Cerebrovasc Dis 2001; 11: 140-141.

**Chant**, H.; Mc Collum, C.

Stroke in Young Adults: The Role of Paradoxical Embolism. Thromb Haemost 2001; 85: 22-29.

**Chaturvedi**, S.

Coagulation abnormalities in adults with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. J Neurol Science 1998; 160: 158-160.

**Chen**, ZM.; Sandercock, P.; Pan, HC.; Counsell, C.; Collins, R.; Lin, S.; Xie, JX.; Warlow, C.; Peto, R.

Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke - A Comined Analyse of 40000 Randomized Patients From the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. Stroke 2000; 31: 1240-1249.

**Cohnheim, J.**

Thrombose und Embolie in den Vorlesungen über allgemeine Pathologie: ein Handbuch für Ärzte und Studierende. Verlag von August Hirschwald, Berlin 1882; 2. Auflage: 165-231.

**Cramer, SC.; Maki, JH.; Waitches, GM.; Grotta, JC.; Burgin, WS.; Kramer, LA.**

Paradoxical embolization in patients with cryptogenic stroke. Stroke 2000; 32: 346-e. Poster

**Cujec, B.; Mainra, R.; Johnson, DH.**

Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. Can J Cardiol 1999; 15: 57-64.

**D'Angelo, A.; Landi, G.; D'Angelo, SV.; Orazio, EN.; Boccardi, E.; Candelise, L.; Mannucci, PM.**

Protein C in Acute Stroke. Stroke 1988; 19: 579-583.

**Dearani, JA.; Ugurlu, BS.; Danielson, GK.; Daly, RC.; McGregor, CGA.; Mullany, CJ.; Puga, FJ.; Orszulak, TA.; Anderson, BJ.; Brown, RD.; Schaff, HV.**

Surgical Patent Foramen Ovale Closure for Prevention of Paradoxical Embolism-Related Cerebrovascular Ischemic Events. Circulation 1999; 100: II: 171-175.

**De Castro, S.; Cartoni, D.; Fiorelli, M.; Rasura, M.; Anzini, A.; Zanette, EM.; Baccia, M.; Colonnese, C.; Fedele, F.; Fieschi, C.; Pandian, NG.**

Morphological and Functional Characteristics of Patent Foramen Ovale and Their Embolic Implications. Stroke 2000; 31: 2407-2413.

**De Stefano, V.; Chiusolo, P.; Paciaroni, K.; Casorelli, I.; Rossi, E.; Molinari, M.; Servidei, S.; Tonali, P.; Leone, G.**

Prothrombin G<sub>20210</sub>A Mutant Genotype is a Risk Factor for Cerebrovascular Ischemic Disease in Young Patients. *Blood* 1998; 91: 3562-3565.

**Del Sette**, M.; Angeli, S.; Leandri, M.; Ferriero, G.; Bruzzone, G.; Finocchi, C.; Gandolfo, C.

Migraine with Aura and Right-to-Left Shunt on Transcranial Doppler: A Case Control Study. *Cerebrovasc Dis* 1998: 327-330.

**Deverall**, PB.; Padayachee, TS.; Parsons, S.; Theobald, R.; Battistessa, SA.

Ultrasound detection of micro-emboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988; 2 (4): 256-260.

**Devuyst**, G.; Paciaroni, M.; Bogousslavsky, J.

Secondary Stroke Prevention: A European Perspective. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9 (suppl 3): 29-36.

**Devuyst**, G.; Bogousslavsky, J.; Ruchat, P.; Jeanrenaud, X.; Despland, PA.; Regli, F.; Aebischer, N.; Karpuz, HM.; Castillo, V.; Guffi, M.; Sadeghi, H.

Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: A prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology* 1996; 47: 1162-1166.

**Di Tullio**, M.; Sacco, RL.; Venketasubramanian, N.; Sherman, D.; Mohr, JP.; Homma, S.

Comparison of Diagnostic Techniques for the Detection of a Patent Foramen Ovale in Stroke Patients. *Stroke* 1993; 24: 1020-1024.

**Doppler**, C.

Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *Abhandl. Königl. Böhm. Ges. Wiss.*; 1843: Ser. 2, 465-482.

**Droste**, DW.; Silling, K.; Stypmann, J.; Grude, M.; Kemény, V.; Wichter, T.; Kühne, K.; Ringelstein, EB.

Contrast Transcranial Doppler Ultrasound in the Detection of Right-to-Left Shunts - Time Window and Treshold in Microbubble Numbers -. Stroke 2000; 31: 1640-1645.

**Droste**, DW.; Kriete, JU.; Stypmann, J.; Castrucci, M.; Wichter, T.; Tietje, R.; Weltermann, B.; Young, P.; Ringelstein, EB.

Contrast Transcranial Doppler Ultrasound in the Detection of Right-to-Left Shunts - Comparison of Different Procedures and Different Contrast Agents -. Stroke 1999; 30: 1827-1832.

**Droste**, DW.; Reisener, M.; Kemény, V.; Dittrich, R.; Schulte-Altendorneburg, G.; Stypmann, J.; Wichter, T.; Ringelstein, EB.

Contrast Transcranial Doppler Ultrasound in the Detection of Right-to-Left Shunts - Reproducibility, Comparison of 2 Agents, and Distribution of Microemboli -. Stroke 1999; 30: 1014-1018.

**Fisher**, DC.; Fisher, EA.; Budd, JH.; Rosen, SE.; Goldman, ME.

The incidence of Patent Foramen Ovale in 1.000 Consecutive Patients - A Contrast Transesophageal Echocardiography Study -. Chest 1995; 107: 1504-1509.

**Grolimund**, P.

Transmission of ultrasound through the temporal bone. Springer Verlag (Hrsg.); Transcranial Doppler Sonography, Wien, New York, 1986: 1. Aufl.: S. 10-21.

**Hagen**, PT.; Scholz, DG.; Edwards, WD.

Incidence and Size of Patent Foramen Ovale During the First 10 Decades of Life: An Autopsy Study of 965 Normal Hearts. Mayo Clin Proc 1984; 59: 17-20.

**Halperin**, JL.; Fuster, V.

Patent Foramen Ovale and Recurrent Stroke - Another Paradoxical Twist -. *Circulation* 2002; 105: 2580-2582.

**Hanna**, JP.; Sun, JP.; Furlan, AJ.; Stewart, WJ.; Sila, CA.; Tan, M.

Patent Foramen Ovale and Brain Infarct – Echocardiographic Predictors, Recurrence, and Prevention -. *Stroke* 1994; 25: 782-786.

**Hausmann**, D.; Mügge, A.; Daniel, WG.

Identification of Patent Foramen Ovale Permitting Paradoxical Embolism. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1030-1038.

**Hausmann**, D.; Mügge, A.; Becht, I.; Daniel, WG.

Diagnosis of Patent Foramen Ovale by Transesophageal Echocardiography and Association with Cerebral and Peripheral Embolic Events. *Am J Cardiol* 1992; 70: 668-672.

**Heckmann**, JG.; Niedermeier, W.; Brandt-Pohlmann, M.; Hiltz, MJ.; Hecht, M.; Neundörfer, B.

Detection of patent foramen ovale. Transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with ultrasound contrast media are “supplementary, not competing, diagnostic methods”. *Med Klin* 1999; 94: 367-370.

**Homma**, S.; Sacco, RL.; Di Tullio, MR.; Sciacca, RR.; Mohr, JP.

Effect of Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale - Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study -. *Circulation* 2002; 105: 2625-2631.

**Homma**, S.; Di Tullio, MR.; Sacco, RL.; Sciacca, RR.; Smith, C.; Mohr, JP.

Surgical Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Patients. *Stroke* 1997; 28: 2376-2381.

**Homma, S.;** Di Tullio, MR.; Sacco, RL.; Mihalatos, D.; Li Mandri, G.; Mohr, JP.  
Characteristics of Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke - A  
Biplane Transesophageal Echocardiographic Study -. Stroke 1994; 25: 582-586.

**Howard, TE.;** Marusa, M.; Channell, C.; Duncan, A.

A patient homozygous for a mutation in the prothrombin gene 3'- untranslated  
region associated with massive thrombosis. Blood coagul fibrinolysis 1997; 8:  
316-319.

**Hung, J.;** Landzberg, MJ.; Jenkins, KJ.; King, MEE.; Lock, JE.; Palacios, IF.;;  
Lang, P.

Closure of Patent Foramen Ovale for Paradoxical Emboli: Intermediate-term Risk  
of Recurrent Neurological Events Following Transcatheter Device Placement. J  
Am Coll Cardiol 2000; 35: 1311-1316.

**Jauss, M.;** Zanette, E.

Detection of the right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial  
Doppler sonography. Cerebrovasc Dis 2000; 10: 490-496.

**Job, FP.;** Hanrath, P.

Diagnostik, klinische Bedeutung und Therapie des offenen Foramen ovale.  
Dtsch. Med. Wschr. 1996; 121: 919-925.

**King, TD.;** Mills, NL.

Nonoperative closure of atrial septal defects. Surgery 1974; 75 (3): 383-388.

**Klingelhöfer, J.;** Schwarze, JJ.; Sander, D.; Kukla, C.; Wittich, I. (1997)

Distribution of ultrasonic contrast medium predicts the territory of cerebral infarc-  
tion. Klingelhöfer, J., Bartels, E. und Ringelstein, E. (Hrsg.), New trends in Ce-  
rebral Hemodynamics and Neurosonology; Elsevier, Amsterdam, 1.Aufl.: 494-  
499.

**Klötzsch, C.;** Sliwka, U.; Berlit, P.; Noth, J.

An Increased Frequency of Patent Foramen Ovale in Patients With Transient Global Amnesia. Arch Neurol 1996; 53: 504-508.

**Klötzsch, C.;** Janßen, G.; Berlit, P.

Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. Neurology 1994; 44 (9): 1603-1606.

**Kohler, J.;** Kasper, J.; Witt, I.; von Reutern, GM.

Ischemic Stroke Due to Protein C Deficiency. Stroke 1990; 21: 1077-1080.

**Konstantinides, S.;** Just, H.

Treatment of patients with patent foramen ovale: oral anticoagulation vs. surgical closure. Z Kardiol 2000; 89: 63-71.

**Kunze, AK.;** Wronka, T.; Buggle, F.; Ringleb, PA.; Lichy, C.; Grau, AJ.; Brandt, T.  
Stroke Recurrence in Patients with Patent Foramen Ovale after Cerebral Ischemia. Stroke 2000; 32: 377-a. Poster

**Landefeld, CS.;** Goldman, L.

Major Bleeding in Outpatients Treated with Warfarin: Incidence and Prediction by Factors Known at the Start of Outpatient Therapy. Am J Med 1989; 87: 144-152.

**Lechat, P.;** Mas, JL.; Lascault, G.; Loron, P.; Theard, M.; Klimczac, M.; Drobin-ski, G.; Thomas, D.; Grosgeat, Y.

Prevalence of Patent Foramen Ovale in Patients with Stroke. N Engl J Med 1988; 318: 1148-1152.

**Lethen, H.;** Flachskampf, FA.; Schneider, R.; Sliwka, U.; Köhn, G.; Noth, J.; Han-

rath, P.

Frequency of Deep Vein Thrombosis in Patients With Foramen Ovale and Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1066-1069.

**Levine, M.;** Hirsh, J.

Hemorrhagic Complications of Long-Term Anticoagulant Therapy for Ischemic Cerebral Vascular Disease. *Stroke* 1986; 17: 111-116.

**Manning, WJ.**

Role of Transesophageal Echocardiography in the Management of Thromboembolic Stroke. *Am J Cardiol* 1997; 80 (4C): 19D-28D.

**Mannucci, PM.**

Aspects of the Clinical Management of Hereditary Thrombophilia: A Personal Perspective. *Haemostasis* 2000; 30 (suppl.2): 11-15.

**Martinez, HR.;** Rangel-Guerra, RA.; Marfil, LJ.

Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors. Report of 10 young adults. *Stroke* 1993; 24: 19-25.

**Mas, JL.;** Arquizan, C.; Lamy, C.; Zuber, M.; Cabanes, L.; Derumeaux, G.; Coste, J.

Recurrent cerebrovascular events associated with Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, or Both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-1746.

**Mas, JL.;** Zuber, M.

Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Am Heart J* 1995; 130: 1083-1088.

**Mas, JL.**

Patent foramen ovale, atrial septal aneurysm and ischaemic stroke in young adults. *Eur Heart J* 1994; 15: 446-449.

**Matsushita**, K.; Kuriyama, Y.; Sawada, T.; Uchida, K.

Cerebral Infarction Associated With Protein C Deficiency. *Stroke* 1992; 23: 108-111.

**Mattioli**, AV.; Aquilina, M.; Oldani, A.; Longhini, C.; Mattioli, G.

Frequency of Atrial Septal Aneurysm in Patients with Recent Stroke: Preliminary Results from a Multicenter Study. *Clin Cardiol* 2001; 24: 297-300.

**Mayer**, SA.; Sacco, RL.; Hurllet-Jensen, A.; Shi, T.; Mohr, JP.

Free protein S deficiency in acute ischemic stroke. A case-control study. *Stroke* 1993; 24: 224-227.

**Mohr**, JP.; Thompson, JLP.; Lazar, RM.; Levin, B.; Sacco, RL.; Furie, KL.; Kistler, JP.; Albers, GW.; Pettigrew, LC.; Adams, HP.; Jackson, CM.; Pullicino, P.

A Comparison of Warfarin and Aspirin for the Prevention of Recurrent Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444-1451.

**Nabavi**, DG.; Junker, R.; Wolff, E.; Lüdemann, P.; Doherty, C.; Evers, S.; Droste, DW.; Kessler, C.; Assmann, G.; Ringelstein, EB.

Prevalence of factor V Leiden mutation in young adults with cerebral ischaemia: a case-control study on 225 patients. *J Neurol* 1998; 245: 653-658.

**Nencini**, P.; Baruffi, MC.; Abbate, R.; Massai, G.; Amaducci, L.; Inzitari, D.

Lupus Anticoagulant and Anticardiolipin Antibodies in Young Adults with Cerebral Ischemia. *Stroke* 1992; 23: 189-193.

**Nendaz**, M.; Sarasin, FP.; Junod, AF.; Bogousslavsky, J.

Preventing stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: Antithrom-

botic therapy, foramen closure, or therapeutic abstention? A decision analytic perspective. *Am Heart J* 1998; 135: 532-541.

**Nendaz, M.;** Sarasin, FP.; Bogousslavsky, J.

How to Prevent Stroke Recurrence in Patients with Patent Foramen ovale: Anticoagulants, Antiaggregants, Foramen Closure, or Nothing? *Eur Neurol* 1997; 37: 199-204.

**Ochsenfahrt, C.;** Hemmer, W.; Oertel, F.; Hannekum, A.

The surgical treatment of atrial septal aneurysm with patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia as an alternative to life-long anticoagulant therapy: operative strategy and results in 5 cases. *Z Kardiol* 1999; 88: 941-947.

**Overell, JR.;** Bone, I.; Lees, KR.

Interatrial septal abnormalities and stroke - A meta-analysis of case-control studies -. *Neurology* 2000; 55: 1172-1179.

#### **PC-TRIAL.**

Patent foramen ovale and Cryptogenic embolism Study protocol. Online im Internet: URL [http://www.drabo.de/com/dl/pctrial\\_ch.pdf](http://www.drabo.de/com/dl/pctrial_ch.pdf) [Stand Nov. 2003], 2003.

**Pearson, AC.;** Labovitz, AJ.; Tatineni, S.; Gomez, CR.

Superiority of Transesophageal Echocardiography in Detecting Cardiac Source of Embolism in Patients With Cerebral Ischemia of Uncertain Etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 66-72.

**Petty, GW.;** Khandheria, BK.; Chu, CP.; Sicks, JD.; Whisnant, JP.

Patent Foramen Ovale in Patients With Cerebral Infarction - A Transesophageal Echocardiographic Study -. *Arch Neurol* 1997; 54: 819-822.

**Poort, SR.;** Rosendaal, FR.; Reitsma, PH.; Bertina, RM.

A Common Genetic Variation in the 3' – Untranslated Region of the Prothrombin Gene is Associated With Elevated Plasma Prothrombin Levels and an Increase in Venous Thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-3703.

**Ranoux, D.;** Cohen, A.; Cabanes, L.; Amarenco, P.; Bousser, MG.; Mas, JL.  
Patent Foramen Ovale: Is Stroke Due to Paradoxical Embolism? *Stroke* 1993; 24: 31-34.

**Rauh, G.;** Fischereeder, M.; Spengel, FA.  
Transesophageal Echocardiography in Patients With Focal Cerebral Ischemia of Unknown Cause. *Stroke* 1996; 27: 691-694.

**Reuner, KH.;** Ruf, A.; Grau, A.; Rickmann, H.; Stolz, E.; Jüttler, E.; Druschky, KF.; Patscheke, H.  
Prothrombin Gene G<sub>20210</sub> → A Transition Is a Risk Factor for Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke* 1998; 29: 1765-1769.

**Richter, M.;** Markwardt, F.  
Pharmacology of oral anticoagulants. *Z Gesamte Inn Med.* 1979; 34 (1): 8-17.

**Ries, S.;** Steinke, W.; Neff, W.; Schindlmayr, C.; Meairs, S.; Hennerici, M.  
Ischemia-Induced Migraine from Paradoxical Cardioembolic Stroke. *Eur Neurol* 1996; 36: 76-78.

**Ringelstein, EB.;** Nabavi, D.  
Long-Term Prevention of Ischaemic Stroke and Stroke Recurrence. *Thromb Res* 2000; 98 (3): 83-96.

**Rodriguez, CJ.;** di Tullio, MR.; Sacco, RL.; Homma, S.  
Intra-atrial thrombus after surgical closure of patent foramen ovale. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14(1): 63-66.

**Rosenow**, EC.; Osmundson, PJ.; Brown, ML.

Pulmonary Embolism. Mayo Clin Proc 1981; 56: 161-178.

**Roth**, GJ.; Majerus PW.

The Mechanism of the Effect of Aspirin on Human Platelets I - Acetylation of Particulate Fraction Protein -. J Clin Invest 1975; 56: 624-632.

**Ruchat**, P.; Bogousslavsky, J.; Hurni, M.; Fischer, AP.; Jeanrenaud, X.; von Segesser, LK.

Systematic surgical closure of patent foramen ovale in selected patients with cerebrovascular events due to paradoxical embolism. Early results of a preliminary study. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 11: 824-827.

**Sacco**, RL.; Di Tullio, MR.; Homma, S.

Treatment of Patent Foramen ovale and Stroke: To Close or Not To Close, That Is Not Yet the Question. Eur Neurol 1997; 37: 205-206.

**Sacco**, RL.; Owen, J.; Mohr, JP.; Tatemichi, TK.; Grossman, BA.

Free protein S deficiency: A possible association with cerebrovascular occlusion. Stroke 1989; 20: 1657-1661.

**Salomon**, O.; Steinberg, DM.; Zivelin, A.; Gitel, S.; Dardik, R.; Rosenberg, N.; Berliner, S.; Inbal, A.; Many, A.; Lubetsky, A.; Varon, D.; Martinowitz, U.; Seligsohn, U.

Single and Combined Prothrombotic Factors in Patients With Idiopathic Venous Thromboembolism - Prevalence and Risk Assessment -. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 511-518.

**Sappok**, T.; Faulstich, A.; Stuckert, E.; Kruck, H.; Marx, P.; Koennecke, HC.

Compliance With Secondary Prevention of Ischemic Stroke - A Prospective

Evaluation -. Stroke 2001; 32: 1884-1889.

**Schliet, R.**

Echovist: Physikalisch-pharmakologische Eigenschaften, Ergebnisse klinischer Prüfungen und Anwendungspotential eines neuartigen Ultraschall-Kontrastmittels. In Jahrbuch der Radiologie ed. Regensberg & Biermann, M. 1988; 163-170.

**Schliet, R.**

Ultrasound contrast agents. Curr. Opin. Radiol. 1991; 3: 198.

**Schliet, R.; Schürmann, R.; Balzer, T.; Zomack, M.; Niendorf, H.**

Saccharide based contrast agents. In Advances in Echo Imaging Using Contrast Enhancement ed. N. Nanda and R. Schliet. Netherlands: Kluwer Academic Publishers. 1993a: 71-96.

**Schliet, R.; Schürman, R.; Niendorf, H.P.**

Basic properties and results of clinical trials of ultrasound contrast agents based on galactose. Ann. Acad. Med. Singapore. 1993b; 22: 762-767.

**Schliet, R.**

Developments in echo-enhancing agents. Clin. Radiol. 1996; 51 Suppl 1:5-7.

**Schuchlenz, HW.; Weihs, W.; Horner, S.; Quehenberger, F.**

The Association between the Diameter of a Patent Foramen Ovale and the Risk of Embolic Cerebrovascular Events. Am J Med 2000; 109: 456-462.

**Schwarze, JJ.; Sander, D.; Kukla, C.; Wittich, I.; Babikian, VL.; Klingelhöfer, J.**

Methodological Parameters Influence the Detection of Right-to-Left Shunts by Contrast Transcranial Doppler Ultrasonography. Stroke 1999; 30: 1234-1239.

**Serena**, J.; Segura, T.; Perez-Ayuso, MJ.; Bassaganyas, J.; Molins, A.; Dávalos, A.

The Need to Quantify Right-to-Left Shunt in Acute Ischemic Stroke - A Case-Control Study -. *Stroke* 1998; 29: 1322-1328.

**Shinar**, D.; Gross, CR.; Bronstein, KS.; Licata-Gehr, EE.; Eden, DT.; Cabrera, AR.; Fishman, IG.; Roth, AA.; Barwick, JA.; Kunitz, SC.

Reliability of the Activities of Daily Living Scale and Its Use in Telephone Interview. *Arch Phys Med Rehabil* 1987; 68: 723-728.

**Sievert**, H.; Babic, UU.; Hausdorf, G.; Schneider, M.; Höpp, HW.; Pfeiffer, D.; Pfisterer, M.; Friedli, B.; Urban, P.

Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale With the ASDOS Device (A Multi-Institutional European Trial). *Am J Cardiol* 1998; 82: 1405-1413.

**Stöllberger**, C.; Finsterer, J.; Slany, J.

Why is venous thrombosis only rarely detected in patients with suspected paradoxical cerebral or peripheral embolism? *Thromb Res* 2002; 105(2):189-191.

**Stöllberger**, C.; Slany, J.; Schuster, I.; Leitner, H.; Winkler, WB.; Karnik, R.

The Prevalence of Deep Venous Thrombosis in Patients with suspected Paradoxical Embolism. *Ann Intern Med* 1993; 119: 461-465.

**Stone**, DA.; Godard, J.; Corretti, MC.; Kittner, SJ.; Sample, C.; Price, TR.; Plotnik, GD.

Patent foramen ovale: Association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J* 1996; 131: 158-161.

**Teague, SM.;** Sharma, MK.

Detection of Paradoxical Cerebral Echo Contrast Embolization by Transcranial Doppler Ultrasound. *Stroke* 1991; 22: 740-745.

**Teal, PA.;** Yip, S.; Woolfenden, AR.; Huckell, VH.; Gin, K.; Jue, J.; Fradet, G.

Surgical Closure of Patent Foramen Ovale for Stroke Prevention: Vancouver General Hospital Experience. *Stroke* 2001; 32: 333-a. Oral Abstract.

**van Camp, G.;** Schulze, D.; Cosyns, B.; Vandenbossche, JL.

Relation between Patent Foramen Ovale and Unexplained Stroke. *Am J Cardiol* 1993; 71: 596-598.

**van der Worp, HB.;** Claus, SP.; Bär, PR.; Ramos, LMP.; Algra, A.; van Gijn, J.; Kappelle, LJ.

Reproducibility of Measurements of Cerebral Infarct Volume on CT Scans. *Stroke* 2001; 32: 424-430.

**von Reutern, GM.;** Kaps, M.; von Büdingen, HJ.

Doppler- und Duplexsonographie der intrakraniellen Hirnarterien. Von Reutern, GM.; Kaps, M.; von Büdingen, HJ. (Hrsg.) *Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 3. Aufl. 2000: S. 152-158.

**Van Swieten, JC.;** Koudstaal, PJ.; Visser, MC.; Schouten, HJ.; van Gijn, J.

Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19 (5): 604-607.

**Wahl, A.;** Meier, B.; Haxel, B.; Nedeltchev, K.; Arnold, M.; Eicher, E.; Sturzenegger, M.; Seiler, C.; Mattle, HP.; Windecker, S.

Prognosis after percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism. *Neurology* 2001; 57 (7): 1330-1332.

**Webster**, MWI.; Chancellor, AM.; Smith, HJ.; Swift, DL.; Sharpe, DN.; Bass, NM.; Glasgow, GL.

Patent Foramen Ovale in Young Stroke Patients. *Lancet* 1988; 2 (8601): 11-12.

**Weih**, M.; Junge-Hülsing, J.; Mehraein, S.; Ziemer, S.; Einhäupl, KM.

Hereditäre Thrombophilien bei ischämischem Schlaganfall und Sinusvenenthrombosen - Diagnostik, Therapie und Meta-Analyse -. *Nervenarzt* 2000; 71: 936-945.

**Wilmshurst**, PT.; Nightingale, S.; Walsh, KP.; Morrison, WL.

Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000; 356: 1648-1651.

**Windecker**, S.; Wahl, A.; Chatterjee, T.; Garachemani, A.; Eberli, FR.; Seiler, C.; Meier, B.

Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Patients with Paradoxical Embolism - Long-Term Risk of Recurrent Thromboembolic Events -. *Circulation* 2000; 101 (8): 893-898.

**Zanette**, EM.; Mancini, G.; de Castro, S.; Solaro, M.; Cartoni, D.; Chiarotti, F.

Patent Foramen Ovale and Transcranial Doppler - Comparison of Different Procedures -. *Stroke* 1996; 27: 2251-2255.

**Zivelin**, A.; Gitel, S.; Griffin, JH.; Xu, X.; Fernandez, JA.; Martinowitz, U.; Cohen, Y.; Halkin, H.; Seligsohn, U.; Inbal, A.

Extensive Venous and Arterial Thrombosis Associated with an Inhibitor to Activated Protein C. *Blood* 1999; 94: 895-901.

**Danksagungen**

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Manfred Kaps von der Universitätsklinik Gießen, dass ich in seinem Fachbereich Neurologie diese Arbeit schreiben konnte, in dem er mir die Möglichkeit gab die erforderlichen speziellen Patientendaten einzusehen, sie zu analysieren und mit weiteren Untersuchungen darauf aufzubauen.

Ein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Marek Jauß, der mir das Thema für diese Doktorarbeit zur Verfügung stellte. In vielen Gesprächen hat er mich uneigennützig durch das umfangreiche Stoffgebiet geleitet, seine vorbildliche Unterstützung war für mich Ansporn. Seine Initiativen und Veröffentlichungen, in die er mich ständig einbezog, waren zu meiner vorhandenen Motivation zusätzlicher Ansporn zur Erreichung meines Ziels.

Mein weiterer Dank gilt Frau Dr. K. Madlener für die Auswertung der Gerinnungsparameter an der Gerinnungsambulanz der Kerkhoff Klinik, Bad Nauheim. Ebenfalls danken möchte ich Frau C. Reitz und Frau H. Reckhaus aus dem Ultraschalllabor der Neurologischen Klinik Gießen für ihre hilfreiche Unterstützung.